

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Миронова Алена Константиновна**

**Состояние здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально  
низкой массой тела, и дифференцированная система оказания им  
медицинской помощи в раннем возрасте**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант  
доктор медицинских наук, профессор  
Османов Исмаил Магомедтагирович

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	18
1.1 Современное представление о недоношенных детях.....	18
1.2 Анатомо-физиологические особенности органов и систем недоношенного ребенка как основа в развитии патологических процессов и заболеваний .....	22
1.3 Особенности органов мочевой системы у недоношенных детей .....	44
1.4 Современные подходы к мониторингованию состояния здоровья и оказанию медицинской помощи недоношенным детям .....	50
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП .....	60
2.1 Дизайн исследования и общая характеристика обследованных групп детей... ..	60
2.2 Методы исследования.....	72
2.2.1 Клинико-эпидемиологические методы исследования .....	72
2.2.2 Клинико-анамнестический метод и объективное исследование.....	73
2.2.3 Лабораторно-инструментальные исследования.....	78
2.3 Статистическая обработка результатов .....	85
ГЛАВА 3. ЧАСТОТА, СТРУКТУРА И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ, РОДИВШИХСЯ С ОНМТ И ЭНМТ .....	86
3.1 Частота и структура заболеваний у детей до 3 лет жизни, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.....	86
3.2 Клиническая характеристика заболеваний у детей в раннем возрасте, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.....	95
3.2.1 Заболевания нервной системы у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ .....	95
3.2.2 Болезни органов дыхания.....	107
3.2.3 Заболевания сердечно-сосудистой системы у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела .....	115
3.2.4 Заболевания органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).....	131

3.2.5 Заболевания органов мочевой системы .....	146
3.3 Эхографические особенности в норме и при патологии у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.....	163
3.3.1 Эхографические особенности головного мозга у недоношенных детей в нео- и постнеонатальном периодах и их корреляция с исходами.....	165
3.3.2 Особенности эхографической картины почек у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в сопоставлении с функциональным состоянием почек и морфологическими данными .....	184
3.3.3 Особенности эхографической картины легких у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ .....	192
3.3.4 Ультразвуковое исследование мягких тканей у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ .....	203
3.3.5 Ультразвуковое исследование паховых каналов у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ .....	209
3.4 Клинические проявления и отдаленные последствия COVID-19 у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.....	212
3.4.1 Анализ работы Центра восстановительного лечения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, ДГКБ им. З. А. Башляевой .....	213
3.5 Анализ причин инвалидизации детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ .....	219
3.6 Структура причин летальности и клинико-морфологические параллели при патологических состояниях у недоношенных детей (по данным аутопсийного материала).....	235
ГЛАВА 4. ИММУНОПРОФИЛАКТИКА У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ОНМТ И ЭНМТ .....	267
4.1 Тактика повышения охвата вакцинацией детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела с использованием персонализированного подхода.....	267
4.2 Персонализированный подход к тактике повышения охвата вакцинацией детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела .....	268

4.3 Иммунизация детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, против РСВ-инфекции препаратом паливизумаб .....	287
4.3.1 Заболеваемость на фоне иммунизации .....	291
4.3.2 Заболеваемость в группе сравнения.....	293
4.3.3 Переносимость и эффективность иммунизации .....	293
4.3.4 Влияние иммунизации на заболеваемость при БЛД .....	294
4.3.5 Влияние иммунизации на заболеваемость при ВПС.....	295
ГЛАВА 5. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ СИСТЕМА МЕДИЦИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ В ОНМТ И ЭНМТ, В БЛИЖАЙШИМ И ОТДАЛЕННОМ ПОСТНЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.....	297
5.1 Алгоритм наблюдения детей с поражением нервной системы.....	312
5.2 Алгоритм наблюдения детей с поражением органов ЖКТ .....	314
5.3 Алгоритм наблюдения детей с кардиологической патологией.....	318
5.4 Алгоритм мониторингования при заболеваниях ОМС у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ .....	320
5.5 Алгоритм мониторингования при заболеваниях бронхолегочной системы у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ .....	323
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	325
ВЫВОДЫ .....	351
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	354
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	355
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	356
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	361
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	395
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	396
ПРИЛОЖЕНИЕ В .....	397
ПРИЛОЖЕНИЕ Г .....	398
ПРИЛОЖЕНИЕ Д .....	399

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Стремительное развитие и внедрение современных технологий в перинатальную медицину определили новую эру в реанимации и выхаживании недоношенных детей (Сухих Г.Т., 2019; Дегтярев Д.Н., 2019; Иванов Д.О., 2020; Адамян Л.В., 2021; Володин Н.Н., 2022). В процессе модернизации здравоохранения по всей стране продолжают создаваться новые перинатальные центры, детские стационары оснащены современным медицинским оборудованием, отвечающим международным стандартам, ведется непрерывная подготовка и совершенствование специалистов (Володин Н.Н., 2009; Иванов Д.О., 2019; Сухих Г.Т., 2019).

В результате этого отмечается «устойчивая тенденция к снижению показателя перинатальной смертности в России в течение последних лет, преимущественно за счет уменьшения ранней неонатальной смертности» (Шабалов Н.П., 2019; Иванов, Д.О. 2020). Одновременно с этим отмечается ежегодный прирост количества детей, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Безусловно, данный контингент детей, нуждается не только в длительном выхаживании и лечении, но и требует последующего длительного мониторинга состояния здоровья и качества жизни с проведением пролонгированной абилитации (Katheria A.C. et al., 2021; Архипова М.Ю., 2016). Это особенно актуально с учетом того, что у данной когорты детей высок риск развития инвалидизирующих состояний, обусловленных прогрессирующим заболеванием жизненно важных органов и систем, прежде всего, нервной и бронхолегочной (Кешишян Е.С., 2019; Федорова Л.А., 2014; Katheria A.C., 2021; Овсяников Д.Ю., 2022).

Принцип оказания медицинской помощи данному контингенту детей должен быть максимально дифференцированным с учетом основных факторов, влияющих на состояние их здоровья «(гестационный возраст, степень зрелости и масса тела на момент рождения, степень выраженности нарушений со стороны

жизненно важных органов и систем) и оптимального использования арсенала современных достижений реанимационной медицины, своевременности оказания реабилитационной помощи и последующего восстановительного лечения» (Федорова Л.А., 2014; Сахарова Е.С., 2017; McGowan E.C., 2019; Varisco G., 2021; Patil M., 2022; Кешишян Е.С., 2023).

Вместе с тем интенсивная терапия и реанимация детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, могут определять ряд особенностей развития на первом году жизни, которые необходимо учитывать при планировании дальнейшей тактики реабилитации и мониторингования состояния их здоровья (Лебедева О.В., 2019).

Отдельного внимания заслуживает иммунопрофилактика у недоношенных детей с учетом их высокой уязвимости к инфекционной патологии. В этом контексте особенно следует отметить детей с БЛД, которая составляет высокую долю в структуре заболеваний детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ (Таточенко В.К., 2013; Salamouras D., 2015; Баранов А.А., 2018; Намазова-Баранова Л.С., 2019). При этом установлено, что ведущим инфекционным агентом, способствующим прогрессированию заболевания, является респираторно-синцитиальный вирус (Овсянников Д.Ю., 2017; Давыдова И.В., 2018; Karampatsas K., 2019; Launa M.S., 2020; Piñeros J.G., 2021; Овсянников Д.Ю., 2022).

Таким образом, высокий уровень заболеваемости с последующим риском развития инвалидизирующих состояний, определяют актуальность разработки и внедрения научно обоснованной дифференцированной системы оказания медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время в литературе активно обсуждаются результаты научных исследований, посвященных проблемам недоношенных детей. В большей мере эти исследования касаются проблем выхаживания и лечения в неонатальном периоде, особенно в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (Ditzenberger G., 2014; Малыгина О.Г., 2014; Заваденко Н.Н., 2018; Дегтярев Д., 2019; Сахарова Е.С., 2019; Андрущенко Н.В., 2019).

Многие работы последних лет сконцентрированы на решении прикладных вопросов вскармливания, диагностики врожденных и перинатальных инфекций, антибактериальной и респираторной терапии детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, диагностики и лечению ретинопатии недоношенных, БЛД, ДЦП (Glass H.C., 2015; Momany A.M., 2018; Srinivas J.R., 2018; Дегтярев Д., 2019).

Вместе с тем недостаточно научных работ, всесторонне охватывающих состояние здоровья в указанной группе детей с оценкой его в отдаленной динамике. Отсутствуют также четкие единые подходы и стандарты мониторинга состояния здоровья и наблюдения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста. В частности, отсутствуют рекомендации в отношении конкретных сроков, спектра и кратности консультативной помощи и проведения диагностических исследований у данного контингента детей.

Таким образом, вопрос оказания медицинской помощи недоношенным детям в периоде раннего возраста является весьма актуальным. Совершенствование оказания медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, требует научной разработки дифференцированной системы с учетом новых знаний о частоте и структуре заболеваний, их клинических особенностях и критериях прогрессирования у указанной группы детей. Данная система должна регламентировать конкретные сроки и объемы консультативной и лечебно-диагностической помощи на протяжении всего периода раннего возраста.

Это поможет существенно снизить заболеваемость, летальность и развитие инвалидизирующих состояний, а также повысить качество жизни у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования** – разработка дифференцированной системы медицинского наблюдения детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, для совершенствования медицинской помощи недоношенным детям в периоде раннего возраста.

В соответствии с целью исследования, поставлены **задачи:**

1. Установить частоту и структуру заболеваемости в периоде раннего возраста у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, по данным многолетнего наблюдения (2012–2021 гг.) в центре восстановительного лечения на базе многопрофильного детского стационара.

2. Определить клиническую характеристику поражения органов и систем у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в периоде раннего возраста.

3. Выявить факторы риска развития инвалидизирующих состояний у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

4. Определить особенности эхографической картины жизненно важных органов и систем у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, при различных патологических состояниях.

5. Представить научный анализ причин летальных исходов по данным аутопсийного материала у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, с проведением клинико-морфологических параллелей.

6. Разработать тактику персонализированного подхода к повышению охвата вакцинацией детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в центре восстановительного лечения на базе многопрофильного детского стационара.

7. Оценить эффективность многолетней программы иммунизации против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, препаратом паливизумаб в центре восстановительного лечения на базе многопрофильного детского стационара (за период 2012–2021 гг.).

8. Разработать научно обоснованную систему оказания медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в периоде раннего возраста с оценкой ее отдаленной эффективности в 3-летней динамике.



### **Научная новизна**

По результатам ретро- и проспективных исследований на большом клиническом материале установлена частота, структура, клинические особенности и тенденции течения заболеваний жизненно важных органов и систем в периоде раннего возраста у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

Впервые получены современные знания об особенностях клинического течения COVID-19 у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

По данным аутопсийного материала установлена структура причин летальных исходов, среди которых у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, ведущее место занимают внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК). Выявлена взаимосвязь клинического течения патологических процессов с патоморфологическими изменениями: высокая частота внутричерепных кровоизлияний, задержка формирования легочной ткани, кистозная дисплазия почек на фоне острого повреждения почек (ОПП).

Показано, что у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, эхографическая картина головного мозга, дыхательной и мочевой систем в неонатальном периоде, представленная характерными признаками морфологической незрелости, имеет отличия по сравнению с доношенными детьми и в периоде раннего возраста вследствие особенностей внеутробного созревания, индивидуального преморбидного фона и перинатальной патологии.

На основании сопоставления клинико-диагностических данных и данных морфологических исследований выделены информативные предикторы развития инвалидизирующих состояний, среди которых основными являются: гестационный возраст менее 28 недель, экстремально низкая масса тела при рождении, кислородная зависимость более 28 дней после рождения, внутрижелудочковые кровоизлияния 3-й степени, перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия в сочетании с низкими показателями физического (менее 10 центили) и психомоторного развития к 12 месяцам скорректированного возраста.

Доказана клиническая эффективность долгосрочной (2012–2021 гг.) программы иммунизации против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ) детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в центре восстановительного лечения детей до 3 лет (ЦВЛ) на базе многопрофильного детского стационара препаратом паливизумаб, что позволило расширить охват иммунизацией детей и существенно снизить уровень заболеваемости РСВ-инфекцией.

Разработана и доказана эффективность научно обоснованной системы дифференцированной медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста.

### **Теоретическая значимость**

Теоретическая значимость результатов диссертационной работы обоснована тем, что соискателем изложены положения, вносящие вклад в углубление представлений и возможностей оказания дифференцированной медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, расширяющие границы их применения.

Разработана новая научная идея, обогащающая научную концепцию – применительно к теме диссертационной работы результативно использовать комплекс существующих базовых методов исследования, что позволило создать дифференцированную систему оказания медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста, сделавшую возможным в каждом конкретном случае выделять индивидуальные специфические признаки заболеваний у исследуемой группы недоношенных детей и, таким образом, оказывать целенаправленную медицинскую помощь.

Создана система поддержки принятия врачебных решений при заболеваниях жизненно важных органов и систем в раннем возрасте среди детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, которые могут быть рекомендованы к внедрению в реальную клиническую практику, в профессиональную образовательную программу высшего образования – программу подготовки врачей в ординатуре и аспирантуре по специальности «Педиатрия», а также врачей детских

специальностей в рамках непрерывного профессионального постдипломного образования.

Полученные результаты расширяют возможности их применения не только в педиатрической практике, но и в смежных детских специальностях (кардиология, неврология, нефрология, гастроэнтерология, пульмонология, ультразвуковая диагностика) и обогащают концепцию усовершенствования медицинской помощи недоношенным детям, способствуют внедрению новых технологий диагностики и дифференцированного подхода наблюдения в практику.

Разработанная дифференцированная система медицинского наблюдения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, включающая в том числе систему поддержки принятия врачебных решений, является достоверной в плане повышения качества оказания медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ. При этом определяющим фактором является персонализированный подход к выбору тактики наблюдения, объема и кратности консультативной помощи и диагностических обследований детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста.

### **Практическая значимость**

Разработанная дифференцированная система медицинского наблюдения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста, позволяет значительно улучшить ближайшие и отдаленные результаты катамнестического наблюдения, а также может использоваться как дополнительный эффективный инструмент в системе поддержки принятия врачебных решений.

Полученные новые знания об особенностях течения COVID-19 у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, позволяют повысить качество оказания им медицинской помощи и минимизировать риск осложнений при данной инфекции.

Разработанные и внедренные прогностические критерии исходов хронических заболеваний с учетом клинико-морфологической картины патологических процессов позволяют снизить частоту инвалидности у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

Предложенные характеристики эхографической картины жизненно важных органов и систем у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, позволяют более широко использовать ультразвуковой метод исследования и минимизировать, таким образом, излишнюю лучевую нагрузку при использовании рентгенологических методов исследования.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена на базе кафедры педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского (зав. кафедрой д.м.н., проф. И.Н. Захарова) ФГБОУ РМАНПО МЗ РФ (ректор д.м.н., проф., член-корреспондент РАН Д.А. Сычев) на клинической базе ГБУЗ «Детской городской клинической больнице им. З. А. Башляевой ДЗМ» (главный врач д.м.н., проф. И. М. Османов).

При написании диссертационного исследования проведен анализ современных российских и зарубежных источников, охватывающих различные стороны состояния здоровья и оказания медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Особое внимание уделялось морфофункциональным особенностям и характеру клинического течения различных заболеваний у данного контингента детей. Были использованы методы сбора и обработки медицинской документации и пролонгированное проспективное наблюдение за 2961 недоношенным ребенком, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В группу сравнения вошли 3000 доношенных новорожденных. Для проведения клинико-морфологических параллелей в исследовании была выделена группа из 430 детей, умерших в периоде новорожденности. Обработка полученных результатов проводилась статистическими методами с применением пакета программ SAS 9.4.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Установлены различия в частоте, структуре, а также в клиническом течении заболеваний у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, по сравнению с доношенными детьми, которые проявляются достоверным преобладанием респираторного дистресс-синдрома, внутриутробной/постнатальной пневмонией, внутрижелудочковыми кровоизлияниями, ретинопатией недоношенных, легочной

гипертензией, врожденными пороками сердца, некротизирующим энтероколитом, острым повреждением почек, анемией, младенческими гемангиомами. Доказано, что высокий уровень заболеваемости нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевой и пищеварительной систем сохраняется в периоде раннего возраста и имеет тенденцию к прогрессированию, что требует пролонгированного целенаправленного медицинского наблюдения данного контингента детей.

2. Выявленные дополнительные информативные особенности эхографической картины жизненно важных органов и систем (нервной, дыхательной, мочевой) у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, полученные при ультразвуковом исследовании, обосновывают его более широкое использование в педиатрической практике, позволяя в ряде случаев заменить им другие лучевые диагностические методы (в том числе требующих применения наркоза) для минимизации лучевой нагрузки.

3. Доказано, что внедрение дифференцированной системы медицинского наблюдения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста, персонализированного подхода к вакцинопрофилактике, согласно Региональному календарю профилактических прививок и пошагового алгоритма ведения указанной группы детей при конкретных нозологических формах заболеваний, позволяет снизить частоту заболеваний и минимизировать риск их прогрессирования с последующим формированием инвалидизирующих состояний.

### **Степень достоверности**

Теоретическая база исследования основана на расширенном анализе и оценке факторов, влияющих на здоровье детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ (морфофункциональных, интра-, пери- и постнатальных, внешних, лечебно-абилитационных). Практическая значимость проблемы определена высокой частотой заболеваемости и показателями инвалидности у данного контингента детей не только в неонатальном периоде, но и в периоде раннего возраста.

Основные результаты диссертации получены при исследовании большой выборки детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, на протяжении длительного

времени (всего периоде раннего возраста), а также на проведении клинико-морфологических параллелей. Полученные в ходе работы результаты были сопоставлены с аналогичными данными, представленными в независимых литературных источниках. При этом использовались оптимизированные методы сбора и обработки информации в соответствии с целью и задачами исследования.

### **Апробация результатов исследования**

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании кафедры педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава (протокол №32 от 26.12.2022), одобрена локальным независимым этическим комитетом (протокол №7 от 6 июня 2022 года).

Основные положения работы доложены на: конференции Flores Vitae (Москва, 2019); XIV ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины (Москва, 2019); V, VI, VII, VIII VIII Московских городских съездах педиатров с межрегиональным и международным участием (Москва, 2019, 2020, 2021, 2022); International Conference on Pediatrics and Neonatology (Италия, Рим, 2019), 5<sup>th</sup> Global Summit for Premies (Вильнюс, Литва 2019); VI Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Москва, 2020); XII Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Медицинская диагностика» (Москва, 2020); XV Юбилейном Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2021» (Москва, 2021); VI Всероссийском форуме «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – белые ночи – 2021» (Санкт-Петербург, 2021); VIII Общероссийской конференции «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (Сочи, 2021); Всероссийском научно-практическом форуме «Педиатрия сегодня» (Москва, 2021); Всероссийском научно-практическом форуме «Мать и дитя» (Москва, 2021); конференции «Инфекция и ребенок» (Москва, 2021); ежегодной научной конференции «Крепость здоровья» (Москва, 2021); XX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным

участием (Москва, 2021); VIII Общероссийском конференц-марафоне «Перинатальная медицина от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2022); VIII Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2022); Межрегиональной научно-практической конференции «Наши дети. Медицина для благополучия детей и подростков» (Якутск, 2022); II Всероссийском научно-практическом форуме «Педиатрия сегодня» (Москва, 2022); XIV Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Медицинская диагностика» (Москва, 2022); XI Образовательном международном консенсусе по респираторной медицине в педиатрии (Владимир, 2022); XXI ежегодном конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2022).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (акт внедрения от 10.01.2019), ГБУЗ «ДГП № 110 ДЗМ» (акт внедрения от 10.01.2019), ГБУЗ «ДГП №140 ДЗМ» (акт внедрения от 10.01.2019), а также используются в практической работе и других детских амбулаторных центров ДЗ г. Москвы. Материалы диссертации внедрены в учебный процесс на кафедрах педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского (акт внедрения от 01.09.2022) и лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (акт внедрения от 01.09.2021).

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора в науку состоит в разработке научной идеи использования диагностических технологий, обеспечивающих возможность создания дифференцированной системы оказания медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в периоде раннего возраста, что имеет существенное значение для снижения уровня

заболеваемости и минимизации риска формирования инвалидизирующих состояний у данного контингента детей.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах планирования и проведения работы: анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснование актуальности темы диссертации и степень ее разработанности, разработка идеи работы, формулировка цели и задач, определение методологического подхода и методов их решения. Самостоятельно выполнена основная часть работы – клиническое обследование больных, заполнение первичной документации, рассмотрение клинических, лабораторных, инструментальных данных и их статистический анализ. Автор лично проводил ультразвуковые исследования. Самостоятельно автором было проведено научное обобщение результатов, формулирование закономерностей, выводов, практических рекомендаций и всех опубликованных материалов по теме диссертации. Представлены новые подходы к наблюдению детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста. Разработана и внедрена в педиатрическую практику дифференцированная система медицинского наблюдения, а также тактика персонализированного подхода при вакцинации детей, родившихся в ОНМТ и ЭНМТ.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, медицинские науки и направлениям исследования: п. 1 «Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста», п. 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование



моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности», п. 4 «Совершенствование научных, методических и организационных принципов иммунопрофилактики, в том числе активной и пассивной иммунизации здоровых детей и пациентов детского возраста с особыми потребностями».

### **Публикации**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 22 статьи в научных журналах и изданиях, из них 14 статей – в изданиях из Перечня ВАК при Минобрнауки России и 8 статей – в журналах, входящих в международные базы данных Scopus, ResearchGate, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar, EBSCO).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 399 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 322 источника: 91 отечественных и 231 зарубежных. Текст иллюстрирован 78 таблицами и 76 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современное представление о недоношенных детях

Согласно общепринятой отечественной и международной терминологии, недоношенными расцениваются дети с признаками незрелости, которые родились на сроке беременности ранее 37 полных недель [120]. Всемирная организация здравоохранения рекомендует подразделять преждевременные роды в зависимости от гестационного возраста на очень ранние (22–27 недель), ранние (28–33 недели) и преждевременные (34–37 недель) [120].

Несмотря на активное развитие и внедрение новых современных методик в клиническую перинатологию, количество преждевременных родов все еще остается достаточно высоким без тенденции к снижению [43, 64, 120] и в разных странах составляет от 5 до 18% [24, 176, 182, 183]. Вместе с тем выживаемость недоношенных детей с крайней степенью незрелости имеет стойкую тенденцию к увеличению [63, 85, 120, 321].

В зависимости от гестационного возраста на момент рождения, согласно классификации ВОЗ, выделяют следующие варианты недоношенности [120]:

- с 23–27 недель – крайне (экстремально) недоношенные – 5–7%;
- 28–31 неделя – очень (глубоко) недоношенные – 15–20%;
- 32–33 недели – умеренно недоношенные – 20–30%;
- 34–36 поздние недоношенные – 50–60%;
- 37–38 ранние доношенные;
- 39–41 полностью доношенные;
- $\geq 42$  переношенные

В отечественной литературе и клинической практике используется классификация [44, 46] по которой к новорожденным с малой массой тела относятся дети, родившиеся с весом менее 2500 грамм, с дифференцированием по группам:

- 1) низкая (малая) масса тела (НМТ) – 2500–1500 грамм;

2) очень низкая масса тела (ОНМТ) – 1500–1000 грамм;

3) экстремально низкая масса тела (ЭНМТ) – менее 1000 грамм [44, 46, 87].

По данным зарубежных авторов, процент детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, составляет около 1,7%, большая часть из которых приходится на долю детей с ОНМТ – 1,2%, в то время как доля детей с ЭНМТ при рождении составляет около 0,5% [233, 234, 226]. В России процент таких детей еще ниже: дети с ОНМТ – 0,47%, дети с ЭНМТ – 0,35% из числа недоношенных [24, 63]. При этом, несмотря на немногочисленность данного контингента, именно эти дети попадают в группу высокого риска возникновения перинатальных заболеваний с последующим формированием инвалидизирующих состояний.

Указание в литературе о взаимосвязи недоношенности с возможной инвалидизацией в процессе последующего постнатального развития относится еще к 1843 году (У. Литль) [212]. В последующие годы, вплоть до настоящего времени, проблемам недоношенных детей было посвящено большое количество научных исследований [7, 16, 35, 43, 64, 72, 85, 87, 119, 120, 148, 207, 212, 219, 226, 229, 233, 234, 241, 242, 263, 266, 279, 284, 293, 303, 321].

Это особенно актуально с учетом того, что у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, очень высок риск развития инвалидности и летального исхода, обусловленный в большей мере патологией перинатального периода [119, 148, 207, 279, 293].

Так, при оценке риска летальности в перинатальном периоде у детей, родившихся с ОНМТ (до 1500 г) и ЭНМТ (до 1000 г) установлено, что он повышается более чем в 200 раз, а у детей, оставшихся в живых, частота формирования инвалидизирующих состояний до 15 раз превышает аналогичную частоту у доношенных [7, 35, 212, 284]. То есть очевидным является тот факт, что недоношенность может рассматриваться как серьезная угроза неблагоприятного внутриутробного и постнатального развития, на что указывают и другие авторы [35, 87]. Это обусловлено не только недоношенностью как таковой, но и высоким уровнем заболеваемости у этих детей [284]. Установлено, что у 67% детей, родившихся с очень низкой массой тела, имеет место тяжелая асфиксия, в то

время как у детей, родившихся с низкой массой тела (1501–2500 г) на ее долю приходится 7%, а у доношенных – 0,6% [7]. Считается, что недоношенность является одной из главных причин разнообразных психоневрологических расстройств, связанных с развитием инвалидности [7, 241, 242].

Это может способствовать дальнейшему снижению психофизического развития, нарушениям функции опорно-двигательного аппарата, поведенческим и эмоциональным расстройствам. Серьезный риск при этом существует в плане дальнейшего развития судорог. Выраженность неврологических нарушений непосредственно зависит от массы тела и гестационного возраста при рождении [241, 242, 263].

В структуре инвалидизирующих состояний среди недоношенных детей, на первый план выходят заболевания, вызванные поражением нервной системы [7, 242, 241, 266, 16, 72, 40]. При этом у трети детей в возрасте до года отмечаются двигательные нарушения, а также умственная недостаточность, дефекты зрения, слуха и речи [40, 41, 279]. В возрасте 5–14 лет ведущим ограничением жизнедеятельности становится нарушение поведения (36,4%), после которого уже следуют двигательные нарушения – 26% [41, 242].

Так, у детей, с ОНМТ вероятность развития в последующем ДЦП увеличивается в 20–30 раз по сравнению с новорожденными в общей популяции [40, 41, 112, 136, 153, 167]. Показательными в этом плане являются результаты исследования, проведенные еще в 2006 году R. W. Cooke и соавт., которые наглядно продемонстрировали высокий процент инвалидности среди данного контингента детей (до 20%) [141, 142].

«У одной трети выживших детей с экстремально низкой массой тела в дальнейшем развитии могут наблюдаться такие серьезные в плане прогноза заболевания как ДЦП, бронхолегочная дисплазия и ретинопатия» [17, 136, 153].

«При тяжелых церебральных повреждениях у новорожденных, потребовавших применения методов интенсивной терапии и реанимации, частота развития инвалидизирующих состояний возрастает и достигает 97%» [76, 288], как показывает ряд исследований.

Многие тяжелые заболевания нервной системы могут протекать под различными масками у детей, с ОНМТ и ЭНМТ [103, 136, 153]. Это, прежде всего, относится к гипоксически-ишемическим поражениям, под которыми могут скрываться тяжелые морфологические изменения головного мозга в виде очагов некроза с локализацией в коре и субкортикальном белом веществе, перивентрикулярная лейкомаляция и др. [59, 97, 204, 276, 310].

Проблемы перинатальной патологии и основные причины инвалидности с детства имеют не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость. При этом очень важным является оценка состояния здоровья и качества жизни этих детей в отдаленном катамнезе в периоде раннего возраста [91].

Это особенно актуально, учитывая высокий риск формирования у них инвалидизирующих состояний, связанных с ограничением жизнедеятельности. При этом следует отметить особенность их формирования, связанную с тем, что такие ограничения могут возникать постепенно «по мере становления всех функций организма, в том числе высших психических функций, проявляющихся в усвоении знаний и умений. Однако наиболее ответственным этапом становления психомоторных функций является период раннего возраста» [114].

«Раннее начало (с первых недель жизни) физической реабилитации позволяет добиться больших успехов в восстановлении нарушенных функций и снизить степень риска развития грубого неврологического дефицита у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ» [157].

За последние несколько лет в зарубежной литературе стало появляться все больше работ, посвященных наличию структурных особенностей различных органов и систем глубоко и экстремально недоношенных детей ввиду выраженной морфофункциональной незрелости, а также особенностям их внеутробного созревания [117, 150, 168, 177, 290, 305]. Данное понимание необходимо для проведения дифференциального поиска патологии и условной нормы для данного контингента детей и определения возможности проведения и объема как реабилитационных мероприятий, так и медикаментозного лечения.

## **1.2 Анатомо-физиологические особенности органов и систем недоношенного ребенка как основа в развитии патологических процессов и заболеваний**

### *Особенности нервно-психического развития недоношенных детей*

Дети, родившиеся недоношенными, находятся в группе высокого риска по нарушению памяти, сна, дефициту внимания, когнитивным и поведенческим расстройствам [15, 59, 220, 258, 279, 305]. При оценке состояния здоровья особое внимание уделяется проблеме последующего неврологического и когнитивного развития недоношенных детей. Среди наиболее неблагоприятных исходов со стороны нервной системы выделяют детский церебральный паралич, нейросенсорную слепоту, тугоухость, задержку умственного развития, гидроцефалию и эпилепсию [86].

Механизм повреждения головного мозга недоношенного ребенка в перинатальном периоде весьма сложен и имеет мультифакторную природу. Это, прежде всего, обусловлено анатомо-физиологическими особенностями, которые под воздействием повреждающего фактора способствуют формированию структурного церебрального дефекта [15, 117, 220, 258, 279, 290].

К ведущим антенатальным неблагоприятным факторам развития патологии ЦНС у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, оказывающих влияние и на отдаленный прогноз заболевания, относятся: патологическое течение беременности, инфекции матери, внутриутробная инфекция, тяжелая асфиксия, функционирующий артериальный проток, дыхательные нарушения, совокупность ятрогенных факторов (переливания препаратов группы крови, различные терапевтические манипуляции, длительность искусственной вентиляции легких и др.) [208].

В неонатальном периоде первичным инструментальным методом исследования головного мозга, позволяющим оценить гемодинамику, локализацию, размер и характер повреждения является нейросонография. В более поздние сроки по показаниям используют МРТ и КТ головного мозга, в том числе

при необходимости с контрастным усилением сосудистого русла [15, 86, 178, 208, 223, 313].

Среди наиболее часто встречающихся патологических состояний у недоношенных детей, характеризующихся негативным прогнозом в будущем и сопровождающихся высоким риском развития инвалидизирующих состояний, можно выделить следующие [13, 36, 90, 252, 270, 289]:

*Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)* – «один из вариантов гипоксически-ишемического поражения головного мозга, на фоне которого происходит снижение концентрации кислорода в крови и скорости кровотока в перивентрикулярной зоне» [113], следствием чего является возникновение некроза белого вещества головного мозга в перивентрикулярных отделах [77, 113].

ПВЛ существенно утяжеляет состояние ребенка вплоть до развития летального исхода, который по результатам работ отечественных и зарубежных авторов варьирует от 30% до 60% [13, 36, 90, 113, 252, 270, 289]. Частота встречаемости ПВЛ значительно выше среди детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, с гестационным возрастом менее 32 недель по сравнению с доношенными и составляет в среднем 9,2% [36]. От распространенности ПВЛ напрямую зависит степень неврологических нарушений, формирующихся в исходе. Так, тяжелая степень ПВЛ, особенно в сочетании с паренхиматозными повреждениями и вентрикулодилатацией сопряжена с развитием умственной отсталости [36, 270, 289,]. При этом именно для недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, характерны диффузные поражения белого мозгового вещества, чаще в постнеонатальном периоде, с последующим распадом тканей с кавитацией и образованием множественных мелких кист [13].

Следующей распространенной причиной, приводящей к психоневрологическим нарушениям у глубоко недоношенных детей, являются *внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК)*, которые чаще всего развиваются в первые 3 суток жизни, а частота их возникновения имеет обратную зависимость от гестационного возраста на момент рождения и по данным ряда авторов у детей,

родившихся с ЭНМТ, находятся в пределах 40% – 74%, а у детей, родившихся с ОНМТ, – в пределах 15% – 44% [28, 70, 77, 98, 110, 127, 205, 216, 230].

Данная закономерность объясняется наличием у недоношенных детей герминативного матрикса, относящегося к эмбриональной ткани и располагающегося в области стенок боковых и третьего желудочков, который в эмбриональном периоде является структурой, продуцирующей нейробласты и глиобласты. Наличие множества хрупких тонкостенных сосудов в герминативном матриксе обуславливает высокий риск ВЖК [28, 70, 86, 98, 110, 127, 205, 216, 230]. В свою очередь, проникновению мелких геморрагий, ограниченных пределами матрикса, в желудочки и окружающие их ткани, способствует и повышенная фибринолитическая активность, характерная для недоношенных детей, определяющая чрезмерную «кровоточивость» сосудов. Другим неблагоприятным фактором в этом плане является значительно большее содержание в эндотелиальных клетках капилляров герминативного матрикса митохондрий по сравнению с их содержанием в эндотелии системных капилляров. Это делает их более уязвимыми к гипоксически-ишемическим повреждениям ввиду их большей зависимости от окислительного метаболизма [127, 250].

При этом важно отметить, что наибольшая активность герминативного матрикса происходит с 24 по 32 недели внутриутробного развития, после чего начинается его постепенная инволюция и у большинства доношенных детей к моменту рождения он практически полностью отсутствует. Именно это определяет существенную разницу в частоте ВЖК у недоношенных и доношенных детей. Так, у последних ведущим фактором, приводящим к внутрижелудочковым кровоизлияниям, являются родовые травмы, а «источником таких кровоизлияний – сосудистые сплетения боковых желудочков» [127].

«Согласно проспективным исследованиям, недоношенные дети, перенесшие ВЖК, имеют в 5–9 раз больший риск поражения белого вещества, чем новорожденные того же гестационного возраста, но без признаков ВЖК. Постгеморрагическая гидроцефалия может увеличивать этот риск до 18–29 раз»



[262]. «Большое значение в гибели клеток белого вещества при ВЖК играет апоптоз» [90, 127].

Работы ряда авторов указывают на то, что при ВЖК более подвержено поражению белое вещество головного мозга [113, 216]. Однако другие работы указывают на то, что при тяжелых формах ВЖК, в частности приводящих к окклюзионной прогрессирующей гидроцефалии, в коре происходит формирование глиоза, а на более поздних стадиях – изменения нейронов [13, 90].

Помимо этого, неблагоприятным фактором на фоне ВЖК является наличие перивентрикулярных венозных геморрагических инфарктов, которые у 80% детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, «приводят к развитию прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии» [13, 77]. «Сочетание венозных геморрагических инфарктов с постгеморрагической гидроцефалией при ВЖК значительно ухудшает дальнейший прогноз» [262].

Частота ВЖК в зависимости от степени у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, варьирует (I степень около 40% детей, II – у 35%, III степень ВЖК развивают 25% недоношенных). По тяжести течения ВЖК I относят к легкой, в то время как вторая и третья степени характеризуют большую тяжесть заболевания [236].

«Среди основных неблагоприятных отдаленных исходов церебральной ишемии выделяют: моторные нарушения, эпилепсию, задержку психоречевого развития, снижение остроты зрения и слуха, наиболее частым и тяжелым последствием которых является формирование детского церебрального паралича (ДЦП)» [15, 117, 220, 305].

«ДЦП является группой синдромов, возникающих на фоне повреждения развивающегося головного мозга с хроническим непрогрессирующим течением» [128].

Представленные в литературе показатели частоты развития ДЦП у детей, перенесших ПВЛ, сильно разнятся в пределах от 35% до 95% [108, 158, 198, 252, 298]. При этом отмечается преобладание спастической диплегии (от 19% до 70%), в то время как частота гемиплегической формы колеблется в пределах от 0% до

33% [146, 138, 300]. Столь высокая частота спастической диплегии указывает на локализацию поражения вещества головного мозга. При перивентрикулярной лейкомаляции происходит поражение белого вещества головного мозга перивентрикулярной зоны, вблизи которой проходят «нисходящие волокна кортикоспинального тракта, отвечающего за функционирование нижних конечностей» [146, 138]. «Это объясняет взаимосвязь перивентрикулярной лейкомаляции и спастической диплегии. Соответственно, чем больше зона повреждения, тем больше затрагивается двигательных путей, расположенных латеральнее от боковых желудочков, которые отвечают за функционирование верхних конечностей, мышцам головы и шеи» [146, 138, 300].

Трудности раннего выявления ДЦП у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, обусловлены как отсутствием характерной клинической картины в первые месяцы жизни, так и отсутствием повышенной настороженности специалистов [100, 138, 146, 159, 298, 300]. Описанные выше характер и тяжесть неврологических поражений у недоношенных детей могут в постнеонатальном периоде стать причиной формирования эпилептиформной активности [180]. «Существуют разрозненные работы с описанием фокальных пароксизмов (лобных, височных и без четкой локализации очага), генерализованных тонико-клонических приступов, а также инфантильных спазмов (синдрома Веста) у пациентов, перенесших перивентрикулярную лейкомаляцию» [34, 154, 159, 180].

При этом, как и при других патологических состояниях, очень важным в плане дальнейшего прогноза является ранняя диагностика эпилепсии у недоношенных детей, которая требует «своевременного назначения адекватной терапии для минимизации последствий эпилептических пароксизмов, значительно ухудшающих психический и двигательный прогноз развития ребенка» [154, 179, 180].

В итоге «риск формирования неврологической патологии у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в 19–30 раз превышает таковой в общей популяции доношенных детей» [13, 15, 28, 36, 77, 90, 98, 110, 113, 127, 205, 208,

216, 223, 230, 252, 270, 289, 313] не только в раннем периоде, но и вплоть до школьного возраста [137].

В этом плане особую актуальность приобретает выявление детей из группы риска и ранняя диагностика неврологических заболеваний, что является весьма затруднительным ввиду отсутствия, как специфических признаков на ранней стадии заболевания, так и недостаточно повышенной настороженности у педиатров амбулаторного звена [3, 59, 63, 180, 233, 288, 310].

### ***Особенности дыхательной системы недоношенных детей***

Большой вклад в младенческую смертность среди недоношенных детей вносят респираторные нарушения, которые также занимают и ведущее место в структуре их заболеваемости [53, 75]. В свою очередь, структура заболеваний легких у данного контингента детей также зависит от гестационного возраста на момент рождения [51, 52, 53, 75, 291].

Процесс формирования легких у эмбриона происходит с 17 недели беременности, однако альвеолы образуются только начиная с 30-й недели [111]. При этом хорошо известно, что, несмотря на отсутствие альвеол, дети, рожденные с меньшим гестационным возрастом, имеют шансы на выживание в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) [53]. Однако несомненным остается тот факт, что стадия развития легких на момент рождения ребенка является одним из основополагающих факторов, определяющих дальнейший прогноз [51, 52, 53, 291].

«Преждевременное рождение прерывает нормальное развитие легких. В свою очередь, использование агрессивных методов в лечении глубоко недоношенных детей, таких как «жесткий» режим ИВЛ, анте- и постнатальное применение стероидов и др. могут привести к патологическому развитию с ремоделированием легочной ткани, характерной для бронхолегочной дисплазии (БЛД)» [65, 75].

«Созревание легких связывают с появлением сурфактанта в альвеолах. В то же время, понятие "незрелость" легкого и вообще органов дыхания недоношенного ребенка гораздо шире и включает в себя независимо

контролируемые морфологические, биохимические и функциональные признаки» [65], которые «определяют патологические реакции и механизмы развития заболеваний, на которые должны быть направлены терапевтические и профилактические мероприятия» [65, 111, 248, 291].

Одним из нарушений функционирования органов дыхания, часто встречающихся среди недоношенных детей, «является апноэ недоношенных, развитие которого связывают с незрелостью дыхательного центра ствола головного мозга, центральных и периферических хеморецепторов и легочных рефлексов. Этим обусловлена высокая частота обструктивных (6% – 14,2%) или смешанных (30% – 49,6%) апноэ» [165].

«Ухудшению ситуации способствует характерный для недоношенных новорожденных носовой тип дыхания, который существенно отличается от такового у доношенных значительно более низкой эффективностью в связи с высоким сопротивлением дыхательных путей. Поэтому ротовое или ротоносовое дыхание, которое и в норме способствует коллабированию верхних дыхательных путей, сопровождается у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, эпизодическими обструкциями (обструктивное или смешанное апноэ), снижением частоты и объема дыхания, минутной вентиляции, уровня насыщения (сатурации) крови кислородом (SatO<sub>2</sub>), усиливающихся при окклюзии носовых ходов, например, на фоне течения ОРЗ» [51, 163, 165].

«Бронхи недоношенного ребенка имеют узкий просвет и покрыты нежной, хорошо снабжаемой кровью и легко набухающей слизистой оболочкой» [51, 65]. «Результаты морфометрических исследований у недоношенных демонстрируют нарушение гистологической структуры бронхов на фоне недоношенности в виде гиперплазии их гладкой мускулатуры и бокаловидных эпителиальных клеток» [193]. «Дополнительной причиной, вызывающей эпизоды бронхиальной обструкции (острые бронхиолиты, обструктивные бронхиты) и гиперреактивность дыхательных путей у недоношенных, является БЛД в связи со свойственными для данного заболевания уменьшением диаметра бронхов, гипертрофией и гиперплазией гладкой мускулатуры бронхов и бронхиол» [51, 65, 106, 111, 291].

«При этом указывается на вероятные различия в патогенезе бронхиальной гиперреактивности у недоношенных при наличии БЛД и в случае ее отсутствия. Если в первом случае в основе гиперреактивности бронхов лежит хроническое воспаление, то во втором признаки воспаления в бронхиальном дереве отсутствуют, а обструкция в большей степени обусловлена бронхоспазмом» [111, 291].

«Недоношенные дети в связи с узостью и ремоделированием бронхов имеют повышенный риск возникновения таких заболеваний, как острый и облитерирующий бронхиолит и бронхиальная астма (БА)» [65].

«Недоношенность с БЛД или без является признанным фактором риска развития тяжелой инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), чему способствует, кроме узости дыхательных путей и незрелости регуляции дыхания, низкий уровень трансплацентарного иммунитета у детей, родившихся преждевременно» [65, 278]. Например, «тяжесть течения РСВ-инфекции у недоношенных детей и детей с БЛД по сравнению доношенными сверстниками подтверждается высокой частотой госпитализаций, в том числе в ОРИТ, с потребностью в ИВЛ и сопряжено с высокими рисками летальных исходов» [65, 278].

«Аналогичную обратную зависимость от гестационного возраста и массы тела при рождении имеет частота БА, для которой недоношенность является фактором риска наряду с кесаревым сечением (частым способом родоразрешения недоношенных детей)» [104, 173, 185, 231]. Как свидетельствуют данные ряда публикаций, «у детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении БА сформировалась в 18% наблюдений, у детей с низкой массой тела частота БА была 12%, в то время как у родившихся с массой 2500 г и выше БА определялась в 11% наблюдений» [26, 32, 104, 105, 106, 271, 315].

Так, по результатам исследования Д.Ю. Овсянникова и соавт. (2018), «преждевременные роды ассоциировались с повышенным риском развития БА у 12,7% детей (ОШ 1,7; 95%-й ДИ 1,53–1,89;  $p < 0,00001$ ). риск был особенно высоким

в группе недоношенных детей с БЛД и сопряжен с гестационным возрастом и массой тела на момент рождения (ОШ 2,20; 95%-й ДИ 1,52–3,19;  $p < ,0001$ )» [32].

«В ранних источниках литературы, описывающих БЛД, было отмечено выраженное гипертензивное ремоделирование легочных сосудов в тяжелых случаях заболевания и тот факт, что наличие ЛГ после достижения возраста 3 месяцев было ассоциировано с высокой смертностью, достигавшей 40%» [111]. «После открытия сурфактанта и широкого его использования для лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных поздняя легочная гипертензия (ЛГ) по-прежнему связана с плохим прогнозом в плане выживаемости у детей с новой формой БЛД» [69, 245, 278]. «Тяжелая ЛГ после первых нескольких месяцев жизни ассоциирована с 47% смертностью в течение 2 лет после установления диагноза» [278].

«Высокое легочное сосудистое сопротивление у больных с БЛД вызывает ухудшение функции правого желудочка, снижение сердечного выброса, ограничение доставки кислорода к тканям, усиление отека легких и, возможно, повышение риска внезапной смерти. ЛГ при БЛД все чаще выявляется у недоношенных детей грудного возраста с меньшим риском смерти, и в ретроспективных исследованиях ЛГ методом эхокардиографии (ЭхоКГ) была выявлена примерно у 25% – 37% детей грудного возраста с БЛД» [51, 52, 129, 173, 185, 217, 231, 274].

«Диагностика ЛГ и других сердечно-сосудистых осложнений у детей грудного возраста с БЛД может быть затруднительна вследствие невыраженности клинических признаков и симптомов ЛГ или их однотипности с респираторными проявлениями БЛД» [129, 215, 275, 285, 307]. «С учетом значительной корреляции между ЛГ и выживаемостью при БЛД, ранее выявление ЛГ серьезно улучшает прогноз и позволяет своевременно назначить адекватную терапию с использованием более агрессивной респираторной поддержке, кардиотропных и сосудорасширяющих препаратов, а также при необходимости определять показания к хирургическому вмешательству, в том числе катетеризации сердца для улучшения отдаленных исходов» [52, 215, 275, 285].

«Легочная система кровообращения при БЛД характеризуется патологическим (дисморфным) ростом сосудов, который включает уменьшение количества мелких легочных артерий и изменение характера распределения сосудов в легочной интерстиции» [51, 75, 111]. «Такое уменьшение площади поверхности альвеолярных капилляров приводит к нарушению газообмена, в результате чего увеличивается потребность в длительной кислородотерапии и ИВЛ, увеличению предрасположенности к гипоксемии при острых респираторных инфекциях и физической нагрузке и риску развития тяжелой ЛГ» [215, 285].

«Для недоношенных детей характерно почти горизонтальное положение ребер. Грудная клетка как будто постоянно находится в состоянии вдоха. Дыхательные мышцы, а также диафрагма у недоношенных детей развиты слабо. На мышечную часть диафрагмы у недоношенных детей приходится менее 10% массы диафрагмы, в то время как у доношенных – 25%. Кроме того, у недоношенных диафрагма расположена более высоко, а движения ее ограничены, составляя всего 2–3 мм. Все перечисленные обстоятельства приводят к ограничению движений (экскурсиям) грудной клетки при дыхании, обуславливая его поверхностный характер, недостаточную вентиляцию нижнезадних отделов легких» [65]. Поэтому «дыхательная система, плохо переносящая нагрузки, характеризуется слабостью дыхательных мышц и отсутствием адекватной жесткости незрелой грудной клетки, что дополнительно нарушает гомогенную аэрацию легких и достижение стабильной функциональной остаточной емкости легких, что лежит в основе патогенеза РДС новорожденных» [291].

«Система сурфактанта является одной из последних систем, которая развивается до рождения и созревает между 29-й и 32-й неделями беременности» [112, 291]. «Клетки типа II, содержащие пластинчатые тела, появляются между 20-й и 24-й неделями беременности, а позже (около 30-й недели) сурфактант начинает выделяться в просвет дыхательных путей» [65].

«Чем меньше гестационный возраст ребенка, тем выше частота развития РДС новорожденных, достигающая 92% у детей с гестационным возрастом 24–25 недель» [51, 52, 53, 75, 111, 291].

«Недостаток сурфактанта – это основной пусковой фактор развития РДС недоношенных. В 1959 г. М.Е. Avery и J. Mead впервые показали, что минимальное поверхностное натяжение солевых экстрактов легочной ткани недоношенных, умерших в результате нарушения дыхания, высоко и обусловлено недостаточным количеством сурфактанта в легких» [107]. «Современными исследованиями установлено, что внеклеточный альвеолярный пул сурфактанта составляет к рождению у здорового доношенного зрелого новорожденного около 100 мг/кг, в то время как у недоношенного с РДС этот показатель составляет лишь 1–15 мг/кг» [65, 75].

«В основе патогенеза РДС новорожденных, согласно современным представлениям, лежат два основных процесса – задержка резорбции фетальной легочной жидкости и повышение проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера» [291].

«Фетальная легочная жидкость (ФЛЖ) вырабатывается эпителием легких плода и является предпосылкой для нормального внутриутробного развития легких. Перед родами продукция ФЛЖ снижается, а в последующем ФЛЖ резорбируется из просвета альвеол. У недоношенных новорожденных с БЛД количество эпителиальных транспортных каналов уменьшено, что приводит к задержке резорбции ФЛЖ» [65]. «Кроме того, обратная резорбция ФЛЖ зависит от количества сурфактанта в альвеолах, его сниженное количество также уменьшает резорбцию» [122]. «Легочная жидкость без сурфактанта характеризуется высоким поверхностным натяжением и за счет этого вызывает блокаду терминальных дыхательных путей. Это является причиной потребности в высоком давлении на вдохе для адекватного газообмена. Образующиеся в дыхательных путях пробки из легочной жидкости приводят к обструкции. На вдохе в дыхательных путях проксимальнее пробки отмечается растяжение эпителия, а на выдохе дистальнее пробки – коллапс. Эти процессы приводят



вначале к неомогенности вентиляции, микротравме легкого с выходом в альвеолы протеинсодержащей жидкости и развитием воспаления, в последующем – к синдрому утечки воздуха.

Интактная альвеолярная мембрана имеет плотную структуру, поэтому в ФЛЖ белки не обнаруживаются. При повреждении этого эпителиального барьера вследствие воздействия токсичных радикалов кислорода, протеаз, механического перерастяжения при проведении ИВЛ белки плазмы крови, включая альбумин и фибриноген, проникают в альвеолярное пространство. Этот феномен получил название «утечка белка из легких» у недоношенных детей». В более тяжелых случаях образуются гиалиновые мембраны [65, 122].

«Ателектазы, образование гиалиновых мембран и интерстициальный отек уменьшают податливость легких. Для растяжения альвеол и бронхиол компенсаторно это приводит к сравнительно высокому давлению. Недостаточный синтез и выделение сурфактанта в сочетании с малым объемом ацинусов и сниженным комплаенсом приводят к образованию ателектазов, сохранению перфузии альвеол в отсутствие вентиляции, что лежит в основе гипоксии и гиперкапнии. Гиперкапния, гипоксия и ацидоз совместно приводят к спазму сосудов системы легочной артерии с дальнейшим право-левым шунтированием, ишемией легкого, усугубляющей дефицит сурфактанта. В этом состоит «порочный круг» патогенеза РДС. В дальнейшем возможны два варианта развития событий – репарация или формирование БЛД» [122, 294].

«Фаза репарации начинается обычно на 24–48-м часу жизни ребенка даже при выраженном повреждении легких. Разрешение РДС характеризуется абсорбцией внутриальвеолярного транссудата и очищением альвеол, что способствует нормализации легочного газообмена. У ребенка, умершего через 1–2 дня после рождения, в легких осмиофильные пластинчатые тела, представляющие собой депо сурфактанта, отсутствуют, однако их находят у новорожденных, проживших 4 дня и более [249]. «Концентрация фосфолипидов и протеина А сурфактанта (SP-A) в трахеальном секрете у детей с РДС постепенно

увеличивается в течение первых 72–96 часов, достигая в фазе выздоровления концентрации здоровых новорожденных» [122, 249].

В итоге «РДС преодолевается, только когда в альвеолах находится достаточное количество сурфактанта и прекращается поступление ингибиторов в альвеолярное пространство. Спустя 5–7 дней после рождения гиалиновые мембраны начинают исчезать, поскольку они фагоцитируются макрофагами. Альвеолярный эпителий замещается кубоидальными клетками, которые постепенно уплощаются. Для полного клиничко-рентгенологического выздоровления от РДС требуется не менее 3–4 недель» [249].

«В тяжелых случаях РДС переходит в БЛД. Этот процесс характеризуется сохранением повышенной проницаемости легочного эпителия, свойственной для РДС» [291], «вследствие чего происходит абсорбция альвеолярного трансудата/экссудата через альвеолярную стенку с последующим развитием интерстициального фиброза» [65, 291].

Резюмируя, с анатомо-физиологическими особенностями бронхолегочной системы у недоношенных детей сопряжен высокий риск развития в последующем таких тяжелых заболеваний с серьезным прогнозом, как БЛД, ЛГ и БА.

### ***Особенности сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей***

В процессе адаптации недоношенных новорожденных к внеутробной жизни особая роль отводится сердечно-сосудистой системе (ССС) [124, 308].

Определяющими факторами при этом, как и при поражении других органов и систем, являются зрелость сердечно-сосудистой системы, пренатальная и постнатальная асфиксия, гестационные факторы, неблагоприятные случаи во время беременности, способ родоразрешения [124, 172, 251, 308, 312].

По данным разных авторов, «у 40% – 70% детей отмечаются постгипоксические нарушения работы ССС, синдром персистирующего фетального кровообращения, транзиторная легочная гипертензия и респираторный дистресс-синдром. Последствия этих нарушений могут сохраняться длительное время, регистрируются в различные возрастные периоды

и становятся причиной многих заболеваний» [3], в том числе требующих хирургической коррекции [3, 4, 8, 62], что усугубляет тяжесть течения РДС [52].

«Данные состояния могут быть связаны как со спазмом артериальных сосудов легких в результате длительной оксигенотерапии, так и в результате гиперплазии мышечной оболочки мелких артерий легких» [312]. «В результате легочное сосудистое сопротивление начинает превышать системное сопротивление, что приводит к шунтированию венозной крови через открытый артериальный проток (ОАП) и открытое овальное окно (ООО) справа налево, а также к значительному повышению легочного сосудистого сопротивления и длительно сохраняющемуся гемодинамически значимому функционирующему артериальному протоку (ГЗФАП). Персистенция ГЗФАП отмечается у 60–80% недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ» [161, 314]. «Особенностями гемодинамики при ГЗФАП является перераспределение крови из большого круга кровообращения в малый, в результате чего гиперволемиа малого круга кровообращения приводит к отеку легкого у детей с первично легочной патологией любого генеза, а в большом круге наблюдается гиповолемиа. Увеличение объемной нагрузки в результате перераспределения крови на левые отделы сердца может вызвать декомпенсацию сердечной деятельности по левожелудочковому типу и прогрессированию отека легкого» [20, 314, 260].

Ряд российских исследователей в последние годы отмечает рост числа детей с ГЗФАП, «число случаев клинически выраженного функционирующего артериального протока увеличивается пропорционально уменьшению гестационного возраста» [4, 8, 62]. «Длительное сохранение ГЗФАП отмечается преимущественно у детей с массой тела при рождении менее 1000 г и гестационным возрастом менее 28 недель. ГЗФАП повреждает не только легочную ткань и увеличивает риск развития БЛД, но и приводит к «обкрадыванию» мезентериального кровотока и гипоперфузии желудочно-кишечного тракта, что является фактором риска формирования некротизирующего энтероколита, приводит к флюктуации мозгового кровотока и снижению конечной диастолической и средней скорости кровотока. Результатом

таких нарушений могут быть внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и гипоксические поражения головного мозга» [161, 217].

Крайне часто «недоношенные новорожденные, особенно родившиеся с ЭНМТ, находятся в критическом состоянии, и в 30% случаев развивается транзиторная ишемия миокарда, кроме того, признаки ишемического поражения миокарда различной степени выраженности отмечаются у 80% новорожденных с тяжелой формой пневмонии и сепсисом» [102]. «Транзиторная ишемия миокарда (ТИМ) связана с временным уменьшением или прекращением кровообращения в отдельных участках сердечной мышцы, приводящим к снижению ее функциональной активности» [62, 102]. «Отдаленным результатом гипоксического повреждения сердечной мышцы является очаговая дистрофия, которая в последующем может закончиться очаговым кардиосклерозом» [4, 20, 314].

«Дополнительным отягощающим фактором является нарушение вегетативной регуляции сердца и сосудов в том числе и коронарных в результате воздействия неблагоприятных факторов экстракардиального происхождения у недоношенного новорожденного» [161]. Это приводит также «к задержке формирования зрелого типа метаболизма кардиомиоцитов, энергетическому истощению кардиомиоцитов и очаговой дистрофии миокарда, с нарушением процессов адаптации ССС к внеутробному существованию» [161].

В частности, выраженность гипоксии миокарда «зависит от степени перенесенной при рождении асфиксии, артериальной гипоксемии вследствие респираторной патологии, а также от факта проведения ИВЛ и др.» [20, 102, 161, 260, 314].

«У недоношенных младенцев имеет место неспособность незрелого миокарда эффективно работать на фоне резко возросшего общего периферического сосудистого сопротивления, при этом церебральное сосудистое русло может реагировать на снижение сердечного выброса не вазодилатацией, а вазоконстрикцией, что приводит к снижению церебральной перфузии, даже на

фоне нормальных цифр АД (поскольку при этом церебральные сосуды реагируют на снижение выброса как органы с низким приоритетом)» [20, 27, 181, 260].

Таким образом, отмеченные анатомо-физиологические особенности ССС у недоношенных детей лежат в основе несостоятельной адаптации ребенка к внеутробной жизни. Вместе с тем имеющиеся в литературе работы относительно оптимизации процессов адаптации ССС у недоношенных новорожденных, о функциональных и биохимических методах выявления дезадаптации и ее клинических критериев касаются лишь первого этапа оказания медицинской помощи [8, 27, 102, 118, 130, 147, 152, 161, 170, 181, 210, 221, 243, 260, 314, 317]. Результаты исследования о состоянии сердечно-сосудистой системы у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в отдаленном катамнезе также крайне малочисленны. В этой связи в рамках оптимизации медицинской помощи данной группе детей и снижения частоты инвалидизирующих состояний актуальной является разработка критериев оценки органов ССС у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в постнеонатальном периоде на третьем этапе выхаживания, что может позволить целенаправленно и эффективно мониторировать состояние здоровья у указанной группы детей.

### ***Особенности ЖКТ у недоношенных детей***

Органы ЖКТ у плода в периоде внутриутробного развития развиваются неравномерно и этот процесс продолжается вплоть до момента рождения [221]. Соответственно, у недоношенных детей имеет место функциональная незрелость пищеварительной системы, которая обратно пропорциональна гестационному возрасту [221]. «Такая несостоятельность закономерна и проявляется недостаточной активностью ферментных систем, дискоординацией моторики различных отделов ЖКТ, нарушениями всасывания, снижением секреторной и эвакуаторной функций кишечника» [152]. «Наиболее активно созревание ферментных систем происходит в III триместре внутриутробного развития плода. Это связано с тем, что формирование структуры слизистой оболочки заканчивается в основном к 24-й неделе гестации. В более ранние сроки

активируются ферменты, участвующие в белковом и углеводном метаболизме, несколько позднее – в жировом» [147].

«Функционирование энзимов желудка, участвующих в расщеплении белка, начинается только с 26-й недели гестации. Однако соляная кислота редко определяется в желудке новорожденного ребенка ранее 32-й недели, поэтому процессы гидролиза белка у новорожденных с меньшим гестационным возрастом снижены» [130, 317]. «В то же время пептидазы кишечника уже к 20-й неделе достигают уровня активности взрослого человека, компенсируя тем самым, недостаточное расщепление белка в желудке. Кроме того, у новорожденных детей в желудочном секрете помимо обычного пепсина присутствует фетальный пепсин, активность которого в 1,5 раза выше» [147, 152, 210, 221, 317].

«Активность ферментов, участвующих в переваривании углеводов, увеличивается в процессе созревания плода. Низкая активность панкреатической амилазы частично компенсируется за счет амилазы слюны и глюкоамилазной активности слизистой оболочки тонкой кишки. Мальтаза, сахараза и изомальтаза определяются уже на 12-й неделе гестации. К 32-недельному возрасту их активность достигает 70% активности, выявленной у доношенного ребенка, активность лактазы к этому времени составляет лишь 30%» [130, 243].

«Процессы постнатальной адаптации недоношенных детей во многом зависят от усвоения и метаболизма липидов, которые у новорожденных детей являются одним из основных источников энергии» [80]. «Усвояемость жира недоношенными детьми зависит от зрелости ребенка. Однако в большей степени она определяется качественным составом жирового компонента адаптированных смесей или женского молока» [170]. «Среднецепочечные триглицериды не нуждаются в наличии липазы и попадают в систему воротной вены, минуя лимфатическую систему. Их содержание в женском молоке после преждевременных родов выше, чем в молоке после срочных родов» [80, 170]. «Короткоцепочечные жирные кислоты вносят значимый вклад в процесс образования макроорганизмом энергии, покрывая на 5% – 10% его энергетические затраты» [80].

Незрелость пищеварительной системы и низкая липолитическая активность панкреатической липазы, несомненно, ограничивают возможности усвоения жиров преждевременно родившихся детей» [170]. «Формирование моторики ЖКТ начинается на самых ранних этапах внутриутробного развития. Так, уже на 7-й неделе гестации у эмбриона зафиксированы первые автоматические движения кишечника» [190].

«В дальнейшем процесс созревания моторной функции у плода проходит 3 этапа: на 27–30-й неделях гестации – беспорядочная деятельность; на 31–34-й неделях – отдельные группы сокращений; на 34–35-й неделях – появление характерных мигрирующих моторных комплексов [243].

«Нарушение моторной функции у недоношенных снижает защитный барьер кишечной стенки, низкая напряженность местного иммунитета, кишечный дисбиоз ведут к формированию синдрома патологической проницаемости кишечника» [190].

«Отдельно следует отметить характер кишечной микрофлоры, который сказывается на состоянии метаболических процессов и резистентности организма детей, родившихся преждевременно, к различным патогенам. Массивная колонизация кишечника здорового доношенного новорожденного происходит в момент рождения, имеет определенные закономерности и состоит из нескольких последовательных стадий: условно асептической, начиная в интранатальном периоде и наступающая через 10–20 часов после рождения стадия нарастающей колонизации. Первоначально этот процесс не зависит от степени зрелости, перинатальных условий развития плода и вида вскармливания» [309].

«В этот период колонизация осуществляется гетерогенными микроорганизмами. Поскольку ткани кишечника новорожденного богаты кислородом, то в первую очередь в нем идет активный рост аэробных и условно аэробных бактерий, таких как *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* Они быстро размножаются, поглощая кислород, и создают при этом необходимые условия для роста строго анаэробных бактерий, главным образом бифидобактерий» [190, 309]. «Третья стадия (с 3–5-го дня) –

трансформации микрофлоры, в результате которой происходит вытеснение бифидофлорой других микроорганизмов. В этот период бифидобактерии становятся основной (резидентной) флорой кишечника, чему в значительной мере способствует грудное вскармливание» [170, 309].

«Важно отметить роль характера вскармливания в формировании микрофлоры новорожденных, особенно у недоношенных детей» [80, 309].

«В первые дни жизни у недоношенных детей в периферической крови не определяются IgA и IgM, поскольку они не переносятся через фетоплацентарный барьер» [309]. «При этом в молозиве и грудном молоке обнаруживаются специфические секреторные антитела класса А (sIgA). Синтез специфических антител осуществляется лимфоцитами матери, мигрировавшими из ткани ее кишечника к молочным железам» [80, 190, 243].

«Грудное вскармливание моделирует встречу слизистой оболочки кишечника новорожденного с микроорганизмами, что также ограничивает возможность реализации феномена транслокации патогенов. Благодаря sIgA осуществляется местная защита ребенка от инфекций не только в кишечнике, но и на уровне слизистых оболочек организма, стимулируя формирование иммунной системы новорожденного» [190, 301].

«Вопросы питания являются одной из ведущих проблем у недоношенных, которые начали изучаться задолго до того, как неонатология выделилась в отдельную дисциплину» [187, 232]. Еще С. Grulee в 1912 г. писал: «Единственной средой для адекватного питания недоношенных новорожденных является грудное молоко. Любые попытки кормить таких детей средой искусственного происхождения обречены на неудачу. Истиной является то, что успехи в кормлении недоношенных чем-либо другим, кроме грудного молока, являются, скорее, проявлениями удачи, чем здравого смысла» [232].

Имеется достаточно много публикаций, «посвященных сравнению риска развития энтероколита в группах детей, получавших грудное молоко, смесь или смешанное кормление» [80, 130, 152, 243, 317]. Так, «было продемонстрировано, что риск развития энтероколита в группе, получавшей смешанное вскармливание,



было в 5,5 раз, а в группе, получавшей кормление смесью, было в 10 раз выше по сравнению с группой, получавшей грудное молоко» [121, 160, 277, 301]. «Аналогичные выводы были сделаны в систематическом обзоре, выполненном W. McGuire и M.Y. Anthony: риск развития НЭК в группе детей, получавших донорское грудное молоко, был в 3 раза ниже, чем в группе детей, получавших молочную смесь» [247]. «Показано также, что при трофическом питании грудным молоком у детей, переживших операцию по поводу гастрошизиса, снижается частота энтероколита» [200].

По данным президента Итальянской ассоциации банков донорского грудного молока, профессора Гвидо Моро, «при вскармливании смесями из 1000 детей, рожденных с очень низкой массой тела, в результате развития некротизирующего энтероколита умирает 21 ребенок. Если же таких детей кормят донорским грудным молоком, смертность от этого тяжелого заболевания составляет всего 3–6 на тысячу новорожденных. Аналогичные данные были получены в систематическом обзоре, выполненном A.L. Patel и J.H. Kim: риск развития НЭК в группе, получавшей донорское грудное молоко был в 3 раза ниже, чем в группе, получавшей молочную смесь» [259]. «Показано, что трофическое питание грудным молоком детей, переживших операцию по поводу гастрошизиса, позволяет уменьшить у них частоту энтероколита» [264].

«Грудное молоко является оптимальным питанием для всех детей, оно улучшает целостность слизистой оболочки благодаря содержанию в нем защитных факторов, которые можно разделить на 3 группы: антимикробные факторы (лизозим, лактоферрин, олигосахариды, специфические иммуноглобулины, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы); противовоспалительные факторы (ингибиторы протеаз, эпителиальный фактор роста, антиоксиданты, растворимые рецепторы провоспалительных цитокинов, противовоспалительные цитокины); другие иммуномодулирующие факторы (нуклеотиды, некоторые цитокины, факторы созревания кишечника, глютамин, ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов (PAF) и простагландин E1 – органический вазодилататор)» [156, 170, 187, 200, 232, 243].

Несмотря на доказанные многочисленными исследованиями преимущества грудного вскармливания для организма ребенка как в раннем возрасте, так и на протяжении всего периода детства, приверженность к грудному вскармливанию в нашей стране все еще остается недостаточной. «По данным Минздрава России, в 2014 г. количество детей на грудном вскармливании в возрасте от 3 до 6 мес. составило 42%, в возрасте от 6 до 12 мес. – 41,1%» [24].

Совершенно очевидно, что даже самые современные качественные молочные смеси не могут в полной мере имитировать его уникальный состав, а белок, входящий в состав молочной смеси, «зачастую оказывается слишком "тяжелым" для незрелой слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта» [160, 210, 301]. Так, с искусственным вскармливанием сопряжено увеличение количества аллергических гастроэнтероколитов, индуцированных применением молочных смесей, которые в некоторых случаях имеют схожую с НЭК симптоматику [116, 152, 225, 243, 247, 317]. Одним из решений проблемы грудного вскармливания является назначение донорского грудного молока, которое практикуется как в нашей, так во многих других странах. «Во многих развитых странах в случаях, когда недоступно материнское молоко новорожденному, особенно родившемуся раньше срока, назначается донорское грудное молоко» (ДГМ) [292]. При этом ДГМ показано не только детям, родившимся раньше срока, но и детям, перенесшим оперативное лечение, пищевую аллергию, кардиопатию, почечную недостаточность, иммунодефицит. «При кормлении донорским молоком дети получают все преимущества грудного молока, которое особенно важно, так как способствует лучшему усвоению питания, в том числе у крайне незрелых младенцев, помогает существенно снизить риск развития некротизирующего энтероколита и сепсиса. Кроме того, грудное вскармливание имеет и долгосрочный эффект, прежде всего в плане снижения риска сердечных заболеваний у подростков, склонности к ожирению во взрослом возрасте» [92].

В немногочисленных публикациях также показано, «что у недоношенных детей даже при оптимальном способе энтерального вскармливания (грудное

молоко с фортификатором, специализированные молочные смеси) сохраняется высокий риск сочетанных дисфункций пищеварения – срыгиваний, задержки стула, кишечных колик, диспепсического стула, что требует направленной коррекции этих нарушений» [190].

«Нарушение функции органов желудочно-кишечного тракта у маловесных новорожденных определяется не только их морфофункциональной незрелостью, но и сопутствующей патологией перинатального периода, среди которых одно из ведущих значений имеют поражения центральной нервной системы, протекающие с преимущественно вегето-висцеральными нарушениями» [15]. В итоге «формируется "порочный круг": расстройства моторной функции желудочно-кишечного тракта (застой кишечного содержимого или, наоборот, ускоренный транзит) создают условия для нарушения незрелого полостного и пристеночного пищеварения, при этом страдают процессы колонизации толстой кишки и усугубляется тяжесть микробного дисбаланса кишечника, что приводит к расстройствам всасывания; неадекватное вскармливание усиливает нарушения моторики верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта и усугубляет ферментную недостаточность» [9, 56].

Таким образом, в контексте представленных данных очевидна высокая уязвимость органов пищеварения у недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, к патологическим процессам как в неонатальном, так и в постнеонатальном периоде, что в последующем может приводить к формированию тяжелых заболеваний, в том числе с серьезным прогнозом (НЭК). При этом среди превентивных мероприятий одним из главных является максимальная возможность обеспечения грудным молоком, наряду с пристальным динамическим мониторингом состояния органов ЖКТ в постнеонатальном периоде.

### 1.3 Особенности органов мочевой системы у недоношенных детей

Почки недоношенных детей в значительно большей степени уязвимы к различным повреждающим факторам ввиду выраженной морфологической незрелости на момент рождения. Формирование нефронов начинается на 8-9-й неделях беременности и достигает максимального значения к 32–36 неделе гестации. При этом около 60% нефронов развивается в течение III триместра беременности.

В своих работах G. Kanzaki и соавт. продемонстрировали, что количество нефронов в почках увеличивается на 250000 с каждым килограммом массы тела при рождении, в связи с чем низкая масса тела и ранний гестационный возраст при рождении являются весьма значимыми причинами снижения количества нефронов у новорожденного [196].

Нефрогенез продолжается и после рождения, однако столь выраженный дефицит нефронов не может быть компенсирован на этом этапе в полной мере. Соответственно, имеющийся дефицит нефронов будет сохраняться на протяжении всей жизни [184, 197, 239].

Общеизвестно, что количество функционирующих нефронов в почках играет важную роль в способности длительного функционирования этого органа – их общее количество у условно здорового ребенка, родившегося в срок к 12 месяцам жизни варьирует от 300 000 до 1 000 000 (в среднем 600 000). Соответственно, почки с меньшим количеством нефронов при рождении имеют низкий функциональный резерв и становятся более уязвимыми в плане последующего повреждения, в том числе и острого [184, 197].

Более того, ввиду не только малого количества, но и выраженной морфологической незрелости почек на момент рождения у глубоко и экстремально недоношенных детей новые нефроны, образованные после рождения, характеризуются дефектностью и в ряде работ представлены данные, свидетельствующие об их высокой уязвимости в плане различных повреждений.

Одновременно следует отметить, что анатомо-физиологические особенности почек характерны и для доношенных новорожденных, у которых имеют место, в частности, дольчатое строение, менее выраженное, чем у недоношенных.

Кроме того, с морфофункциональной незрелостью клубочков коркового слоя (которые при рождении являются еще эмбриональными) у недоношенных детей связана сниженная фильтрационная способность, приводящая к снижению диуреза и сопровождающаяся развитием отечных состояний [295].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у детей, родившихся раньше положенного срока, в период новорожденности также значительно ниже по сравнению с доношенными новорожденными и составляет 0,5 мл/кг/мин, что в 3 раза меньше, чем у доношенных детей – 1,5 мл/кг/мин [101].

Также серьезным фоном, повышающим уязвимость почек у недоношенных детей, служат несовершенная клубочковая и канальцевая функции, большая капиллярная поверхность почек, обильный почечный кровоток, несовершенная регуляция кислотно-щелочного состояния и недостаточная способность к концентрированию [93, 197]. В этой связи одним из серьезных проблем на первом этапе выхаживания (в условиях ОРИТН) у недоношенных детей является острое повреждение почек (ОПП, acute kidney injury – AKI) [33, 71, 93, 195].

Недоношенные дети, родившиеся с ОНМТ и ЭНМТ, особенно подвержены ОПП [33, 71, 93, 94, 99, 125, 194, 195, 240]. Так, «частота неонатального ОПП в развивающихся странах составляет 3,9/1000 живорожденных, при этом 34,5/1000 среди пациентов ОРИТН» [71]. «По общемировым данным каждый третий (34%) новорожденный с ОПП является недоношенным, а летальность при ОПП среди недоношенных составляет около 31%» [33, 71, 194, 195]. По данным различных авторов, заболеваемость ОПП у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении достигает 18% – 45% [71, 94, 99, 125, 194, 195, 240, 273, 318].

В клиническом течении ОПП по KDIGO выделяют три стадии (таблица 1.1) [134].

Таблица 1.1 – Стадии острого повреждения почек (KDIGO)

Стадии	Уровень креатинина в сыворотке	Объем выделяемой мочи
I	1,5-1,9 раза выше исходного ИЛИ повышение на $> 0,3$ мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л)	$< 0,5$ мл/ кг/ч $\times 6$ ч
II	в 2,0-2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч $\times 12$ ч
III	в 3 раза выше исходного ИЛИ повышение на $\geq 4$ мг/дл ( $\geq 353,6$ мкмоль/л) ИЛИ начало заместительной почечной терапии ИЛИ у больных $< 18$ лет, снижение рСКФ до $< 35$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$< 0,3$ мл/кг/ч $\times 24$ ч или анурия $\times 12$ ч

Как известно, в структуре причин ОПП выделяют преренальные, ренальные и постренальные. Вместе с тем в периоде новорожденности в 80% случаев ведущими причинами являются именно преренальные, связанные с нарушением микроциркуляции и снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) [55]. При этом одной из основных причин, приводящих к ОПП у недоношенных детей, находящихся в критическом состоянии, являются тяжелые гипоксически-ишемические воздействия [162].

В условиях гипоксии в организме запускаются «ответные реакции со стороны желез внутренней секреции (гиперальдостеронизм, повышение продукции ренина, катехоламинов и антидиуретического гормона и др.), которые приводят к вазоспазму и нарушению перфузии внутренних органов, в том числе и почек» [201, 311].

Кроме того, «на тяжесть течения ОПП влияют метаболический ацидоз, гипо- и гиперкоагуляция, анемия. Данные состояния, как правило, сопровождают тяжелую гипоксию» [93, 134, 162, 273, 286]. Редукция регионарного кровотока при гипоксии приводит к снижению ренальной перфузии, что на фоне незрелости почечной ткани плода к моменту рождения предопределяет развитие гипоксической нефропатии у новорожденных [261].

Наряду с гипоксией, одной из важных причин развития ОПП является церебральная ишемия, которая встречается в 30% – 40% случаев [33, 93, 195, 273].

При этом следует подчеркнуть, что недоношенный ребенок, нуждающийся в реанимационных мероприятиях после рождения, подвергается воздействию различных повреждающих факторов, влияющих на весь организм, в том числе и

на почки. Мероприятия интенсивной терапии, которые включают в себя искусственную вентиляцию легких, инфузионную терапию, парентеральное питание, внутривенное введение лекарственных средств приводят к повышенной нагрузке на незрелые почки недоношенного ребенка в неонатальном периоде с последующим риском развития ОПП [33, 71, 94, 125, 194, 195, 240].

Дети, перенесшие ОПП в неонатальном периоде, попадают в дальнейшем на протяжении всей жизни в группу высокого риска по развитию ХБП. При этом говоря о недоношенных детях, риски развития патологии со стороны органов мочевой системы в отдаленном периоде значительно вырастают ввиду исходно меньшего количества нефронов в почках при рождении.

Однако имеющиеся научные данные как в отечественной литературе, так и в работах зарубежных авторов недостаточно отражают динамику патологического процесс органов мочевой системы у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста. Данная проблема требует детального изучения для разработки дифференцированного алгоритма наблюдения данного контингента детей в плане предупреждения прогрессирования патологии органов мочевой системы в постнеонатальном периоде.

Помимо высокой частоты поражения таких представленных выше жизненно важных органов и систем как нервная, дыхательная, ССС, ЖКТ и органы мочевой системы, безусловно, невозможно не отметить, что среди недоношенных детей весьма серьезную роль в формировании инвалидизирующих состояний у недоношенных детей являются поражения органов зрения и слуха.

Так, по данным ВОЗ, тяжелые нарушения слуха наблюдаются у 0,1% – 0,2% новорожденных детей, нарушения легкой и средней степени выраженности – у 1% – 2% [6, 261]. Значительно выше этот процент у новорожденных с перинатальной патологией (10% – 15%), которым требовалось проведение интенсивной терапии [19, 83]. Одним из главных факторов, оказывающих влияние на психоречевое развитие ребенка с врожденной тугоухостью, является срок обнаружения дефекта [66]. Высокая частота поражения ЦНС у данного контингента детей, в свою очередь, дает предпосылки для нарушения слуховой

функции у них в пренатальном и перинатальном периодах [117, 310]. От максимально раннего выявления нарушений слуха зависит успех дальнейшей реабилитации и социализации таких детей за счет возможности внедрения ребенка в речевую среду.

Патология органа зрения недоношенных детей является одной из ведущих в практике детского офтальмолога. Наиболее тяжелыми заболеваниями являются ретинопатия недоношенных (РН), частичная атрофия зрительного нерва, глаукома, врожденная миопия, аномалии развития, ведущие к слепоте [282].

В основе снижения инвалидности по зрению у недоношенных детей лежит ранняя диагностика и своевременно начатое лечение [189, 282].

В силу выраженной незрелости органов и тканей у глубоко недоношенных детей наиболее подверженными поражению являются «нейроваскулярные ткани зрительной системы (сетчатка и мозг)» [189]. «Развитие ретинопатии недоношенных (РН), проведение различных реанимационных и лечебных мероприятий происходит в "критический" и "сенситивный" периоды развития, когда зрительная система наиболее чувствительна к воздействию повреждающих факторов» [186, 189, 282, 283]. «К ним относится развитие нарушений собственно сетчатки и других структур глаза в результате перенесенной РН, а также последствия перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС)» [186, 283].

«У детей, рожденных своевременно присутствуют уже все слои сетчатки, а количество клеток остается примерно постоянным в последующие годы» [189].

«Недоношенный ребенок рождается не только с незавершенной васкуляризацией и несформированной структурой сетчатки в целом и макулы, в частности, но и с особенностями формирования и развития всего зрительного анализатора» [66, 282, 189].

В литературе также встречаются «данные, что недоношенные дети без РН хотя не отличаются по остроте зрения и стереовосприятию от доношенных детей соответствующего возраста, но имеют пониженную контрастную чувствительность и нарушения цветового восприятия» [186, 282, 283].



«Определяющим в развитии остроты зрения у недоношенных с РН является состояние заднего полюса глаза и непосредственно макулярной области сетчатки» [283].

В ряде публикаций отмечается, что «степень снижения зрения не всегда коррелирует со степенью выраженности патологии глаз при РН, и более детально об уровне поражения зрительного анализатора при РН можно судить по данным современных электрофизиологических исследований, диагностическое значение которых в детской офтальмологии не подлежит сомнению» [186,189, 283].

У недоношенных детей также отмечается высокая частота развития миопий. «На сегодняшний день достоверно известно лишь, что миопия недоношенных характеризуется ранним началом, меньшей величиной ПЗО, большей кривизной роговицы и более сферичным хрусталиком по сравнению с анатомическими параметрами миопических глаз другого происхождения» [171].

«Имеются данные, что у детей с массой тела при рождении менее 750 г миопия встречается в 3,2 раза чаще, чем у детей 751–1000 г, и в 10 раз чаще, чем при весе более 1000 г.» [171].

«РН требует своевременной и адекватной коррекции с целью профилактики развития тяжелой амблиопии» [95].

«Помимо нарушений рефракции, у детей с РН часто встречаются глазодвигательные нарушения: нистагм и косоглазие. Известно, что недоношенные дети имеют высокий процент перинатального поражения ЦНС и поэтому относятся к группе высокого риска по формированию глазодвигательных нарушений» [95, 171].

«Характерной особенностью при РН является раннее (на первом году жизни) развитие косоглазия. Косоглазие у детей с РН встречается в 3 раза чаще, чем у недоношенных детей без РН и составляет 23% – 47% по сравнению с 10% – 20% у недоношенных детей без РН» [95].

Отметим, что «в большинстве случаев у детей с РН содружественное косоглазие с частичным паретическим компонентом проходит к 12 месяцам скорректированного возраста, что связано с нормализацией неврологического

состояния, внутричерепного давления, гипертонуса» [171]. «Однако наличие косоглазия в раннем сенситивном периоде (на первом году жизни) может существенно повлиять на развитие зрения, приводя к развитию амблиопии» [283].

«Другим видом глазодвигательных нарушений при РН является нистагм. У детей с РН по форме нистагм может быть глазным и/или центральным. Так, при низкой остроте зрения при III-IV степени РН нистагм, как правило, глазной. При относительно высокой остроте зрения при минимальных остаточных изменениях на глазном дне можно думать о центральной природе нистагма, связанного с нарушением регуляции глазодвигательного аппарата» [272].

В итоге «заболевания органа зрения у глубоко и экстремально недоношенных детей являются многоплановой проблемой, для решения которой требуется комплексный пошаговый мультидисциплинарный подход, включающий как профилактику развития тяжелых форм заболевания, ведущих к необратимой потере зрения, так и организацию диспансерного наблюдения, и реабилитацию» [95,171,186, 189, 272, 282, 283].

#### **1.4 Современные подходы к мониторингованию состояния здоровья и оказанию медицинской помощи недоношенным детям**

Несмотря на многочисленные исследования и серьезные риски в формировании тяжелых заболеваний у недоношенных детей, на сегодняшний день все еще не выработаны единые подходы медицинского сопровождения детей, родившихся значительно раньше положенного срока, в периоде раннего возраста [1, 11, 72, 79, 88].

Вместе с тем справедливо отметить, что совершенствование системы оказания медицинской помощи детям, рожденным преждевременно, берет свое начало еще с конца XIX века [109, 222, 253]. На рубеже XX века у ребенка, родившегося ранее тридцати восьми недель беременности, были низкие шансы на выживание [253]. В связи с отсутствием достаточных знаний, опыта и технологий, необходимых для помощи этим младенцам, выживание недоношенных детей

зависело от многих факторов, главными из которых были степень недоношенности и вес младенца при рождении [109].

Впервые закрытый инкубатор для младенцев был изобретен французскими врачами и представлен медицинской общественности в 1880-х годах [123]. «В 1907 г. профессор акушерства Парижского Университета Пьер Бадан (Франция) – опубликовал английский вариант книги "*Выхаживание*"» [192]. В 1922 г. в США было создано первое отделение для недоношенных новорожденных под руководством доктора Джулиуса Хесса в больнице Майкла Риза в Чикаго. В клинике M. Reese медицинский персонал начал отделять недоношенных детей от «нормальных» новорожденных. Больница стала обучать медсестер, выделенных исключительно для ухода за недоношенными детьми, азам их выхаживания [191]. Основной задачей являлась разработка тактики оказания медицинской помощи недоношенным детям после рождения [192]. Это было началом интенсивной терапии на базе больниц для недоношенных детей и детей, родившихся с низкой массой тела. Несколько позже результаты своего опыта Джулиус Хесс изложил в книге «Недоношенные и врожденные младенцы», в которой подробно описал возможности оказания стационарной помощи недоношенным младенцам, доступной в Соединенных Штатах [191]. В том же году Д. Хесс и медсестра Э. Ландин создали первую станцию для недоношенных детей в США, признав важность ухода за недоношенными детьми и контроля температуры [191]. Хесс также внес свой ранний вклад в транспортировку таких младенцев в специализированные центры [192]. В 1946 г. в Великобритании было открыто первое отделение для недоношенных детей.

В свою очередь, в России первый Городской приют для недоношенных детей начал функционировать в 1901–1902 году в Санкт-Петербурге при Оспопрививательном институте под руководством д. м. н. Губерта Владислава Осиповича [10]. На тот момент необходимостью его создания явились «последствия разразившейся в 1900 году в городе эпидемии оспы. В этот год на 100 родившихся детей приходилось 85 умерших» [57].

По мере накопления опыта за выхаживанием недоношенных детей смертность стала уменьшаться. По данным статистики функционирования Приюта для недоношенных детей за период 1902–1910 гг. из 2648 недоношенных детей умерли всего 310 (12%) [57]. При этом «летальность детей, родившихся с весом менее 1000 г, превышала 90%» [10, 57].

Особое внимание уже тогда «уделяли преемственности и организации доставки ребенка из родильных приютов в приют для недоношенных детей в самый кратчайший срок и в надлежащих условиях, чтобы избежать инфекций и переохлаждения» [10].

«С 1912 г. заведующим Приюта стал Гартье Эдуард Эдуардович, известный педиатр, доктор медицины. Уход за детьми осуществляли фельдшерицы с акушерским образованием и специально подготовленные няням. Кормилицы же занимались только кормлением детей. Гартье Э. Э. установил более правильный режим кормления детей, в приюте были приняты все меры для устранения внутренних инфекций и заноса инфекции извне. Для этого не только у детей Приюта постоянно проводилось исследование слизи носа и зева, но и кормилицы допускались к кормлению детей только после исследований как у кормилиц, так и у их детей» [22].

«Дети оставались в Приюте до тех пор, пока не достигали такой степени развития, что не нуждались в специальном уходе, тогда родителям предлагали забрать ребенка. Если они отказывались или их не удавалось разыскать, малыш оставался в приюте для недоношенных до 4–5 лет» [22].

За данный период времени были накоплены «данные по наблюдению за недоношенными детьми и в зарубежных странах. Так, в 1964 г. С.М. Drillien в своих работах показал высокую частоту неврологических нарушений среди небольшого количества выживших недоношенных, положив начало спору о целесообразности выхаживания детей, рожденных раньше срока» [155]. «Пессимисты утверждали, что увеличение недоношенных детей ведет к росту инвалидности, оптимисты возражали, что физиологическое выхаживание может

снизить повреждения нервной системы при ликвидации гипогликемии, дегидратации, гипоксии и других нарушений» [139, 166, 316].

«Результаты исследований показали, что пластичность головного мозга – относительное понятие, так как это свойство может как компенсировать, так и усугублять повреждения, другими словами, одно и то же повреждение может привести к разным исходам. Поэтому для изучения отдаленных результатов развития детей, анализа компенсаторных возможностей организма и определения способа влияния на эти процессы была разработана система последующего наблюдения – «follow-up», действующая во многих зарубежных странах по сей день» [214, 320]. «Согласно данной программе в зависимости от возраста и срока гестации определяются различные уровни наблюдения и абилитации необходимые ребенку» [257, 268, 319].

«Основным принципом в системе наблюдения сегодня является положение о том, что недоношенность – не болезнь, а состояние с длительным периодом коллегиального медико-педагогического сопровождения» [149, 214, 228, 319, 257].

«Идеология оценки индивидуальных и популяционных характеристик здоровья ребенка в рамках биопсихосоциального подхода, отражена, в частности, в концепции ВОЗ (WHO, 2001) – Международная классификация функциональных нарушений и модель здоровья (International Classification of Functioning Disability and Health (ICF) Model), которая оценивает здоровье/ограниченные возможности по четырем позициям: (1) функции и строение тела (статус здоровья, хроническая патология, неврологический и психологический статус); (2) активность и задействованность («activities and participation»: интеллект и обучение, принятие решений, самообслуживание и личная жизнь, учебные успехи, дружба, социальные группы, досуг и отдых); (3) социально-экономический статус; (4) индивидуальные параметры (пол, обеспечение образовательными материалами)» [203].

«Применительно к недоношенным детям была показана эффективность этой идеологии в комплексной оценке функционального уровня в различном возрасте,

начиная со второго года жизни» [227, 299], затем для 3–5-летних [115], далее до подросткового периода [302].

Помимо медицинского сопровождения, входящего в систему «follow-up» в ряде стран, например, США, существуют различные программы социальной поддержки семей, в случае нарушения развития у кого-либо из членов семьи, в том числе для детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. «Примером может являться программа раннего вмешательства в виде «части С» законодательства об образовании индивидуумов с нарушениями развития, известная как IDEA – Individuals with Disability Education Act, действующая уже более 20 лет в Америке. Эта часть разработана как сервисная модель, включающая следующие элементы: составление индивидуального плана обслуживания/помощи семье, направленного на выявление специфических потребностей и необходимых услуг для ребенка и поддержку участия родителей в вопросах принятия решений; выделение координатора для облегчения взаимодействия между различными сервисными службами; помощь по интеграции ребенка и семьи в общество; межведомственные советы по координации сервисных служб; изменение схемы наблюдения по достижении ребенком возраста 3 лет; обеспечение медицинского сопровождения в тех условиях среды, где непосредственно находится ребенок. Программа адаптирована для каждого штата в зависимости от материального положения и технического оснащения» [306].

Во многих зарубежных клиниках Европы и Америки представлена система «follow-up» В настоящее время в зависимости как от страны, так и от клиники она может существенно отличаться друг от друга.

Одним из примеров может служить госпиталь в США, где система «follow-up» Program NICU включает наблюдение семейного врача и привлечение профильных специалистов клиники – нейропсихолога, специалиста по вскармливанию/кормлению и по развитию речи в следующие временные промежутки:

- 2–4 недели;
- после выписки из ОРИТ, в возрасте 4, 8, 18 месяцев;

– и далее один раз в год до 5-летнего возраста [279].

«В Клинике развития университета Эмори (Атланта, США) ведется сопровождение недоношенных детей первых 4 лет на основе оценки роста, питания и развития ребенка, а также снижения нагрузки на семью в связи с многочисленными посещениями медицинских учреждений» [151].

В зависимости от клиники и штата в США средний период постнеонатального наблюдения глубоко недоношенных детей составляет 3–5 лет жизни.

Описана «практика раннего вмешательства, при этом международные программы разнообразны по срокам и тематике, например, рассчитаны на поддержку детей с физическими недостатками (Китай, Индия, Египет) или только с двигательными нарушениями (Эфиопия, Корея)» [117, 304].

«В ряде стран используется модель, обеспечивающая социальную защиту и включение детей высокой группы риска (например, Германия, Португалия, Швеция, Австралия, США)» [175].

«В Израиле и Ямайке существуют программы, направленные на улучшение поведения и познавательного развития, хотя результаты их работы в настоящий момент не доложены. В Португалии система постнеонатального наблюдения недоношенных детей ограничена возрастом 5 лет, что соответствует началу школьного обучения, а в Бельгии специализированное медицинское наблюдение глубоко недоношенных детей рекомендовано до 8-летнего возраста. В Польше срок наблюдения составляет 2 года, в Испании 3 года, в Португалии до 5-летнего возраста, в Чехии законодательно специализированному медицинскому наблюдению подлежат только дети, рожденные с массой тела менее 1500 г в течение первого года жизни, а в большинстве европейских стран период наблюдения (follow-up) ограничен первыми 2 годами жизни» [244].

В настоящее время в Европе ведется большая работа, в которой принимают участие более 108 медицинских сообществ и организаций и 50 родительских организаций, которая направлена на разработку и внедрение «Европейских стандартов ухода за здоровьем новорожденных» (EFCNI). В данном проекте

большое внимание уделено оказанию медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, особенно в периоде раннего возраста. Кураторами проекта подчеркивается важность пролонгированного наблюдения данного контингента детей, которое должно быть основано на мультидисциплинарном подходе. Среди основных поставленных задач данной программы – обеспечение координации и непрерывности целей ухода и лечения. Целесообразно подчеркнуть, что ведущие специалисты различных стран подчеркивают высокий уровень заболеваемости на протяжении пролонгированного времени у данного контингента детей со смещением фокуса с проблем питания и роста на протяжении первых лет жизни на психологическое развитие и образовательные вопросы, такие как поведение и эмоции, взаимодействие со сверстниками, проблемы обучения в школе в периоде детства [174].

«Многие аспекты физиологии и формирования патологических процессов в свете исходов психомоторного развития хорошо изучены, однако результаты эффективности раннего вмешательства в развитие недоношенных детей неоднозначны» [1, 11, 58, 79, 88].

«Современные программы варьируют в зависимости от численности популяции, уровня оказания помощи, профессиональных качеств персонала, частоты и длительности проведения медицинских и образовательных мероприятий» [74]. Ряд публикаций свидетельствует, что «вмешательства в раннем возрасте и дошкольном периоде могут улучшить развитие ребенка и способствовать достижению успехов при обучении в школе. Менее очевидны положительные преимущества ранних вмешательств у детей с доказанными нарушениями развития» [280].

«Ranger M. и коллеги проводили метаанализ 31 исследования и определили положительный результат на конечном этапе работы» [202]. «Spittle A.J. и соавт. провели анализ 16 исследований, в которых было показано, что в отношении моторного развития и частоты встречаемости детского церебрального паралича между исследуемой и контрольной группой разницы не было» [158]. «Работы H. Als и V. Schiariti, направленные на улучшение взаимодействий в паре – «родители



– ребенок», были более эффективны в сравнении с теми, которые фокусировались исключительно на развитии ребенка или на поддержку родителей» [96].

«Популярность программы IDEA – Individuals with Disability Education Act – высока, однако данные из одного штата (наиболее населенного) показывают, что в исследуемой когорте детей, включенных в программу раннего вмешательства, родители отмечают некоторые улучшения моторной и речевой функции» [306]. «Однако до конца не ясно, является ли это следствием медицинского сопровождения или причина в непосредственном созревании ребенка» [175].

За последнее десятилетие система оказания медицинской помощи недоношенным детям в Российской Федерации претерпела значительные изменения в связи с переходом на новые критерии живорожденности согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» [45]. По всей стране было открыто множество перинатальных центров, оснащенных современным медицинским оборудованием, проводится непрерывное обучение специалистов [42, 58].

Дети, родившиеся с ОНМТ и ЭНМТ, сразу после рождения поступают в отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных родильных домов, который могут быть организованы на базе непосредственно родильных домов, перинатальных центров, а также многопрофильных детских стационаров. Это является первым этапом выхаживания. После стабилизации состояния и нормализации основных жизненно важных функций детей, родившихся преждевременно, переводят на второй этап выхаживания в неонатальные отделения, которые также могут базироваться на базе как перинатальных центров, так и крупных детских стационаров. На данном этапе недоношенные дети находятся до момента набора веса до 2000 г, стабилизации показателей дыхания и гемодинамики, приобретения навыка удерживать тепло и самостоятельно сосать. После достижения данных параметров ребенок может быть выписан домой, на амбулаторное медицинское наблюдение, которое дети могут получать в амбулаторных центрах (городских поликлиниках) или специализированных

центрах/отделениях для недоношенных детей, которые могут быть организованы на базе перинатальных центров или детских стационаров.

В Москве в рамках модернизации здравоохранения 11.08.2011 был издан приказ Департамента здравоохранения г. Москвы №724, регулирующий амбулаторное наблюдение недоношенных детей в г. Москве «О создании центров восстановительного лечения для детей до 3 лет жизни в стационарных лечебно-профилактических учреждениях» [47]. Целью создания подобных центров является повышение качества оказания квалифицированной медицинской помощи маловесным и недоношенным детям, включающей реабилитацию маловесных и недоношенных детей, профилактику детской инвалидности, лечение последствий врожденных заболеваний и целенаправленная разъяснительная работа с родителями глубоко недоношенных детей. В данном приказе даны примерные рекомендации по формированию штата сотрудников и оснащению центров медицинским оборудованием. Рекомендованный штат представлен следующими специалистами: невролог, офтальмолог, ортопед и врач-оториноларинголог.

Другой нормативно-законодательной базы, определяющей амбулаторное медицинское наблюдение недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста не представлено. В настоящее время медицинское наблюдение детей данной группы в постнеонатальном периоде приравнено к медицинскому наблюдению доношенных детей.

«Подобная проблема стоит перед врачами системы последующего наблюдения многих стран» [255, 304]. «На этом основании был выбран формат, при котором врач описывает синдромокомплекс фактически присутствующий у недоношенного ребенка в режиме реального времени с учетом гестационного возраста, дает соответствующие рекомендации по питанию, развитию, коррекции дефицитных состояний и отклонений в развитии» [73].

Также на качестве наблюдения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, сказывается отсутствие специальных программ обучения и последипломной подготовки специалистов, занимающихся ведением и лечением недоношенных детей в постнеонатальном периоде.

Таким образом, анализ литературных данных показал наличие анатомо-физиологических особенностей у недоношенных детей, степень выраженности которых обратно пропорциональна массе тела и гестационному возрасту на момент рождения. Указанные особенности лежат в основе последующего развития и клинического течения патологических состояний. Вместе с тем разноречивость существующих подходов при наблюдении, реабилитации и вакцинопрофилактики детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, определяет актуальность научных исследований в плане выявления структурных особенностей и клинического течения заболеваний, характерных для глубоко недоношенных детей в постнеонатальном периоде для разработки единых подходов при оказании медицинской помощи детям в возрасте от 1 месяца до 3 лет, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

## **ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП**

### **2.1 Дизайн исследования и общая характеристика обследованных групп детей**

Исследование выполнено на кафедре педиатрии им. Г. Н. Сперанского РМАНПО ФГБОУ ДПО РМАНМО МЗ РФ (зав. кафедрой д.м.н., проф. И.Н. Захарова) на базе ГБОУ «Детской городской клинической больнице им. З.А. Башляевой ДЗМ» (главный врач д.м.н., проф. И.М. Османов). Настоящая работа основана на результатах пролонгированного медицинского наблюдения за недоношенными детьми, наблюдавшимися в «Центре восстановительного лечения детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела» (ЦВЛ), а также в отделении реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей. В ЦВЛ осуществляют амбулаторно-поликлиническое наблюдение за детьми, рожденным с массой тела менее 1500 грамм в постнеонатальном периоде до наступления 3-летнего возраста.

Объектом исследования являлись дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела, медицинская документация недоношенных и доношенных новорожденных, результаты морфологических исследований аутопсийного материала новорожденных с летальным исходом.

Предметом исследования стала оценка состояния здоровья недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в неонатальном периоде при постановке на учет в ЦВЛ, а также в динамике, в 12, 24 и 36 месяцев скорректированного возраста с целью разработки эффективной системы оказания им медицинской помощи в периоде раннего возраста.

Для достижения поставленной цели и задач была сформирована группа из 2961 пациента, группа I (основная группа), родившихся с очень низкой и

экстремально низкой массой тела. Период наблюдения составил 10 лет (с 2012 по 2021 гг.).

*Включение* в данную группу проводилось с использованием следующих критериев:

- 1) дети, состоящие на учете в ЦВЛ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» и проходящие регулярное наблюдение;
- 2) масса тела при рождении менее 1500 грамм;
- 3) гестационный возраст менее 32 недель;
- 4) добровольное информированное согласие родителей или официальных представителей ребенка на включение в исследование.

Соответственно, критериями *исключения* явились:

- 1) гестационный возраст более 32 недель;
- 2) масса тела при рождении более 1500 грамм;
- 3) дети, погибшие в младенческом периоде;
- 4) прерывание законными представителями регулярного наблюдения ребенка в ЦВЛ ввиду различных причин.

В группу сравнения вошли 3000 доношенных детей, группа II (средний вес которых составлял 3325 г (2750–4120 г), находившихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии и патологии новорожденных. Данная группа была выделена для сравнительного анализа частоты и структуры заболеваемости у недоношенных детей.

Отдельно для проведения клинико-морфологических параллелей была сформирована группа из 430 детей (группа III) с летальным исходом в неонатальном периоде в различных лечебных учреждениях (в числе которых было 310 недоношенных и 120 доношенных детей), поступивших для проведения аутопсии в патоморфологическое отделение ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ».

В рамках выполнения поставленных задач были выделены дополнительные подгруппы из числа детей, входящих в представленные группы.

### Объем, группы и этапы научного исследования

Выполнение настоящего исследования проходило в 5 этапов (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Этапы научного исследования

№ этапа	Этап исследования	Число больных
1-й этап	Ретроспективный научный анализ частоты и структуры заболеваемости недоношенных детей в периоде новорожденности, наблюдавшихся в ЦВЛ за период 2012 по 2021 гг. и доношенных новорожденных, получавших медицинскую помощь в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных, а также в неонатальных отделениях ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ»	5296
	Анализ результатов патолого-морфологических и гистологических исследований детей, умерших в неонатальном периоде в различных медицинских учреждениях и поступивших для аутопсии в патоморфологическое отделение ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ»	430
2-й этап	Проспективные исследования по выявлению частоты и структуры и клинических особенностей заболеваний среди недоношенных детей в периоде раннего возраста	2961
3-й этап	Оценка охвата вакцинацией и разработка научно обоснованного подхода его повышения у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. Динамическая оценка состояния здоровья исследуемых групп детей в отдаленном катамнезе, в 12, 24 и 36 месяцев скорректированного возраста за период 2012–2021 гг.	2961
4-й этап	Научная разработка и оценка эффективности системы медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, при динамическом наблюдении в периоде раннего возраста.	2961

Распределение детей по группам в зависимости от решения задач различных этапов исследования представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Группы обследованных больных

I этап		
Группа I, основная группа, недоношенные дети, n =2961	Группа II, группа сравнения, доношенные дети, n=3000	Группа III, группа детей с летальным исходом, n=430
Подгруппа Ia – 1160 (ЭНМТ) Подгруппа Ib – 1801 (ОНМТ) Подгруппа Ic – 1442 (ЭН) Подгруппа Id – 1519 (ГН)		Подгруппа IIIa – 310 (ГН) Подгруппа IIIb – 120 (Д)
II этап		
Подгруппа Ia – 1160 (ЭНМТ) Подгруппа Ib – 1801 (ОНМТ) Подгруппа Ic – 1442 (ЭН)	Подгруппа Id – 1519 (ГН) Подгруппа Ie – 756	

## Продолжение таблицы 2.2

III этап	
Подгруппа Ia – 1160 (ЭНМТ)	Подгруппа Ih – 207 (вакцинация-)
Подгруппа Ib – 1801 (ОНМТ)	Подгруппа Ii – 1654 (вакцинация+)
Подгруппа Ic – 1442 (ЭН)	Подгруппа Ij – 829 (Паливизумаб+)
Подгруппа Id – 1519 (ГН)	Подгруппа Io – 195 (Паливизумаб -)
Подгруппа If – 115 (БЛД+)	Подгруппа Im – 27 (матери Covid+)
Подгруппа Ig – 124 (БЛД-)	Подгруппа In – 49 (дети Covid+)
	Подгруппа Is – 76 (доношенные Covid+)
	Подгруппа Ip – 133 (с-м ГЭП+)
	Подгруппа Ir – 457 (с-м ГЭП-»)
IV этап	
Подгруппа Ik – 920 (2012–2016)	Подгруппа Il – 2041 (2017–2021)
<p>Примечание – Группа I – 2961 – недоношенные дети, состоявшие на учете в ЦВЛ за период 2012-2021 гг.; подгруппа Ia – 1160 (ЭНМТ) – дети, родившиеся с экстремально низкой массой тела (&lt;1000 г); подгруппа Ib – 1801 (ОНМТ) – дети, родившиеся с очень низкой массой тела (&lt;1500 г); подгруппа Ic – 1442 (ЭН) – дети, родившиеся экстремально недоношенными (ранее 28 нед. гестации); подгруппа Id – 1519 (ГН) – дети, родившиеся глубоко недоношенными (28–31 неделя гестационного возраста); подгруппа Ie – 756 детей, прошедших все три этапа выхаживания в ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ»; подгруппа If – 115 (БЛД+) – дети, с установленным диагнозом бронхолегочная дисплазия; подгруппа Ig – 124 (БЛД-) – дети, без установленного диагноза бронхолегочная дисплазия; подгруппа Ih – 207 (вакцинация-) – дети, не получавшие вакцинопрофилактику в ЦВЛ; подгруппа Ii – 1654 (вакцинация+) – дети, получавшие вакцинопрофилактику в ЦВЛ; подгруппа Ij – 829 (паливизумаб+) – дети, получавшие иммунизацию против РСВ-инфекции препаратом паливизумаб в ЦВЛ; подгруппа Ik – 920 (2012–2016) – дети, состоящие на учете в ЦВЛ за период 2012–2016; подгруппа Il – 2041 (2017–2021) – дети, состоящие на учете в ЦВЛ за период 2017–2021; подгруппа Im – 27 (матери Covid+) – дети, состоящие на учете в ЦВЛ за период 2020–2022, матери которых перенесли Covid-19 во время беременности; подгруппа In – 49 (дети Covid+) – дети, состоящие на учете в ЦВЛ за период 2020–2022, у которых была выявлена доказанная коронавирусная инфекция; подгруппа Is – 76 (доношенные Covid+) доношенных детей, получавших амбулаторную консультативную помощь в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» за период 2020–2022, у которых была выявлена доказанная коронавирусная инфекция; подгруппа Ip – 133 «с-м ГЭП+» – дети, у которых был выявлен с-м гиперэхогенных пирамид в неонатальном периоде; подгруппа Ir – 457 «с-м ГЭП-» – дети, у которых не было выявлено с-ма гиперэхогенных пирамид в неонатальном периоде; группа II – 3000 – доношенные дети, находящиеся в неонатальном периоде в неонатальном периоде в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и неонатальных отделениях ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»; группа III – 430 – дети, умершие в неонатальном периоде в различных медицинских учреждениях; подгруппа IIIa – 310 (ГН) – 310 недоношенных детей, умерших в неонатальном периоде; подгруппа IIIb – 120 (Д) 120 доношенных детей, умерших в неонатальном периоде.</p>	

Как представлено в таблице, на I этапе проводился ретроспективный анализ частоты и структуры заболеваемости по данным медицинской документации, полученной из стационаров 5961 пациентов за период 2012–2021 гг., с оценкой

факторов риска в перинатальном и постнатальном периодах с интерпретацией клинико-лабораторных и инструментальных данных с последующей верификацией клинического диагноза у детей из следующих групп и подгрупп:

*I группа* (n=2961) – дети, родившиеся с ОНМТ и ЭНМТ (средний вес – 1015±42 г), которые в зависимости от массы тела при рождении были разделены на подгруппы:

Ia – 1160 с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ – менее 1000 г) и

Ib – 1801 с очень низкой массой тела (ОНМТ – от 1000 до 1500 г).

В группу сравнения (*группа II*) вошли 3000 доношенных детей (средний вес которых составлял 3325 г (2750–4120 г)), находившихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии и патологии новорожденных.

Все новорожденные получали медицинскую помощь на всех этапах согласно утвержденным клиническим рекомендациям. С учетом этого, весьма важным было определить, как влияют на тяжесть и исход заболеваний гестационный возраст на момент рождения, масса тела при рождении и «груз» реанимационных и медикаментозных воздействий.

Учитывая данные литературы о том, что заболеваемость недоношенных детей обратно пропорциональна гестационному возрасту, группа недоношенных детей была подразделена дополнительно на подгруппы не только в зависимости от массы тела, но и в зависимости от срока гестации на момент рождения:

Ic – ЭН (экстремально недоношенные – менее 28 недель гестационного возраста, n=1442);

2Id – ГН (глубоко недоношенные – 28–31 неделя гестационного возраста, n=1519).

«Частота и структура заболеваемости оценивалась по Международной Классификации Болезней (МКБ) X-го пересмотра с определением показателя долевого значения (%) рубрики или нозологической формы среди всех классов заболеваний.

Критерии диагнозов определялись согласно отечественным и международным действующим клиническим рекомендациям и классификациям.



Оценку физического развития проводили с учетом скорректированного возраста (КВ) – разницы фактического возраста (ФВ) и недостающих до 37 полных недель гестации» [73].

Для определения морфологической основы при поражении органов у новорожденных, как недоношенных, так и родившихся в срок, было проанализировано 430 протоколов аутопсий (группа III), включавших результаты гистологических исследований детей, умерших в течение первого месяца жизни в различных медицинских учреждениях за период 2015–2020 гг. и поступивших для патологоанатомического исследования в ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ». Данная группа (группа III) также была подразделена на две подгруппы:

**подгруппа IIIa** – 310 глубоко недоношенных детей, родившихся со сроком гестации менее 32 недель и с массой тела при рождении менее 1500 г;

**подгруппа IIIb** – 120 доношенных новорожденных.

Это позволило выявить основные причины летальных исходов среди недоношенных детей в сравнении с аналогичными показателями у доношенных новорожденных, а также проанализировать структуру патологоанатомических диагнозов в группе глубоко недоношенных новорожденных, проведя корреляцию с группой детей, рожденных в срок.

Все патоморфологические исследования были выполнены в отделении патоморфологии ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ».

«Патологоанатомическое исследование включало в себя общее макроскопическое описание, водную пробу для выявления пневмоторакса и плавательную пробу мелких кусочков легких для выявления воздушности паренхимы ткани. Материал для гистологического исследования при проведении аутопсии брался в соответствии с "Инструкцией по унификации микроскопических методов исследования секционного и биопсийного материала для патологоанатомов педиатрического профиля" Минздрава СССР от 1980 г. Для световой микроскопии использовалось окрашивание парафиновых срезов гематоксилином и эозином по стандартной методике» [12].

На втором этапе исследования проводилась проспективная оценка динамики состояния здоровья 2961 ребенка, включенного в группу I, начиная с момента постановки на учет в ЦВЛ за период 2012–2021 гг.

В данной группе преобладали мальчики – 1687 (57%), доля девочек составила 1274 (43%). При этом в подгруппе детей, родившихся с массой тела менее 1000 г (подгруппа Ia), мальчиков и девочек было практически поровну (593 (51,1%) и 567 (48,9%) соответственно), в то время как в подгруппе детей, родившихся с очень низкой массой тела при рождении (подгруппа Ib), доля мальчиков значительно превышала удельный вес девочек – 1094 (61%) и 707 (39%) (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Распределение детей в группе I по гендерному признаку

Многолетнее динамическое наблюдение показало стабильный ежегодный рост числа пациентов, наблюдаемых в ЦВЛ за период 2012–2021 гг. (рисунок 2.2).

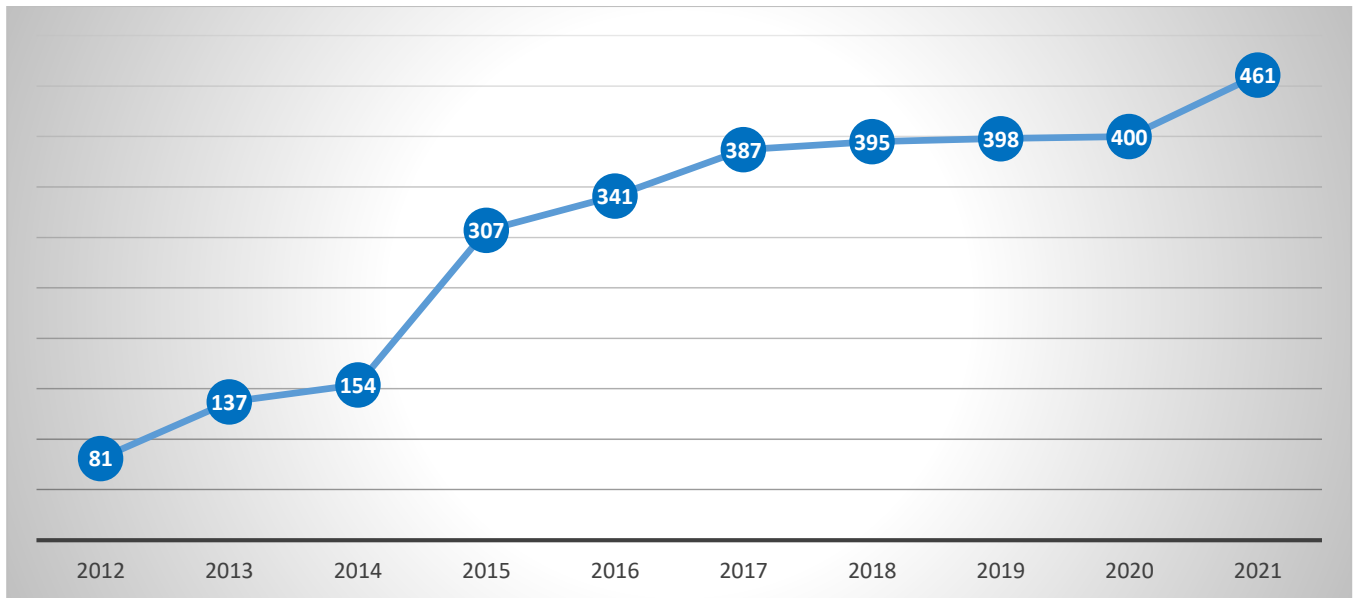


Рисунок 2.2 – Динамика включения детей в исследование по годам

Так, количество прикрепляемых детей с момент создания центра (2012 г.) ежегодно стремительно увеличивалось, с двукратного за период 2012–2013 гг. до пятикратного за период 2012–2021 гг. Одновременно за указанный период также отмечалось изменение соотношения прикрепленных детей в зависимости от массы тела при рождении (рисунок 2.3).

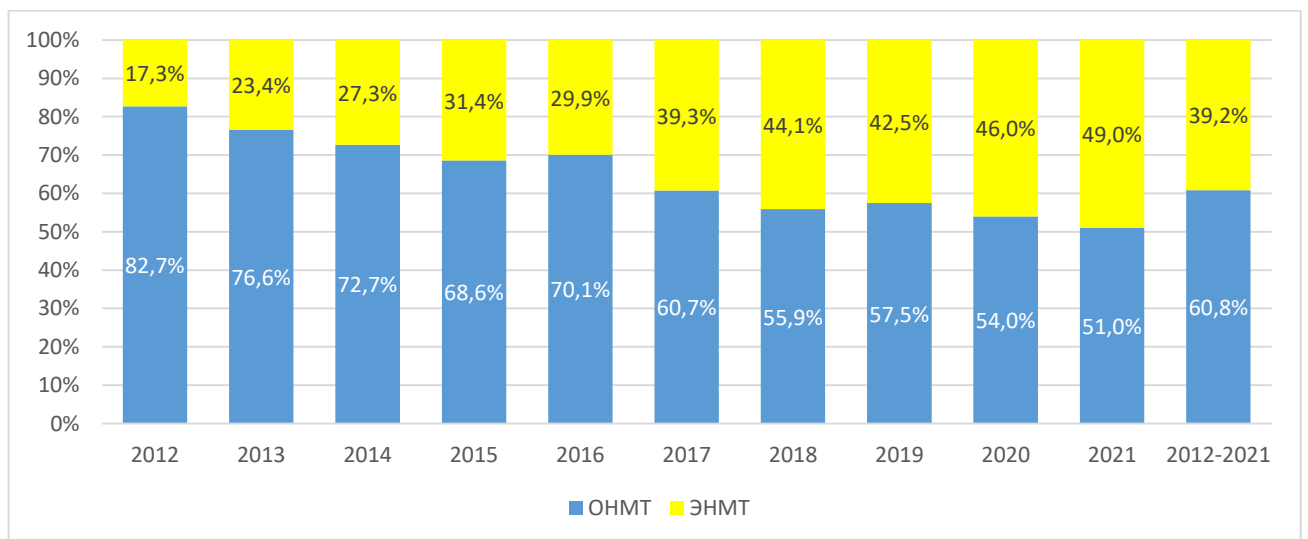


Рисунок 2.3 – Распределение обследованных подгрупп детей в зависимости от массы тела при рождении по годам

Так, в 2012 году количество детей с ОНМТ превышало количество детей с ЭНМТ практически в 5 раз (82,7% и 13,3% соответственно), в то время как в 2021 году это соотношение почти сравнялось (51% и 49%).

Что касается массы тела при рождении, среди 14 детей, родившихся с ЭНМТ и вставших на учет в ЦВЛ в 2012, только у 1 ребенка вес при рождении был 610 г, в то время как у остальных 13 пациентов масса тела при рождении находилась в диапазоне 780–999 г. При этом в 2021 году среди детей, родившихся с ЭНМТ, у 91 (40%) масса тела была  $\leq 750$  г. Динамика количества детей в разрезе 5 и 10 лет представлена на рисунке 2.4.

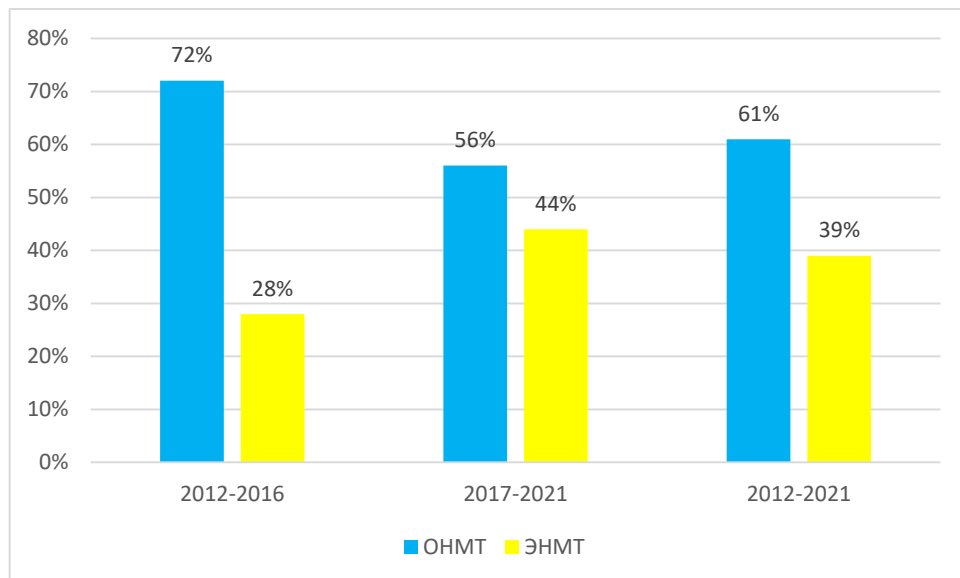


Рисунок 2.4 – Динамика увеличения количества детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, за десятилетний период (в разрезе 5 и 10 лет)

На этом же этапе нами был проведен анализ структуры заболеваемости на момент перехода недоношенных детей на амбулаторное медицинское наблюдение. Помимо этого, у всех детей была проведена оценка показателей физического и психомоторного развития, неврологического и соматического статуса, комплексное лабораторное и инструментальное обследование.

Для более детального изучения структуры заболеваемости в группе недоношенных детей была выделена дополнительная подгруппа: *Ie* (756 недоношенных детей). Это были дети, которые на первом и втором этапах

выхаживания также получали медицинскую помощь в ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ», что позволило нам дать проспективную оценку состояния здоровья в периоде новорожденности с акцентом на наиболее распространенные заболевания у недоношенных детей с серьезным прогнозом. Среди выделенной подгруппы 325 (43%) детей были рождены с массой тела менее 1000 г, а 431 (57%) – с массой тела менее 1500 г.

Кроме того, в период пандемии коронавирусной инфекции 2020–2021 гг. для выявления ее отдаленного влияния на состояние здоровья детей были выделены две подгруппы из общего числа детей: *Im* включала в себя 27 детей, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию во время беременности. и *подгруппу In*, в которую вошли 49 детей, у которых за период наблюдения в ЦВЛ была выявлена доказанная коронавирусная инфекция.

*На третьем этапе* была проведена проспективная оценка состояния здоровья детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, и уровня заболеваемости в динамике в возрасте 12, 24 и 36 месяцев скорректированного возраста за период 2012–2021 гг. с оценкой эффективности разработанной системы наблюдения.

Был проведен анализ уровня и причин развития инвалидизирующих состояний среди недоношенных детей к 36 месяцам скорректированного возраста, а также анализ причин, наиболее часто приводящих к инвалидизации, ограничению жизнедеятельности и социальной адаптации детей, рожденных недоношенными.

На данном этапе была проведена оценка состояния здоровья детей вплоть до 36 месяцев скорректированного возраста с верификацией нозологической формы заболевания и определением клинических особенностей и тенденций в течение заболеваний в группе I.

Кроме того, с целью оценки эффективности научно разработанной и внедренной системы медицинской помощи была проведена оценка динамики инвалидизирующих состояний за указанный период.

Была проведена также оценка частоты сезонной заболеваемости и динамики обострений у детей с бронхолегочной дисплазией. Для этого среди детей I группы были выделены 115 детей (*подгруппа If*), у которых был установлен диагноз

бронхолегочная дисплазия. В группу сравнения вошло 124 ребенка (*подгруппа Ig*), у которых БЛД отсутствовала.

В данных подгруппах, помимо эпизодов обострения БЛД и ОРВИ за год, была проанализирована эффективность лечения с применением ингаляций будесонида и бронходилататоров, антибиотиков, а также вакцинопрофилактики и иммунизации против РСВ (препаратом паливизумаб), частоты и продолжительности госпитализаций.

Для определения влияния тактики выхаживания на показатели физического развития к 12 месяцам КВ в зависимости от массы тела и срока гестации при рождении проводили оценку массы, роста, окружности головы, а также прироста указанных показателей за месяц с помощью центильных кривых. Низкими считались показатели менее 10-й центили на соответствующий КВ.

У всех детей была проведена «оценка взаимосвязи видов вскармливания с показателями физического развития к 12 месяцам КВ в зависимости от видов вскармливания:

- 1) дети, получавшие нативное грудное молоко;
- 2) дети, получавшие смешанное вскармливание – грудным молоком в сочетании со стандартной адаптированной молочной смесью;
- 3) дети, получавшие стандартную адаптированную молочную смесь;
- 4) дети, получавшие грудное молоко, обогащенное фортификатором, или кормление специализированной смесью "пре" с дальнейшим переходом на стандартную адаптированную молочную смесь;
- 5) дети, получавшие смесь "после выписки" (postdischarge formula)» [73].

Для выработки оптимальной тактики вакцинации детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, был проведен ретроспективный анализ результатов вакцинации недоношенных детей (*подгруппа Ih*, n=207), вставших на учет в ЦВЛ за период 2015 г. Был оценен период от момента постановки на учет до достижения 36 месяцев скорректированного возраста.

Были оценены сроки начала иммунизации на момент постановки на учет в ЦВЛ вакцинами, входящими в национальный календарь прививок РФ. Объем

вакцинации оценивали согласно действующему Приказу Минздрава РФ № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями и дополнениями от 16 июня 2016 г., 13 апреля 2017 г.). Дети проходили вакцинацию в поликлиниках по месту жительства, частных клиниках и учреждениях иммунопрофилактики. Также на данном этапе был проведен анализ причин, послуживших причиной низкого охвата вакцинацией данной группы детей. Проведен анализ наиболее часто встречающихся заболеваний, ставших причиной медицинских отводов от прививок.

С 2018 года вакцинацию стали проводить в ЦВЛ вакцинами, включенными в Региональный календарь профилактических прививок. Был проведен анализ вакцинации 1654 детей (*подгруппа Ii*), состоящих на учете в ЦВЛ за период 2018–2021 гг.

Также была оценена эффективность многолетней программы иммунизации 829 детей (*подгруппа Ij*) против РСВ-инфекции препаратом моноклональных антител (паливизумаб) за период 2012–2021 гг., проведенной в ЦВЛ. Группу сравнения составили 195 пациентов (*подгруппа Io*), родившихся с ОНМТ и ЭНМТ и наблюдавшихся в ЦВЛ, но не получивших иммунизацию против РСВ по ряду причин. В первой группе было достоверно больше детей с ЭНМТ и ВПС.

Все дети относились к группе риска тяжелого течения РСВ. Иммунизацию проводили согласно инструкции применения препарата. Первое введение осуществлялось после окончания критического этапа нахождения в стационаре перед ожиданием сезонного периода заболеваемости или амбулаторно в ЦВЛ. Схема применения состояла из 5 инъекций препарата, первая из которых выполнялась перед началом сезонного подъема заболеваемости, интервалы между введением препарата составляют 28–30 дней между 1-м и 2-м введением и далее  $28 \pm 4$  дня в последующие введения. Введения паливизумаба проводились ежегодно в основном с октября по май.

До 2021 года для иммунизации были доступны сухие формы паливизумаба, разведение препарата осуществляли за 30 минут до предполагаемого введения. Во флакон, содержащий 50 мг паливизумаба, медленно добавляли 0,6 мл воды для инъекций и осторожно вращали флакон на протяжении 30 с, далее разведенный препарат находился в течение 20–30 минут при комнатной температуре. С 2021 года паливизумаб стал доступен в виде жидких форм и специальной подготовки уже не требовалось. Ребенку проводят внутримышечное введение из расчета 15 мг/кг массы тела, при необходимом объеме более 1,0 мл препарат делят на 2 равные дозы, которые вводят в два бедра.

*На четвертом этапе* была разработана и внедрена в клиническую практику дифференцированная система медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ. Представлены алгоритмы ведения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста при различных нозологических формах заболеваний.

Эффективность указанной системы оценивалась за два периода: период I – с 2012 по 2016 (до момента внедрения разработанной системы) и период II – с 2017 по 2021 (на фоне внедрения разработанной системы). За период 2012–2016 в центр встали на учет 920 детей (*подгруппа Iк*), за период 2017–2021 – 2041 (*подгруппа II*). Была проведена сравнительная оценка уровня и структуры причин инвалидизирующих состояний у детей данных подгрупп с учетом внедрения за период работы Центра дифференцированной системы медицинской помощи детям, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Клинико-эпидемиологические методы исследования**

Для определения уровня и структуры заболеваемости детей в неонатальном периоде проводился ретроспективный анализ медицинской документации основной группы детей (группа I, n=2961 и детей из группы сравнения (II группа,



n=3000) – истории болезни стационарного больного отделений реанимации, патологии новорожденных и проспективное наблюдение развития недоношенных детей основной группы, находящихся на учете в ЦВЛ за период 2012–2021 гг. Помимо этого, для выявления причин и структуры летальных исходов был проведен анализ результатов аутопсий детей III группы (n=430).

### **2.2.2 Клинико-anamнестический метод и объективное исследование**

У всех пациентов был проведен *анализ*:

– акушерского анамнеза (течение беременности и родов, хронические заболевания матерей);

– особенностей ante-, intra- и неонатального периодов (гестационный возраст, антропометрические данные, оценка по шкале Апгар, наличие респираторного дистресс-синдрома, угнетения ЦНС, характер и длительность респираторной терапии (ИВЛ с положительным давлением на вдохе, СРАР), применение сурфактанта, антибиотиков, зондового кормления, нахождения в кувезе, сроки выписки домой);

– антропометрические данные при рождении, к 40 неделям постконцептуального возраста, к 12-м и 36-м месяцам скорректированного возраста;

– оценка уровня и степени тяжести поражения головного мозга, легких, сердечно-сосудистой системы, почек, органов желудочно-кишечного тракта в неонатальном периоде и на момент постановки на учет в ЦВЛ;

– особенности течения БЛД (осложнения, хроническая ДН, частота обострений в разные годы жизни, проведение терапии ингаляционными стероидами (ИГКС) и ее длительность); Степень тяжести БЛД оценивалась согласно классификации бронхолегочной дисплазии по тяжести (таблица 2.3);

– наличие/отсутствие вакцинации в соответствии с действующим Приказом Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении регионального

календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (изм. и дополн. от 16.06.2016, 13.04.2017);

Таблица 2.3 – Критерии оценки степени тяжести течения БЛД

Степень тяжести БЛД	Диагностические критерии для детей различного гестационного возраста при рождении	
	Гестационный возраст	
	Менее 32 недель	32 недели и более
	Время и условия оценки	
	36 недель постконцептуального возраста или выписка домой (что наступит раньше)	От 28 до 56 дня после рождения или выписке домой (что наступит раньше)
	Терапия кислородом более 21% в течение 28 сут.*	
Легкая БЛД	Дыхание комнатным воздухом в 36 нед. или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56-й день или при выписке
Среднетяжелая БЛД	Потребность в кислороде менее 30% в 36 нед. или при выписке	Потребность в кислороде менее 30% на 56-й день жизни или при выписке
Тяжелая БЛД	Потребность в кислороде более 30% и/или PPV**, NCPAP*** в 36 нед. или при выписке	Потребность в кислороде более 30% и/или PPV**, NCPAP*** на 56-й день жизни или при выписке
Примечание – * За одни сутки лечения принимают кислородотерапию продолжительностью не менее 12 часов; ** PPV (positive pressure ventilation) – вентиляция под положительным давлением NCPAP (nasal continious positive airway pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры.		

– «оценка показателей здоровья, структуры и уровней заболеваемости к 24 и 36 месяцам скорректированного возраста по основным классам болезней (МКБ-10);

– оценка уровня заболеваемости к 12 месяцам скорректированного возраста (показатели физического и психомоторного развития, двигательные нарушения, РН, БЛД, БА, анемия недоношенных, классический рахит);

– наличие/отсутствие иммунопрофилактики РСВ-инфекции с помощью препарата паливизумаб» [73].

«С целью оценки анамнеза проводился опрос родителей, анализировалась медицинская документация детей с результатами наблюдения в других

медицинских учреждениях до поступления под наблюдение (выписка из родильных домов, отделений патологии новорожденных, истории развития (форма № 112)). У детей, рожденных от многоплодных беременностей, уточнялись особенности развития и состояния здоровья сибсов» [73].

«Анализ эффективности медицинской помощи проводился по данным учетной медицинской документации, содержащей сведения о росте, развитии, заболеваемости и медицинском наблюдении ребенка, оценивались правомочность постановки диагнозов и количество курсов медикаментозной терапии.

После выписки из отделений патологии новорожденных и постановке на учет в ЦВЛ ( $3,5 \pm 1,5$  месяца) у всех недоношенных детей, проводилась оценка соматического, неврологического, ортопедического статуса, показателей физического и психомоторного развития, функции зрения и слуха» [73].

Все дети первых 36 месяцев скорректированного возраста находились под наблюдением педиатра, невролога, офтальмолога, ортопеда, сурдолога, врача ультразвуковой диагностики, психолога. «При наличии подозрений на формирование патологии дети получали консультации пульмонолога, кардиолога, гастроэнтеролога и т.д. и/или обследование в условиях дневного/круглосуточного стационара. Структура заболеваемости рассчитывалась по классам Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра. Показатель представлял собой долевое значение (%) данного класса (рубрики, нозологической формы) среди всех классов заболеваний. Проводился учет основного и сопутствующего диагнозов» [73].

*Оценка физического развития* проводилась с помощью международных антропометрических стандартов в зависимости от гестационного возраста и пола «INERGROWTH 21<sup>st</sup>», разработанных в 2014 году, которые дополнили «Нормы роста детей, разработанные ВОЗ» (2006). Представленные центильные кривые (3-й, 10-й, 50-й, 90-й, 97-й центили) и кривые стандартных отклонений антропометрических показателей (масса тела, длина тела, окружность головы, отношение веса к длине) в соответствии с гестационным возрастом и полом для новорожденных от 33 до 42 недель гестации в 2016 году были расширены за счет

стандартов для глубоко недоношенных детей с 24-й неделе гестации. После достижения ребенком возраста 64 недели оценку антропометрических показателей проводили с учетом скорректированного возраста используя «Нормы роста детей, разработанные ВОЗ».

Также «для оценки физического развития пользовались центильными кривыми НОР Американской ассоциации Академии педиатрии по физическому развитию детей, рожденных недоношенными (1990 г.). Низкими считались показатели менее 10-й центили на соответствующий скорректированный возраст» [73].

«Оценка психомоторного развития проводилась с учетом *фактического* (в месяцах жизни) и *корректированного возраста* (разницы фактического возраста и недостающих до 37 полных недель гестации).

Для оценки психомоторного развития детей, рожденных недоношенными, первых трех лет жизни использовалась шкала «КАТ/КЛАМС»<sup>1</sup>, которая позволяла отдельно оценить развитие макро- и микромоторики, формирование навыков решения наглядных (КАТ) и речевых задач (КЛАМС).

В зависимости от выполнения ребенком предлагаемых в методике тестов определялся *возраст развития*, который сопоставлялся с фактическим и скорректированным возрастом; рассчитывали коэффициент развития (%) отдельно по 3-м описанным выше параметрам. Если показатель был более 75%, то считалось, что ребенок имел *нормальное развитие*; если менее 75%, то определялась *задержка развития*, а при различных показателях по трем линиям – *диссоциация развития*» [73]. Данная шкала использовалась у детей до 2 лет.

«Оценка неврологического статуса в зависимости от возраста проводилась по методикам количественной оценки нервно-психических функций Л.Т. Журбы, Е.М. Мастюковой и Л.О. Бадаляна (1998) с выявлением и детальным описанием отклонений от возрастной нормы; оценка моторного и психоречевого развития ребенка проводилась с использованием шкалы ментального развития Гриффитс (1996) и календарного метода (2012); тяжесть двигательных нарушений

---

<sup>1</sup> От англ. CAT/CLAMS – The Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale, A.J. Capute (Университет Джонса Хопкинса, США), 1984.

оценивалась с помощью шкалы «GMFCS»; неврологический диагноз сформулирован в соответствии с классификацией последствий перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни, разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) и Международной классификацией болезней 10-го пересмотра» [5].

«Оценка *соматического статуса* проводилась с использованием общепринятых в педиатрии методик, учитывались результаты проведенных лабораторных и функциональных исследований.

Комплексная оценка состояния здоровья детей 3 лет жизни осуществлялась в соответствии с приказом Минздрава России от 30.12.2003 № 261.

Диагнозы бронхолегочной дисплазии, ее формы и тяжесть, а также обструктивного бронхита устанавливались в соответствии с анамнестическими, клиническими и рентгенологическими критериями отечественной Классификации бронхолегочных заболеваний у детей (2009).

Диагностика бронхиальной астмы проводилась на основании согласительного документа Консенсуса Practical Allergology (PRACTALL, 2008) у детей младше пяти лет, Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2017) и отечественных рабочих классификаций бронхолегочных заболеваний у детей (2009).

Диагноз атопический дерматит устанавливался на основании критериев Н.С. Williams и соавт. (1994), взятых за основу в согласительном документе Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (2004)» [73].

«Выявление анемии недоношенных проводилось согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению железодефицитной анемии у детей (2013)» [73].

«Оценка *неврологического статуса* проводилась с использованием общепринятых методик. Критерии диагнозов перинатальных поражений центральной нервной системы в неонатальном периоде и их исходов, а также критерии диагноза ретинопатии недоношенных соответствовали классификации, утвержденной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины.

При нарушении моторной функции (дискинезия и атаксия, спастичность) диагностировался детский церебральный паралич (ДЦП). Выявленные признаки трактовались как:

- группа нарушений;
- нарушения движения и позы, а также моторной функции;
- нарушения постоянные и неизменные;
- нарушения, связанные с не прогрессирующими нарушениями/аномалиями центральной нервной системы;
- непрогрессирующие нарушения, происходящие в незрелом мозге<sup>1</sup>.

Оценивались:

- частота встречаемости ДЦП среди детей различного гестационного возраста;
- связь ДЦП с наличием и формой повреждения головного мозга;
- тяжесть ДЦП в соответствии с методикой оценки функционального класса двигательных нарушений Gross Motor Function Classification System (GMFCS), 2006» [73].

### **2.2.3 Лабораторно-инструментальные исследования**

Лабораторно-инструментальные исследования проводили в лабораториях и отделениях функциональной и лучевой диагностики ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ».

#### ***Функциональные методы исследования***

Особое внимание было уделено ультразвуковой диагностике в наблюдении недоношенных детей на всех этапах выхаживания как высокоинформативному, доступному в применении неинвазивному методу с широким спектром применения у новорожденных и детей младшего возраста. В отделении реанимации и интенсивной терапии исследования выполняли на портативном ультразвуковом аппарате Logic e (General Electrics, США), микроконвексным

<sup>1</sup> Рекомендации SCPE Working group. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers, 2000.

датчиком 8C-RS 4,2–11,0 МГц и линейным датчиком 9L-RS с частотой сканирования 3,0–9,0 МГц и в ЦВЛ исследования были выполнены на ультразвуковой системе EPIQ 7 (Philips, США) линейным датчиком eL18-4 с частотой сканирования 2–22 МГц, секторным датчиком S5-1 с частотой сканирования 5-1 МГц, конвексным датчиком C5-1 с частотой сканирования от 10 до 4 МГц. Всем детям проводились исследования головного мозга, легких, сердца, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, тазобедренных суставов, тимуса, щитовидной железы, мягких тканей.

*Ультразвуковое исследование сердца* проводилось в соответствии со стандартной методикой с обязательной оценкой систолического давления в легочной артерии, которое определяли с помощью режима непрерывно-волнового доплера, по градиенту трикуспидальной регургитации, сначала рассчитывая максимальное систолическое давление в правом желудочке по потоку трикуспидальной регургитации<sup>1</sup>:

$$P_{\text{систПЖ}} = 4 (TR_{\text{max}})^2 + \text{среднее ДПП}, \quad (2.1)$$

где  $TR_{\text{max}}$  – скорость потока трикуспидальной регургитации;

среднее ДПП – среднее давление в правом предсердии.

Далее от полученного результата отнимали систолический градиент давления на клапане легочной артерии (градиент давления при легочном стенозе):

$$P_{\text{систЛА}} = (4 (TR_{\text{max}})^2 + \text{среднее ДПП}) - P_{\text{систЛК}}. \quad (2.2)$$

Также делали акцент на оценку коллабироваия нижней полой вены при вдохе, который в норме должен составлять  $\geq 50\%$ .

«При показателе систолического давления в легочной артерии более 35 мм рт. ст. диагностировали легочную гипертензию» [73].

<sup>1</sup> Данные расчеты использовались у детей без ВПС, при наличии порока сердца расчет систолического давления в легочной артерии производили в зависимости от вида порока.

«Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, надпочечников, мочевого пузыря, тимуса и щитовидной железы, тазобедренных суставов были выполнены по стандартной методике» [73] согласно действующим методическим рекомендациям ДЗМ.

Ультразвуковое исследование легких проводили «в передней, боковой и задней областях грудной клетки с обеих сторон. Каждую зону дополнительно делили на верхнюю и нижнюю. В ходе исследования оценивали 5 из 7 профилей, описанных в BLUE-протоколе: нормальное легкое, пневмоторакс, интерстициальный синдром (отек легких), альвеолярная консолидация (уплотнение), плевральный выпот» [82].

«О характере повреждения головного мозга, локализации, размерах и стадийности повреждения свидетельствовали данные ультразвукового исследования (нейросонографии), проведенные в первые 18 месяцев жизни» [73], которое проводилось через большой и другие роднички, а после их закрытия, при необходимости проведения исследования и оценки гемодинамики – через транскраниальный доступ; МРТ и КТ головного мозга, которые выполнялись при наличии показаний.

Внутричерепные кровоизлияния гипоксического генеза (нетравматические) у новорожденных оценивались «согласно Классификации перинатальных поражений нервной системы<sup>1</sup>:

- внутрижелудочковое кровоизлияние I степени (субэпендимальное);
- внутрижелудочковое кровоизлияние II степени (субэпендимальное + интравентрикулярное);
- внутрижелудочковое кровоизлияние III степени (субэпендимальное + интравентрикулярное + перивентрикулярное);
- первичное субарахноидальное кровоизлияние;
- паренхиматозное кровоизлияние» [2].

«Магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ и КТ головного мозга) применялись для оценки отдаленного исхода ПВЛ и ПВК, когда

---

<sup>1</sup> Принята Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины в 2000 г.



закрывались роднички черепа – сужалось акустическое окно для проведения НСГ, а также завершался процесс миелинизации головного мозга – то есть после 24 месяцев жизни. Исследования проводились в фазе физиологического или медикаментозного сна на мультиспиральном МР-томографе Toshiba Vantage Atlas 1,5Т (Япония).

Учитывались следующие проявления в томографическом изображении:

- повышение интенсивности перивентрикулярного белого вещества по T2-взвешенным изображениям (снижением плотности белого вещества) у наружных углов боковых желудочков;
- признаки вентрикуломегалии с неровными краями желудочков мозга;
- уменьшение объема перивентрикулярного белого вещества и углубление кортикальных борозд» [73];
- истончение мозолистого тела, свидетельствующее о нарушении процесса миелинизации.

*Электроэнцефалография* выполнялась на компьютерном комплексе «Neurotravel» (Атес-медика, Италия/Зеленоград). Детям проводили как рутинную ЭЭГ, так и ЭЭГ-мониторинг, длительность которого определялась показаниями (2–8 часов). Данные исследования были проведены по назначению невролога для обнаружения патологической и эпилептической активности, а «также детям с вероятными или существующими эпизодами нарушения сознания. Учитывалось наличие фокальных, мультифокальных, затылочных пароксизмальных разрядов, нерегулярных теменно-затылочных комплексов спайк-волна, повышающих риск развития эпилептических пароксизмов» [73].

*Электрокардиография (ЭКГ)* проводилась всем детям в декретированные сроки: при постановке на учет в ЦВЛ, а также в 12, 24 и 36 месяцев скорректированного возраста или чаще при наличии клинических показаний. Выполнялась на электрокардиографе («Атес-медика», Италия/Зеленоград).

*Рентгенологические исследования и компьютерная томография* органов грудной клетки осуществляли с помощью аппарата Brivo DR-F General Electric (США) по стандартной методике. Проводилась пациентам с заболеваниями

органов дыхания – динамически с кратностью, соответствующей тяжести бронхолегочной патологии, как в стационаре, так и в амбулаторный период.

У детей 1–3 лет жизни с тяжелой БЛД одновременно с рентгенографией органов грудной клетки проводилась *КТ органов грудной клетки* в фазе физиологического или медикаментозного сна на мультиспиральном томографе» Aquilion CXL (128) Toshiba (Япония) [73]. При проведении сканирования соблюдались стандартные физико-технические условия для детального уточнения морфологического состояния паренхимы, бронхов, сосудов.

### ***Лабораторные методы исследования***

Клинический анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе и по показаниям «ручным» методом. «Контроль показателей красной крови (уровень Нв, ЦП, эритроциты) недоношенным детям после выписки из отделений выхаживания проводили в 3, 6 и 12 месяцев, затем 2 раза в год; в случае выявления анемии – через 10 дней после начала лечения, затем 1 раз в месяц до стабилизации показателей гемограммы.

При обнаружении в общем анализе крови анемии в биохимическом анализе крови ориентировались на снижение концентрации сывороточного железа – СЖ (менее 12,5 мкмоль/л), коэффициента насыщения трансферрина железом – НТЖ (менее 17%), концентрации сывороточного ферритина – СФ (менее 30 нг/мл или мкг/л), повышение общей железосвязывающей способности сыворотки – ОЖСС (более 69 мкмоль/л).

Для оценки обменных процессов, функции печени и почек проводилось определение содержания общего белка, креатинина, С-реактивного белка (СРР), электролитов (К, Na, Са, Р), активности ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АсТ), аланинаминотрансферазы (АлТ).

Для оценки функции мочевыделительной системы всем детям проводился клинический анализ мочи.

Определение газов крови и кислотно-основного состояния (КОС) проводилось на аппарате Compact 1 Blood Gas Analyzer (Roche Diagnostics,

Швейцария) детям с бронхолегочной патологией. Анализировались  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ ,  $SaO_2$ , pH, BE в артериализированной капиллярной крови. Помимо лабораторного метода определения  $PaO_2$ , проводился динамический транскутанный контроль  $SatO_2$  методом пульсоксиметрии.

У пациентов с обострениями БЛД и симптомами хронической дыхательной недостаточности оценка степени ее тяжести проводилась на основании унифицированной классификации» [73] (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Классификация дыхательной недостаточности по степеням тяжести

Степень	$PaO_2$ (мм рт. ст.)	$SaO_2$ (%)
Норма	> 80	> 95
I	60–79	90–94
II	40–59	75–89
III	< 40	< 75

Лабораторная диагностика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции основывалась на выявлении возбудителя, обнаружении вирусных антигенов, раздельном определении специфических иммуноглобулинов классов IgG или IgM или нарастании титра антител в парных сыворотках крови в динамике болезни не менее, чем в 4 раза. У детей первого полугодия жизни отдавали предпочтение определению антител в твердофазном ИФА. Также для выявления РСВ-инфекции использовались экспресс-методы, направленные на определение антигена РСВ в материалах от больных.

Резюмируя, у всех пациентов оценивали:

- клинико-anamнестические данные;
- антропометрические показатели при рождении, ежемесячно в первые 12 месяцев скорректированного возраста и ежегодно за срок наблюдения;
- показатели клинических (осмотр педиатра, невролога, окулиста, хирурга, ортопеда, сурдолога), функциональных и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, НСГ, ЭЭГ,

ЭХО-КГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, надпочечников, мочевого пузыря, тимуса и щитовидной железы, тазобедренных суставов, отоакустическая эмиссия);

– наличие соматических, неврологических, ортопедических и офтальмологических заболеваний.

У ряда пациентов проводилась оценка дополнительных обследований:

- показателей газов крови (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>);
- пульсоксиметрия;
- рентгенологическое обследование органов грудной клетки;
- мультиспиральной КТ легких;
- МРТ и КТ головного мозга;
- результатов осмотров пульмонолога, кардиолога, гастроэнтеролога, нефролога, генетика.

Дети поступали для наблюдения в ЦВЛ в  $3,5 \pm 1,5$  месяца жизни. Пациенты I группы в период наблюдения с 2012 г по 2021 гг. на 1-м году жизни осматривались каждый месяц, на 2-м году 1 раз в три месяца, на 3-м году – 1 раз в 6 месяцев. На каждом приеме проводилась стандартная педиатрическая оценка ребенка с анализом показателей физического развития, соматического и неврологического статуса и навыков психомоторного развития по шкале КАТ-КЛИАМС, проводились осмотры офтальмолога, нейросонография, каждые 2 месяца проводилось кардиологическое обследование, включающее ЭКГ, ЭХО-КГ и по показаниям холтеровское мониторирование. ЭЭГ, клинические анализы крови и мочи повторялись каждые два–три месяца. При поступлении проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, тазобедренных суставов, тимуса, далее по показаниям в зависимости от выявленной патологии» [73].

Сроки проведения функциональных и лабораторных методов исследования представлены в главе 5 и указаны в схемах наблюдения ребенка, родившегося недоношенным.

Были оценены результаты проводимой терапии, уровня, структуры и динамики заболеваемости в данных группах детей.

### **2.3 Статистическая обработка результатов**

Статистический анализ проведен с помощью пакета SAS 9.4. Большая часть результатов исследования представлена в виде таблиц сопряженности 2x2, для анализа которых был применен точный критерий Фишера; сами же данные представлены в виде количества (n) и процента (%) в группе. Непрерывные данные были проанализированы либо с помощью критерия Стьюдента (нормальное распределение), либо с помощью критерия Манна–Уитни (ненормальное распределение данных); сами же показатели представлены в виде  $M$  – среднего и  $m$  – стандартного отклонения.

Многофакторный анализ для бинарной зависимой переменной осуществлялся с помощью логистической регрессии, включающей в модели как интересующие факторы, так и их взаимодействие.

Также при необходимости вычислялось отношение шансов (ОШ или OR). Уровень статистической значимости во всех тестах был принят равным 0,05, представленные доверительные интервалы – 95%-процентные.

### ГЛАВА 3. ЧАСТОТА, СТРУКТУРА И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ, РОДИВШИХСЯ С ОНМТ И ЭНМТ

#### 3.1 Частота и структура заболеваний у детей до 3 лет жизни, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ

Результаты нашего научного анализа касаются 2961 детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ (группа I), наблюдавшихся в Центре восстановительного лечения с 3–4 месяцев жизни до 36 месяцев скорректированного возраста за период с 2012–2021 гг.

На начальном этапе у всех пациентов были оценены факторы риска антенатального периода, среди которых ведущая роль принадлежала высокому уровню заболеваемости матерей, в том числе в периоде течения беременности (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Соматическая патология матерей в исследуемых группах

Патология	Подгруппа Ia (ЭНМТ)		Подгруппа Ib (ОНМТ)		p
	n=1160	%	n=1801	%	
Заболевания ЖКТ	569	49	739	41	<,0001
Заболевания верхних дыхательных путей	557	48	576	32	<,0001
Заболевания крови	418	36	553	29	0,0026
Заболевания ОМС	360	31	613	34	0,0924
Заболевания бронхолегочной системы	104	9	199	11	0,0717
Заболевания ССС	140	12	253	14	0,134
Аллергические заболевания	140	12	162	9	0,0075
Другие заболевания	174	15	216	12	0,0194

Как видно из таблицы, в соматическом анамнезе матерей обеих подгрупп преобладали заболевания ЖКТ (подгруппа Ia – 49%, подгруппа Ib – 41%), среди

которых чаще всего встречались хронические гастриты, гастродуодениты, хронические холециститы и хронические панкреатиты. Отдельно следует отметить наличие у матерей обеих подгрупп (48% и 32% соответственно) очагов хронической инфекции со стороны ЛОР-органов: хронический тонзиллит, хронический отит.

У 971 женщины (подгруппа Ia – 36% и подгруппа Ib – 29%) имела место железодефицитная анемия, в том числе в периоде беременности.

Заболевания органов мочевой системы встречались практически в одинаковом количестве у матерей обеих подгрупп (31% и 34% соответственно), среди которых основную долю составили инфекции органов мочевой системы, гломерулонефрит, дисметаболические нефропатии и мочекаменная болезнь.

Заболевания бронхолегочной системы были преимущественно представлены хроническими бронхитами, бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких и встречались у 9% и 11% женщин соответственно. Аллергические заболевания были представлены атопическими дерматитами, поллинозами, пищевыми и лекарственными аллергиями и встречались у 12% и 9%, женщин. Заболевания органов ССС были в большинстве случаев представлены артериальной гипертензией, аритмией, редко – врожденными пороками сердца (12% и 14%).

Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у всех беременных (100%). Из заболеваний органов репродуктивной сферы преобладали эрозия шейки матки (42%), у 13% женщин ранее был диагностирован кольпит и/или бактериальный вагиноз, у 4% – аднексит. Из других гинекологических заболеваний кисты яичников были выявлены у 7% женщин, миома матки – у 5%. В 11% случаях отмечалось первичное и вторичное бесплодие, у 2,3% женщин – привычное невынашивание беременности.

В таблице 3.2 представлены заболевания матерей, осложняющие течение беременности.

Таблица 3.2 – Акушерско-гинекологический анамнез матерей в исследуемых подгруппах

Заболевания матерей, перенесенные во время беременности	Ia, n=1160		Ib, n=1801		p
	n	%	n	%	
Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	835	72	1207	67	0,0044
Преэклампсия средней тяжести/тяжелая	708	61	973	54	0,0002
Эклампсия	140	12	162	9	0,0075
Угроза прерывания беременности	1158	99,8	1747	97	<,0001
ОРЗ во время беременности	673	58	115	64	<,0001
ХФПН*	615	53	847	47	0,0016
Гестоз	395	34	378	21	<,0001
Отслойка плаценты	337	29	324	18	<,0001
Истмико-цервикальная недостаточность	279	24	342	19	0,0001
Нефропатии беременных	209	18	396	22	0,0089
Токсикоз	198	17	198	11	<,0001
Примечание – * Хроническая фетоплацентарная недостаточность.					

Количество беременностей у женщин варьировало от одной до десяти. У 53% женщин в анамнезе были проведены медицинские аборт, более одного аборта – у 16% женщин. Настоящая беременность протекала с осложнениями у всех матерей (n=2961, 100%). Среди инфекционных заболеваний преобладали острые респираторные инфекции и пневмонии, которые встречались более чем у половины женщин в обеих подгруппах (подгруппа Ia – 58% и Ib – 64%). У 34% и 21% женщин соответственно беременность протекала на фоне гестоза, часто в среднетяжелой или декомпенсированной формах.

Частота встречаемости гестозов в сравниваемых подгруппах была достоверно выше среди матерей детей, родившихся с ЭНМТ (p<,0001), как и других патологий. Угроза прерывания беременности отмечалась практически во всех случаях (99,8% и 97%; p<,0001). По данным ультразвукового исследования плацентарная недостаточность и нарушение плодовоплацентарного кровотока



различной степени, а также отслойка плаценты были выявлены у плодов (29% vs 18%,  $p < ,0001$ ). Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) с достаточно высокой частотой встречалась в обеих подгруппах (53% vs 47%,  $p = ,0016$ ).

Родоразрешение детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ (группа I) путем операции кесарево сечение было произведено у 2310 (78%) беременных, из них у 1 062 (46%) женщин – по поводу отслойки плаценты. Неправильное положение плода наблюдалось у 503 пациенток: у 384 (13%) – тазовое или ягодичное предлежание, у 119 (4%) – поперечное (у двоен). В 11% ( $n = 326$ ) – беременность наступила с применением технологий экстракорпорального оплодотворения, 384 (13%) рождены от многоплодной беременности. В асфиксии разной степени тяжести родились 2902 (98%) детей. Оценка по шкале Апгар при рождении на первой и пятой минутах жизни составляла  $3,3 \pm 0,9$  и  $5 \pm 0,2$  балла соответственно.

Таким образом, при анализе антенатальных факторов риска и заболеваемости матерей выявлена высокая отягощенность по соматической патологии, в том числе и в периоде беременности. Данная ситуация усугублялась урогенитальной и инфекционной патологией в периоде беременности. Очевидно, что такой неблагоприятный соматический и акушерско-гинекологический анамнез вносит серьезный вклад в дальнейшее вынашивание ребенка и формирование у него различных патологий, в том числе внутриутробных. В частности, следует отдельно отметить, что беременность протекала в неблагоприятных условиях на фоне гипоксии смешанного генеза и наличия очагов хронической инфекции. Это свидетельствует о том, что дети исследуемых подгрупп, родившихся преждевременно с ОНМТ и ЭНМТ, страдали уже внутриутробно.

Анализ клинического статуса исследуемой группы детей показал, что практически все из них при рождении нуждались в проведении интенсивной терапии, направленной на стабилизацию жизненно важных функций организма. Это было обусловлено как выраженностью респираторного дистресс-синдрома

(91%), так и угнетением центральной нервной системы (99,8%) на фоне выраженной морфофункциональной незрелости (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Особенности течения неонатального периода в группе недоношенных детей. Интервальные показатели

<i>Показатель</i>	<i>Среднее ± стандартное отклонение</i>
Гестационный возраст (нед.)	28±0,5
Масса тела при рождении (граммы)	1015±42
Рост при рождении (см)	32,4±0,15
Окружность головы при рождении (см)	27,4±0,5
Применение антибиотиков (дни)	17±0,4
Выхаживание в кувезе (дни)	41,1±0,5
Зондовое вскармливание (дни)	43,5±0,5
Оценка по шкале Апгар 1 мин (дни)	3,3±0,9
Оценка по шкале Апгар 5 мин (дни)	5±0,2
Возраст при выписке домой (дни)	45,1±0,6

Нами также был проведен глубокий анализ других факторов, определяющих как тяжесть клинического течения заболеваний различных органов и систем в неонатальном периоде, так и относящихся к маркерам риска затяжного течения и дальнейшего (в постнатальном периоде) прогрессирования данной патологии (таблица 3.4).

На тяжесть состояния данной группы детей в неонатальном периоде указывают и другие важные показатели. В частности, средний балл по шкале Апгар на 1 минуте жизни составлял 3,3±0,9, на 5 минуте – 5±0,2.

Следует отметить также, что в искусственной вентиляции легких нуждались 83,1% детей. В назальном СРАР – 98,5%, в дополнительной кислородной поддержке более 28 дней – 51% детей, и 91% пациентов было проведено лечение с эндотрахеальным введением сурфактанта.

Таблица 3.4 – Особенности течения неонатального периода в группе недоношенных детей. Количественные показатели

Показатель	Количество (процент) n=2961
Респираторный дистресс-синдром (%)	2694 (91%)
Синдром угнетения ЦНС (%)	2955 (99,8%)
ИВЛ (%)	2460 (83,1%)
Назальный СРАР (%)	2916 (98,5%)
Потребность в дополнительном кислороде > 28 дней (%)	1510 (51%)
Заместительная сурфактантная терапия (%)	2694 (91,0%)

Необходимо подчеркнуть, что дети, родившиеся ранее 28 недели гестации, в среднем находились на ИВЛ от 8 до 30 суток (41%), однако 37% из них нуждались в ИВЛ более 30 суток, в то время как в подгруппе детей, родившихся с гестационным возрастом 28 недель и более, большая часть детей нуждалась в ИВЛ от 1 до 7 дней, а более 30 суток – только 6% (рисунок 3.1).

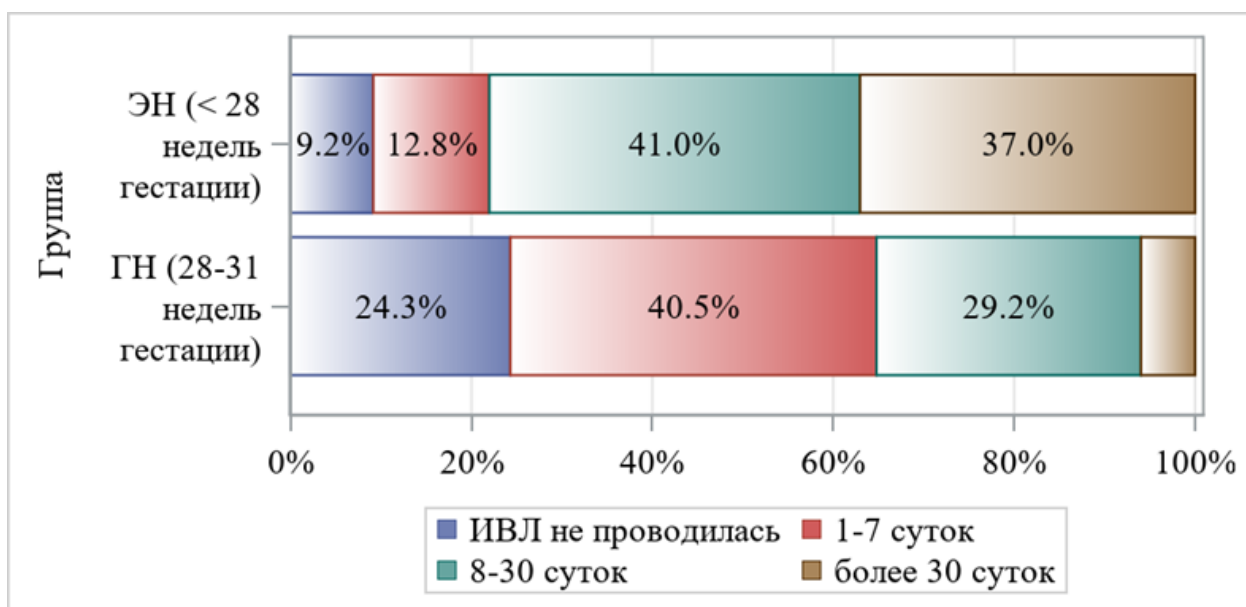


Рисунок 3.1 – Продолжительность искусственной вентиляции легких у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста

После проведения ИВЛ большинство детей были переведены на СРАР – 863 (74,4%) в группе детей, родившихся экстремально недоношенными, и 829 (46%) в

группе глубоко недоношенных детей (таблица 3.5). В общей сложности СРАР получали 2916 (98,5%). Как известно, все указанные реанимационные мероприятия могут как обуславливать, так и усугублять имеющиеся при рождении признаки поражения различного характера.

Таблица 3.5 – Длительность кислородной поддержки у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста

Срок гестации	Длительность нахождения на ИВЛ				P-value**	СРАР-терапия *
	ИВЛ не проводилась	1–7 суток	8–30 суток	более 30 суток		
Подгруппа Ic. ЭН (< 28 нед. гестации), n = 1442	132 (9,2%)	185 (12,8%)	591 (41,0%)	534 (37,0%)	<,0001	1442 (100%)
Подгруппа Id. ГН (28–31 нед. Гестации), n = 1519	369 (24,3%)	615 (40,5%)	444 (29,2%)	91 (6,0%)		1474 (97%)

Примечание – ЭН – экстремально недоношенные; ГН – глубоко недоношенные; \*СРАР-терапия (continuous positive airway pressure (англ.) – постоянное положительное давление в дыхательных путях); \*\*использован непараметрический критерий Вилкоксона.

В группе I оценивались также и другие факторы, среди которых средняя длительность выхаживания в кувезе ( $41,1 \pm 0,5$  день), средняя длительность антибактериальной терапии ( $17 \pm 0,4$  дней) и средняя продолжительность зондового питания ( $43,5 \pm 0,5$  дней).

Вышеописанные факторы играют важную роль как по отдельности, так и в совокупности, в плане снижении общей иммунологической резистентности организма недоношенного ребенка к развитию инфекционных заболеваний не только в неонатальном, но и в постнатальном периодах.

Также при постановке на учет в ЦВЛ всем детям I группы была проведена оценка состояния здоровья, которая показала высокую частоту сочетанной патологии (большинство пациентов имели не менее четырех различных заболеваний, конкурирующих между собой по степени значимости (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Частота комбинированной патологии у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ

Сочетанная соматическая патология	Группа I n=2961	%
2 диагноза	355	12%
3 диагноза	562	19%
4 диагноза	770	26%
5 и более диагнозов	1273	43%

При этом практически во всех случаях доминировали изменения со стороны кроветворной системы, нервной системы (НС) и органов зрения (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Структура заболеваемости детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, на момент начала наблюдения в ЦВЛ

Нозологическая группа	3–4 месяца (начало наблюдения)	
	Группа I (n=2961)	(%)
Заболевания крови	2932	99%
Заболевания ЦНС	2725	92%
Заболевания глаз	2694	91%
Заболевания ЖКТ	2403	81%
Заболевания ССС	1857	62,7%
Заболевания бронхолегочной системы	1560	51%
Заболевания почек	504	17%

Заболевания крови в 98% случаев были представлены поздней анемией недоношенных.

Перинатальные поражения ЦНС при поступлении под наблюдение в ЦВЛ имели 92% ребенка, рожденных с ОНМТ или ЭНМТ, среди которых практически у всех детей при рождении выявлено поражение мозга гипоксически-ишемического характера (92%); у 49% детей в сочетании с геморрагическим поражением головного мозга.

Одной из серьезных и частых проблем недоношенных детей является поражение зрительного анализатора с развитием ретинопатии недоношенных,

которая была верифицирована в 84% случаев. Вместе с тем у ряда детей отмечались и другие заболевания глаз: миопия, гиперметропия и косоглазие – у 19% детей.

Еще одним заболеванием, определяющим тяжесть состояния, серьезный прогноз и снижение качества жизни недоношенного ребенка, является бронхолегочная дисплазия (БЛД), которая была выявлена у 51% детей.

Достаточно часто у недоношенных детей (81%) выявлялись изменения со стороны органов пищеварения: нарушения моторики ЖКТ (срыгивания, запор, неинфекционная диарея, а также их сочетание). Так, в первые месяцы жизни чаще наблюдались срыгивания и нарушения дефекации в виде задержки стула, более выраженные у детей с ЭНМТ при рождении ( $<,0001$ ).

Отдельно следует выделить патологию со стороны органов мочевой системы, которая встречалась у 17% детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

Таким образом, анализ заболеваемости у недоношенных детей в момент выписки со второго этапа выхаживания и начала амбулаторного медицинского наблюдения в постнеонатальном периоде демонстрирует достаточно высокий уровень, в том числе склонных к прогрессирующему течению и формированию в последующем инвалидизирующих состояний.

Данная ситуация требует комплексной оценки и непрерывного мониторингования состояния здоровья детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, с привлечением всех необходимых узких специалистов (неонатолог, невролог, офтальмолог, оториноларинголог-сурдолог, врач ультразвуковой диагностики, кардиолог, гастроэнтеролог и др.), т.е. с соблюдением принципа междисциплинарного подхода. При этом оказание медицинской помощи целесообразно осуществлять на базе специальных центров катамнестического наблюдения на базе многопрофильных детских стационаров, что позволит уменьшить как частоту хронических заболеваний, так и минимизировать риск развития инвалидизирующих состояний.

## **3.2 Клиническая характеристика заболеваний у детей в раннем возрасте, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела**

### **3.2.1 Заболевания нервной системы у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ**

Как было ранее отмечено, по нашим данным, поражение нервной системы (НС) составляет 92% в структуре заболеваемости детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

В ходе динамического наблюдения (за период 2012–2021 гг.) нами была проведена оценка физического и нервно-психического развития 2961 недоношенных детей родившихся с ОНМТ и ЭНМТ (группа Ia, n=1160, с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) < 1000 г и группа Ib, n=1801, с очень низкой массой тела (ОНМТ) 1000–1500 г) путем анализа перинатального периода и наблюдения с рождения до 36 месяцев жизни.

Для более детальной оценки поражения ЦНС недоношенные пациенты были разделены не только по массе тела, но и в зависимости от срока гестации на момент рождения: группа Ic – экстремально недоношенные (ЭН) – менее 28 недель, 1442 (48,7%) и Id – глубоко недоношенные (ГН) – 28–32 недели гестации, 1519 (51,3%).

При определении клинических вариантов поражения НС у группы недоношенных детей осуществлялся тщательный анализ анамнестических данных, результатов соматического и неврологического осмотров, оценка неврологического статуса по группам обследованных детей в декретированные сроки.

Окончательная верификация заболевания осуществлялась с использованием инструментальных методов обследования (нейросонография (НСГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), методы нейрофизиологического обследования (ЭЭГ, ВЭМ) и др.).

Структура наиболее значимой и частой патологии органов НС у новорожденных представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Структура заболеваний нервной системы у новорожденных

Заболевание	Группа I недоношенные дети n=2961	Группа II доношенные дети n=3000	Точный тест Фишера P-value
Врожденные пороки развития НС	21 (0,7%)	36 (1,2%)	0,0618
Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга	2725 (92,0%)	780 (26,0%)	<,0001
Геморрагическое поражение головного мозга	1451 (49,0%)	570 (19,0%)	<,0001
Поражение нервной системы (НС) при инфекционных заболеваниях	154 (5,2%)	72 (2,4%)	<,0001

По данным результатов нашего исследования, в обеих группах преобладали гипоксически-ишемическое и геморрагическое поражение ЦНС. У 570 (19%) в группе II были выявлены внутричерепные кровоизлияния, большая часть которых приходится на внутрижелудочковые кровоизлияния: ВЖК I степени – у 375 (12,5%) детей, ВЖК II степени – у 78 (2,6%), ВЖК III степени – у 36 (1,2%); у 21 (0,7%) пациента было выявлено паренхиматозное геморрагическое поражение головного мозга. У 57 (1,9%) пациентов была диагностирована перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) на фоне ВЖК II-III степени, тяжелого гипоксически-ишемического и геморрагического поражения.

Врожденные пороки развития НС у доношенных детей представлены следующими аномалиями: spina bifida – 21 (0,7%), из них у 16 детей данный порок сочетался с аномалией развития Арнольда–Киари II типа; агенезия мозолистого тела – 7 (0,23%); шизэнцефалия – 3 (0,1%); энцефалоцеле – 2 (0,06%); гетеротопия серого вещества – 2 (0,06%); микроцефалия – 1 (0,03%).

Инфекционное поражение ЦНС в группе сравнения было вызвано внутриутробным инфицированием у 42 (1,4%), в большинстве случаев была



верифицирована ЦМВ инфекция (у 36 (1,2%) новорожденных), у 6 (0,2%) детей – признаки гнойного менингита и вентрикулита.

Достаточно высокая частота поражения НС в группе доношенных детей в том числе обусловлена необходимостью стационарного лечения после рождения и не отражает показатели заболеваемости среди всех доношенных детей. При этом частота неврологических поражений в группе недоношенных детей значительно выше. Так, гипоксически-ишемическое поражение вещества головного мозга встречалось практически у всех недоношенных детей 2725 (92%) (у доношенных – 510 (17%)), геморрагическое поражение – у 1451 (49%) и 570 (19%), инфекционное поражение ЦНС 154 (5,2%) и 72 (2,4%) соответственно.

В неврологическом статусе недоношенных детей в периоде новорожденности доминировал синдром общего угнетения ЦНС (церебральной депрессии), проявляющийся общим снижением мышечного тонуса, гипо- или арефлексией, общей гиподинамией, отсутствием или резким снижением безусловных рефлексов. Морфологически характер поражения ЦНС чаще был расценен как гипоксически-ишемический, реже – гипоксически-геморрагический. Полученные результаты коррелируют с данными представленными в медицинской литературе [59, 97, 204, 276].

При динамическом проведении нейросонографии (НСГ) у всех детей с экстремальной и глубокой недоношенностью были выявлены характерные признаки незрелости мозговых структур: обеднение рисунка борозд и извилин, широкая полость прозрачной перегородки; повышение эхогенности перивентрикулярных отделов над передними, затылочными рогами и телом боковых желудочков; широкие субарахноидальное пространство и Сильвиева борозда за счет недостаточно сформированных структур мозга на фоне морфологической незрелости. В таблицах 3.9 и 3.10 представлена информация о частоте интра- и перивентрикулярных кровоизлияний в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении.

Таблица 3.9 – Тяжесть поражения ЦНС по данным нейросонографии у обследованных детей в зависимости от срока гестации

Срок гестации	Изменения по данным НСГ					Точный тест Фишера P-value
	Гипоксически-ишемические изменения	Сочетанные ишемические и геморрагические поражения ЦНС (нетравматические)				
		ВЖК I степени	ВЖК II степени	ВЖК III степени	Всего	
Подгруппа Ic ЭН (< 28 недель гестации) n = 1442	462 (32,0%)	592 (41,1%)	274 (19,0%)	114 (7,9%)	980 (68,0%)	<,0001
Подгруппа Id ГН (28–31 недель гестации) n = 1519	1048 (69,0%)	293 (19,3%)	120 (7,9%)	58 (3,8%)	471 (31,0%)	
Примечание – ЭН – экстремально недоношенные; ГН – глубоко недоношенные.						

Таблица 3.10 – Тяжесть поражения ЦНС по данным нейросонографии у обследованных детей в зависимости от массы тела при рождении

Масса тела	Изменения по данным НСГ					Точный тест Фишера P-value
	Гипоксически-ишемические изменения	Сочетанные ишемические и геморрагические поражения ЦНС (нетравматические)				
		ВЖК I степени	ВЖК II степени	ВЖК III степени	Всего	
Подгруппа Ia ЭНМТ n=1160	510 (44,0%)	364 (31,4%)	190 (16,4%)	94 (8,1%)	650 (56,0%)	<,0001
Подгруппа Ib ОНМТ n=1801	992 (55,1%)	521 (28,9%)	210 (11,7%)	78 (4,3%)	809 (44,9%)	

Как видно из таблиц, частота гипоксически-геморрагического поражения ЦНС I-III степени у экстремально недоношенных детей была более чем в два раза выше (68%), чем у глубоко недоношенных (31%). При оценке гипоксически-геморрагического поражения ЦНС в зависимости от массы тела при рождении пери- и интравентрикулярные кровоизлияния преобладали также в группе детей, родившихся с ЭНМТ, однако процент детей в группе ОНМТ был выше, чем в

группе глубоко недоношенных детей. В частности, по нашим данным, у новорожденных, родившихся на 27 неделе гестации с массой тела при рождении 1100 г и 750 г вероятность возникновения ВЖК была одинакова, в то время как детей, родившихся с массой тела 900 г, при гестационном возрасте 27 и 31 недели риск и тяжесть гипоксически-геморрагического поражения была выше у детей, родившихся экстремально недоношенными.

Таким образом, экстремально недоношенные дети с осложнениями периода новорожденности относятся к основной группе риска по развитию неврологических инвалидизирующих осложнений, а срок гестации оказывает более выраженное влияние при поражении нервной системы, чем масса тела при рождении.

Клинически недоношенные дети, перенесшие одно- или двустороннее субэпендимальное кровоизлияния (ВЖК I), в неонатальном периоде не имели неврологических симптомов и соответственно в большинстве наблюдений диагноз основывался на эхографической картине головного мозга. Лишь у 10% детей, перенесших ВЖК 2 степени, в первые несколько суток после этого отмечалось угнетение сознания, которое восстанавливалось через 4–5 дней; у 15% детей в течение первой недели после ВЖК II отмечался синдром повышенной возбудимости, клинически проявляющийся в виде тремора конечностей, раздраженного крика, патологической установки кистей и стоп; у 40% детей – мышечная гипотония с трансформацией в физиологический гипертонус верхних конечностей или с восстановлением к 1 месяцу жизни у 75% детей. При этом вентрикулодилатация верифицирована у 85% детей.

Практически у всех детей (98%), перенесших ВЖК III степени, отмечалось выраженное нарушение сознания (кома, ступор); более чем в 50% случаев – неонатальные судороги, диффузная мышечная гипотония, сохраняющаяся более месяца с последующей трансформацией в мышечный гипертонус аддукторов и флексоров конечностей; у детей с односторонним ВЖК отмечалась асимметрия мышечного тонуса в сочетании с задержкой редукции безусловных рефлексов

(выявлялась ближе к году). Большинство детей имели вентрикуломегалию или окклюзионную гидроцефалию.

У данной группы детей, помимо неврологических, отмечались сопутствующие заболевания, усугублявшие клиническую картину. Наиболее частыми из них являлись: РДС, БЛД, ретинопатия новорожденных, анемия недоношенных, гнойно-воспалительные заболевания (пневмония, сепсис, менингит и др.), неонатальные судороги и др. (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Частота встречаемости сопутствующей патологии у обследованных детей с поражением нервной системы

Сопутствующие заболевания	Подгруппа Ia ЭНМТ n=1160	Подгруппа Ib ОНМТ n=1801	Точный тест Фишера P-value
Респираторный дистресс-синдром	1160 (100,0%)	1721 (95,6%)	<,0001
БЛД	952 (82,1%)	343 (19,0%)	<,0001
Ретинопатия недоношенных	814 (70,2%)	1005 (55,8%)	<,0001
Анемия недоношенных (ранняя и поздняя)	1040 (89,7%)	943 (52,4%)	<,0001
Гнойно-воспалительные заболевания	715 (61,6%)	410 (22,8%)	<,0001
Неонатальные судороги	476 (41,0%)	537 (29,8%)	<,0001
Открытый артериальный проток (гемодинамически значимый)	416 (35,9%)	270 (15,0%)	<,0001
Грыжа (паховая и/или пупочная)	227 (19,6%)	146 (8,1%)	<,0001
Примечание – В 99% случаев отмечалось сочетание сопутствующих заболеваний; УН – умеренно недоношенные; БЛД – бронхолегочная дисплазия.			

Согласно данным таблицы, в подгруппе недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ (Ia), в 100% наблюдений преобладали тяжелые расстройства дыхания, способствующие в 952 (82%) случаев формированию БЛД, в 1293 (89,7%) – анемия средней степени тяжести, требующая длительной заместительной терапии, и в 814 (56,4%) случаев – ретинопатия новорожденных, которая регрессировала к 8–9 месяцам жизни. В подгруппе детей, родившихся с ОНМТ (Ib), на первом месте были расстройства дыхания (n=1721, 95,5%) и ретинопатии

новорожденных (n=1005, 66,2%), меньшее количество – проявления анемии (n=943, 62,1%). Как показало катamnестическое наблюдение, наличие сопутствующих заболеваний ограничивало возможности проведения абилитации, что, в свою очередь, усугубляло дальнейшее неблагоприятное течение неврологической патологии с выраженной тенденцией к ее прогрессированию.

При анализе сроков формирования психомоторных навыков в первом полугодии жизни выявлено, что у детей с экстремальной и глубокой недоношенностью существенных отклонений в моторном и психическом развитии не отмечалось: у 2543 (85,9%) детей зарегистрировано нормальное (физиологическое) развитие с учетом скорригированного возраста жизни. Однако ближе к 9 и 12 месяцам жизни обращает на себя внимание увеличение количества детей с отставанием в психомоторном развитии.

Задержка психомоторного развития средней степени тяжести в 12 месяцев скорригированного возраста отмечалась у каждого пятого ребенка (599 детей, 20,2%).

Данное обстоятельство может приводить к гиподиагностике и снижать «врачебную» настороженность в плане дальнейшего формирования патологии со стороны нервной системы. В частности, первые 2–3 месяца постнатальной жизни глубоко и экстремально недоношенного ребенка из группы риска врач-невролог не всегда может с определенной долей вероятности «предсказать» его дальнейшее развитие. При этом следует учитывать, что развитие неврологического заболевания у ребенка определяется как негативными факторами – сочетанным анте/интра/постнатальным поражением головного мозга, так и позитивными – уникальной пластичностью мозга младенца, а также своевременной медицинской помощью, включающей комплексные абилитационно-реабилитационные мероприятия, проведенные на ранних сроках жизни младенца и последующего динамического наблюдения в общей амбулаторно-поликлинической сети.

Наиболее тяжелыми проявлениями поражения ЦНС являются детский церебральный паралич (ДЦП), эпилепсия, окклюзионная гидроцефалия и ВПР, имеющие не только неблагоприятный прогноз, но и серьезный риск

формирования инвалидизирующих состояний. В таблицах ниже представлены данные о формировании указанных заболеваний в зависимости как от срока гестации (таблица 3.12) и массы тела при рождении (таблица 3.13).

Таблица 3.12 – Частота формирования прогрессирующих заболеваний нервной системы в зависимости от срока гестации у обследованных детей к 3-летнему возрасту

Неврологические осложнения	ЭН (менее 28 недель) n=1442	ГН (28–31 неделя гестации) n=1519	Точный тест Фишера P-value
ДЦП	98 (6,8%)	56 (3,7%)	0,0002
Эпилепсия + ДЦП	13 (0,9%)	16 (1,1%)	0,7125
Гидроцефалия + ДЦП	20 (1,4%)	6 (0,4%)	0,0049
Гидроцефалия + ДЦП + эпилепсия	7 (0,5%)	2 (0,1%)	0,1007
Гидроцефалия	1 (0,1%)	13 (0,9%)	0,0019
ВПР	9 (0,6%)	12 (0,8%)	0,6648
Примечание – ВПР – врожденные пороки развития.			

Таблица 3.13 – Частота формирования прогрессирующих заболеваний нервной системы в зависимости от массы тела при рождении у обследованных детей к 3-летнему возрасту

Неврологические осложнения	ЭНМТ (менее 1000 г) n=1160	ОНМТ (1500–1000 г) n=1801	Точный тест Фишера P-value
ДЦП	68 (5,9%)	86 (4,8%)	0,2039
Эпилепсия + ДЦП	12 (1,0%)	17 (0,9%)	0,8494
Гидроцефалия + ДЦП	11 (0,9%)	15 (0,8%)	0,8406
Гидроцефалия + ДЦП + эпилепсия	5 (0,4%)	4 (0,2%)	0,3264
Гидроцефалия	0 (0,0%)	14 (0,8%)	0,0014
ВПР	7 (0,6%)	14 (0,8%)	0,659
Примечание – ЭНМТ – экстремально низкая масса тела; ОНМТ – очень низкая масса тела; ДЦП – детский церебральный паралич.			

Как видно из таблиц, первостепенное значение имел срок гестации по сравнению с массой тела при рождении. Так, у недоношенных детей, родившихся ранее 28 недели гестации, к 36 месяцам скорректированного возраста частота сформировавшихся инвалидизирующих заболеваний была выше, чем в группе детей, родившихся с ЭНМТ 148 (10,2%) и 103 (8,9%) соответственно. В частности, изолированную форму ДЦП к 36 месяцам скорректированного возраста сформировали 154 (5,2%) детей, среди которых 98 (6,8%) – с экстремальной недоношенностью, 56 (3,7%) – с глубокой недоношенностью. У 64 (2,16%) детей ДЦП встречался в сочетании с эпилепсией и гидроцефалией (всего 218 детей, 7,36%).

Начальные клинические проявления ДЦП в виде отклонений в нервно-психическом развитии отмечались чаще с 5–6-месячного скорректированного возраста. В неврологическом статусе у всех детей с ДЦП (n=218, 100%) отмечались выраженные нарушения мышечного тонуса, задержка редукции врожденных рефлексов (лабиринтно-тонических), изменения сухожильных рефлексов, расторможенные стартл-реакции. При этом изолированное нарушение мышечного тонуса, отмечавшееся у 2695 (91%) обследованных недоношенных детей до 8–10 месяцев скорректированного возраста, не приводило к дальнейшему формированию синдрома двигательных нарушений, что, следовательно, не рассматривалось как неблагоприятный признак в прогностическом плане.

В 38 (1,28%) случаях развитию ДЦП предшествовала перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) в анамнезе: у 31 (2,1%) экстремально недоношенного ребенка и 7 (0,46%) глубоко недоношенных детей. У трех экстремально недоношенных детей, помимо ПВЛ, в анамнезе отмечались гнойный менингит и энтероколит. В 164 случаях ДЦП развился у детей, перенесших ПВЛ и внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 2–3 степени, из которых 73 (4,7%) были экстремально недоношенными и 91 (5,9%) с глубокой недоношенностью. В 41 случае ДЦП развился у детей, перенесших в неонатальном периоде ВЖК III степени с паренхиматозным кровоизлиянием, что привело к формированию

окклюзионной гидроцефалии, потребовавшей нейрохирургической коррекции – установки вентрикулоперитонеального шунта. Все дети (n=41) относились к группе экстремально недоношенных.

Клиническая картина ПВЛ у детей чаще была неспецифична и полиморфна. Чаще на первом и втором этапах выхаживания отмечались нарушение сознания (кома, ступор); апноэ; судороги (фокальные или мультифокальные); синдром угнетения, который сменялся синдромом гипервозбудимости (раздраженный плач, дистальная флексия, оживление рефлексов орального и спинального автоматизма, генерализованный тремор, реже – клонусы), изменение мышечного тонуса (гипотония, которая сменяется на гипотонию в мышцах нижних конечностях и туловища и высокий тонус в мышцах верхних конечностей), вегето-висцеральные нарушения. Очаговая неврологическая симптоматика отмечалась при тяжелых формах ПВЛ.

Со среднетяжелыми и тяжелыми формами ПВЛ сопряжено развитие тяжелых неврологических заболеваний, которые приводят к задержке редукции ЛТР, нарушению формирования статокинетических рефлексов, нарушению мышечного тонуса (чаще по спастическому типу), нарушению зрения и слуха и, как следствие, формированию двигательных нарушений и выраженной задержке психоречевого развития. Полученные нами данные не противоречат результатам других авторов [59, 113, 146, 198, 272, 289].

Анализ неонатальных судорог продемонстрировал, их высокую встречаемость: они имели место у 1013 (34,2%) детей, из которых 476 (41%) с ЭНМТ и 537 (29,8%) с ОНМТ. Такая высокая частота коррелирует с общеизвестными литературными данными, согласно которым риск развития неонатальных судорог у преждевременно родившихся детей значительно выше по сравнению с доношенными детьми и обратно пропорционален гестационному возрасту и массе тела при рождении [59, 117, 177]. При этом важно отметить, что, помимо ДЦП, у 38 (1,3%) детей к 36 месяцам скорректированного возраста была диагностирована структурная фокальная эпилепсия: у 17 (1,46%) детей с ЭНМТ, перенесших ВЖК III степени, у 21 (1,16%) с ОНМТ, перенесших ПВЛ. При этом



целесообразно отметить, что, по данным разных авторов, дебют эпилепсии приходится на ранний детский возраст – до 5 лет, с пиком в возрастном интервале от 3 до 5 лет, а тяжелое течение эпилепсии, как правило, сочетается с верифицированной, так называемой органической патологией [38, 47, 154, 159, 179]. Глубокая недоношенность и высокая частота перинатального поражения головного мозга у детей данной группы являются факторами риска развития эпилепсии [29, 31, 68, 131]. Это требует пристального пролонгированного наблюдения за глубоко недоношенными детьми, в том числе и после достижения ими 3-летнего возраста, а также настороженности со стороны педиатров и неврологов в отношении риска развития эпилепсии.

Согласно нашим результатам исследования, во всех случаях эпилепсия дебютировала в первые 12 месяцев жизни.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило наличие зависимости степени тяжести повреждения головного мозга в анте-, интра- и постнатальном периодах с неблагоприятным неврологическим исходом у глубоко и экстремально недоношенных детей. Так, дети, перенесшие тяжелые геморрагические поражения головного мозга и ПВЛ, постнатально сформировали ДЦП в 218 (7,36%) случаях, структурную эпилепсию – в 38 (1,28%), окклюзионную гидроцефалию – в 49 (1,6%), у части детей было выявлено сочетание данных заболеваний.

Среди неблагоприятных прогностических критериев формирования неврологической патологии срок гестации имеет большее значение по сравнению с массой тела при рождении, так у экстремально недоношенных детей инвалидизирующие состояния к возрасту 3 лет жизни были выявлены у 10,2%, в то время как у детей с ЭНМТ в 8,9% ( $p < 0,0001$ ).

При оценке неврологического статуса у детей с ОНМТ и ЭНМТ, с гестационным возрастом менее 32 недель первостепенное значение для выявления неврологической патологии имели сроки редукции безусловных рефлексов (лабиринтно-тонических) по сравнению с изменением мышечного тонуса.

Тенденция к более позднему (после 6 месяцев) развитию и формированию тяжелых прогрессирующих неврологических заболеваний у глубоко и экстремально недоношенных детей требует непрерывного пристального динамического наблюдения с обязательной клинической оценкой неврологического статуса, анализом эхографической картины и функциональных показателей вплоть до 36 месяцев скорректированного возраста (каждые в два месяца на первом году жизни, и каждые три месяца на втором).

Полученные нами результаты относительно частоты развития тяжелой неврологической патологии, в том числе приводящей к инвалидизирующим состояниям, у недоношенных детей несколько ниже представленных в современных литературных источниках. Так, по одним источникам, «частота неблагоприятного неврологического исхода при тяжелых геморрагиях и ПВЛ у выживших детей составляет от 38% до 74%» [40, 76, 112, 141]. В других публикациях: «частота неврологической патологии, включая ДЦП, окклюзионную гидроцефалию, вторичную микроцефалию, слепоту, нейросенсорную тугоухость и структурную эпилепсию, составляют около 20% среди детей с массой тела при рождении менее 1000 г; 14% – среди детей с массой от 1000 до 1500 г; 6% – с массой от 1500 до 2500 г; ниже 5% – среди доношенных детей» [41, 142]. «Риск развития ДЦП у ребенка, родившегося недоношенным с массой тела менее 1500 г, в 20–30 раз превышает таковой в общей популяции новорожденных детей» [40, 279].

При оценке рисков формирования неврологической патологии у недоношенных детей необходимо учитывать сроки гестации на момент рождения, имеющие важное значение в формировании тех или иных неврологических осложнений в дальнейшем. У каждого пятого ребенка, родившегося с экстремальной и глубокой недоношенностью, в 12 месяцев скорректированного возраста была выявлена задержка нервно-психического развития, средней степени тяжести; ДЦП – у 218 (7,36%) детей, неонатальные судороги, трансформировавшиеся в структурную фокальную эпилепсию, – у 38 (1,28%),

окклюзионная гидроцефалия, требующая нейрохирургического вмешательства, – у 49 (1,6%).

### 3.2.2 Болезни органов дыхания

Респираторная патология, как известно, занимает ведущее место в структуре заболеваний у недоношенных детей [51].

Наше исследование подтвердило такую статистику, в частности, установлено, что заболевания органов дыхания в неонатальном периоде встречаются практически у каждого ребенка, родившегося с ОНМТ и ЭНМТ, а в постнеонатальном периоде более половины детей (51%) имеют поражение бронхолегочной системы.

В неонатальном периоде у 91% недоношенных детей имел место респираторный дистресс-синдром по сравнению с 29% доношенных детей, у которых был диагностирован синдром дыхательных расстройств (таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Структура заболеваемости органов дыхания в неонатальном периоде

Заболевание	Группа I недоношенные дети n=2961	Группа II доношенные дети n=3000	Точный тест Фишера P-value
СДР/РДС/ТТН	2694 (91,0%)	870 (29,0%)	<,0001
Пневмонии	1391 (47,0%)	585 (19,5%)	<,0001
Плевральный выпот	325 (11,0%)	69 (2,3%)	<,0001
Легочные кровотечения	83 (2,8%)	63 (2,1%)	0,0934
Бронхолегочная дисплазия	1510 (51,0%)	0 (0,0%)	<,0001
Легочная гипертензия	183 (6,2%)	105 (3,5%)	<,0001
Примечание – СДР – синдром дыхательных расстройств; РДС – респираторный дистресс-синдром, ТТН – транзитное тахипноэ новорожденных.			

Почти у половины детей основной группы (группа I) была диагностирована пневмония (47%), что больше чем двукратно превышало показатели у

доношенных детей (19,5%). Кроме того, в неонатальном периоде у них встречались также плевральный выпот (11%) и легочные кровотечения (2,8%).

Для определения вероятной этиологической структуры пневмоний у 171 детей из подгруппы Ie (n=756), находившихся на первых двух этапах выхаживания в ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» с диагнозом «пневмония», был проведен микробиологический анализ мазков из ротоглотки (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Основные вероятные возбудители пневмоний по данным микробиологического исследования мазков из ротоглотки

Возбудители*	n	%
Стрептококки группы В	18	11%
<i>Escherichia coli</i>	14	9%
Коагулазонегативные стафилококки	51	30%
<i>Staphylococcus aureus</i>	22	13%
Энтерококки	6	4%
<i>E. Coli</i>	5	3%
<i>Klebsiella spp.</i>	4	3%
<i>Pseudomonas spp.</i>	3	2%
Грибы	3	2%
Возбудитель не высеян	59	35%
Примечание – * У некоторых детей было выявлено несколько возбудителей.		

Выявлено, что основными возбудителями ранних неонатальных пневмоний, которые были диагностированы у 32 (28,5%) пациентов, являлись стрептококки группы В – 18 (16%) и *Escherichia coli* – 14 (12,5%). Среди возбудителей поздних пневмоний, которые встречались – у 80 (71,4%) недоношенных детей, были выявлены коагулазонегативные стафилококки – 43 (38,4%), *Staphylococcus aureus* – 17 (15,2%), энтерококки – 6 (5,3%), *E. Coli* – 4 (3,6%), *Klebsiella spp.* – 4 (3,6%), *Pseudomonas spp.* – 3 (2,7%), грибы – 3 (2,7%).

При проведении микробиологического исследования эндотрахеального аспирата и материала со слизистой задней стенки глотки было обнаружено, что микрофлора, выделяемая из эндотрахеального аспирата и с задней стенки глотки,

практически идентична. Все микроорганизмы, выделенные из эндотрахеального аспирата и материала с задней стенки глотки, были типичными представителями нозокомиальной флоры. Наиболее часто выделялись *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы выделялись редко.

Целесообразно отметить, что клинические проявления пневмоний у недоношенных детей могут быть «стертыми», так как являются схожими при респираторном дистресс-синдроме, в том числе в сочетании с внутриутробной респираторной инфекцией.

Так, клиническая картина неонатальных пневмоний характеризовалась цианозом – 43 (38,3%), угнетением ЦНС – 94 (83,9%) или, напротив, возбудимостью – 12 (10,7%), нарушением терморегуляции – 19 (16,96%). Со стороны органов дыхания отмечались тахипноэ – 54 (48,2%), апноэ – 22 (19,6%), раздувание крыльев носа – 18 (16%), ретракция грудной клетки – 27 (24%), «хрюкающее» дыхание – 22 (19,6%). Слабовыраженный кашель отмечался – у 71 (63,3%) пациентов, у 41 (36,6%) кашель отсутствовал, у 10 (8,9%) детей было отмечено пенистое отделяемое изо рта. При этом в большинстве случаев у 73 (65%) детей аускультативно на фоне ослабленного дыхания выслушивались влажные хрипы и/или крепитация.

На рентгенограммах органов грудной клетки, выполненных в первые трое суток жизни, у 19 (16,9%) детей были выявлены очаговые инфильтративные тени; а у 81 (72,3%) ребенка отмечалось только усиление бронхососудистого рисунка (в сочетании с локальным снижением прозрачности легочных полей или без него).

В общем анализе крови лейкоцитоз более  $31 \times 10^9/\text{л}$  (в сочетании со сдвигом лейкоцитарной формулы влево) на первые сутки жизни был выявлен у 39 (34,8%) детей; тромбоцитопения менее  $150 \times 10^9/\text{л}$  – у 42 (37,5%); отрицательная динамика в общем анализе крови на 2–3-и сутки жизни и повышение С-реактивного белка более 10 мг/л было выявлено у 83 (74,1%) детей. Повышение уровня прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови более 0,5 нг/мл определялось у 96 (85,7%) новорожденных в возрасте старше 3 суток жизни. У 4 (3,5%)

новорожденных было выявлено наличие гнойной мокроты при первой интубации трахеи в первые трое суток жизни.

Рутинным исследованием у детей подгруппы Ie являлось ультразвуковое исследование легких, при котором неизменная эхографическая картина отмечалась только у 65 (9%) детей, 58 (90%) из которых родились с ОНМТ, а 7 (10%) – с ЭНМТ.

У остальных детей по данным УЗИ легких были выявлены различные изменения в виде интерстициального поражения – у 340 (45%) детей и участков консолидации – у 230 (30%). Указанные изменения были связаны как с течением пневмонии, так и с незрелостью легочной ткани (транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН) и РДС).

Пневмоторакс был выявлен у 1,7% пациентов, а у 16% детей было выявлено скопление плеврального выпота (84% из которых одностороннее, 16% – двустороннее). Плевральный выпот не является специфичным показателем и достаточно часто встречался у недоношенных детей, родившихся как с ОНМТ, так и с ЭНМТ (15% и 18% соответственно), и чаще был выявлен у детей с тяжелым течением пневмоний (чаще односторонний) и при сердечной недостаточности (чаще носит двусторонний характер), в том числе обусловленной легочной гипертензией на фоне БЛД.

Далее, характеризуя поражение органов дыхания в группе недоношенных детей, следует отметить, что чаще чем в группе сравнения у них встречались такие заболевания, как легочные кровотечения (2,8% vs 2,1%) и легочная гипертензия (6,18% vs 3,5% ( $p < 0,0001$ )).

Одним из серьезных заболеваний органов дыханий, формирующихся в исходе неонатального периода у глубоко недоношенных детей, является бронхолегочная дисплазия (БЛД), которая по результатам нашего исследования была диагностирована у 51% детей. Данное заболевание характеризуется высоким риском развития осложнений. При этом по мере роста ребенка отмечается регресс клинических проявлений при пожизненной персистенции морфологических

изменений легочной ткани и нарушения функции внешнего дыхания, что связано с формированием фиброза и развитием легочного сердца.

Наши исследования подтверждают обратную зависимость формирования БЛД от гестационного возраста и массы тела при рождении. Так, нами диагностирована БЛД у 343 (19%) детей, родившихся с ОНМТ (n=1801), и у 952 (82%) детей, родившихся с ЭНМТ (n=1160). При БЛД, развивающейся у детей с ЭНМТ, гестационным возрастом 24–28 недель при рождении, в том числе после применения заместительной терапии сурфактантом, происходит нарушение роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения, уменьшение количества альвеол, а также истончение септ и капилляров при минимально выраженном фиброзе.

Типичными изменениями при рентгенологических исследованиях органов грудной клетки, проявляющимися к 3–4 неделе жизни, являлись низкое стояние диафрагмы, широкие межреберные промежутки, вздутие легких, о чем свидетельствует горизонтальное стояние ребер и сложение передних и задних их отрезков; линейные уплотнения, чередующиеся с зонами повышенной пневматизации за счет эмфиземы; мигрирующие ателектазы и неравномерность пневматизации. Рентгенологические признаки новой формы БЛД, как правило, были представлены лишь равномерным затемнением («затуманенностью»). Дополнительные признаки на рентгенограммах появлялись при развитии легочного сердца (кардиомегалия).

Нами была оценена трехлетняя динамика клинического течения БЛД у детей вплоть до 3-летнего возраста у 2961 ребенка. Из 1293 детей с диагнозом БЛД классическая форма была установлена у 337 (26%) пациентов, новая – у 956 (74%). Среди всех детей, страдающих БЛД, у половины 646 (50%) данное заболевание протекало в легкой форме и клинически проявлялось в виде крепитирующих хрипов и жесткого дыхания на фоне ОРЗ. Рентгенологическая картина характеризовалась усилением сосудистого рисунка и вздутием легких.

Среднетяжелые формы заболевания были выявлены у 586 (45,3%) детей и сопровождались одышкой и сухими хрипами в легких, усиливающимися при физической нагрузке, и присоединением интеркуррентных заболеваний.

По данным рентгенологического обследования у детей со среднетяжелой формой БЛД отмечалось вздутие грудной клетки и неоднородность ее пневматизации по типу «мозаичности». Среди них у 51 (3,9%) ребенка, была диагностирована бронхиальная астма. Клиническое течение заболевания при этом сопровождалось эпизодами бронхообструкции, которые более выражены были у детей с отягощенным семейным и личным атопическим анамнезом. Отмечено также повышение общего и аллерген-специфических IgE-антител к основным классам аллергенов (включая бытовые, пыльцевые, грибковые).

У 4,7% (n=61) детей БЛД протекала в тяжелой форме с проявлениями ХДН, проявляющейся в виде тахипноэ, одышки и ЛГ. Течение заболевания у данной группы детей характеризовалось рецидивами респираторных симптомов после «светлых промежутков» до 7 раз в год.

Немаловажно отметить, что более чем у половины детей (n=35, 57,4%), страдающих тяжелой формой БЛД, была установлена инвалидность по данному заболеванию. Всем детям инвалидность была установлена в возрасте 7–20 месяцев жизни. Один (0,07%) из детей данной группы находился на длительной домашней кислородотерапии, и ему был присвоен паллиативный статус. Основными причинами формирования инвалидизирующих состояний у данной группы пациентов на фоне тяжелой формы БЛД была ХДН II степени ( $SpO_2$  75% – 90%,  $PaO_2 \leq 40-59$  мм рт. ст.), ЛГ (отмечалась у всех 35 детей) и легочное сердце.

Дети с БЛД наблюдались как в ремиссии, так и при обострении заболеваний. Наблюдение детей с БЛД включало также мониторинг и анализ их заболеваемости с целью предупреждения прогрессирования для чего были выделены отдельные подгруппы. Анализ сезонной заболеваемости был проведен у 115 детей с диагнозом БЛД (подгруппа If) за период с октября по апрель 2019–2020 гг. Контрольная группа (подгруппа Ig) включала в себя 124



глубоко недоношенных ребенка без установленного диагноза БЛД. Возраст детей обеих подгрупп составлял от 3 до 36 месяцев жизни.

Тяжесть течения ОРЗ оценивались по общепринятым критериям (таблица 3.16)

Таблица 3.16 – Степень тяжести острых респираторных заболеваний

Степень тяжести гриппа и ОРВИ	Критерии степени тяжести гриппа и ОРВИ
Легкая степень тяжести	Субфебрилитет, отсутствие интоксикации, отсутствие физикальных изменений в легких
Средняя степень тяжести	Лихорадка в пределах 38,1–39 °С, умеренные симптомы интоксикации, отсутствие физикальных изменений в легких и дыхательных расстройств
Тяжелая степень тяжести	Лихорадка более 39° с выраженными симптомами интоксикации, токсические синдромы, физикальные изменения в легких, дыхательные расстройства

Так, было установлено, что за сезонный период 7 месяцев (октябрь–апрель) в основной группе детей (n=115), страдающих БЛД, у подавляющего большинства из них (n=103, 89,56%) отмечались инфекции верхних дыхательных путей. Только у 12 (10,4%) детей данные инфекции протекали в легкой форме без лихорадки и проявлялись в виде легких катаральных явлений (ринит, фарингит) в количестве до 2 эпизодов за исследуемый промежуток времени.

В подгруппе сравнения Ig (n=124) также были зафиксированы инфекции верхних дыхательных путей (n=102, 82,3%), которые протекали в легкой форме у 49 (39,5%) детей. Тяжелых случаев заболевания в данной группе не было, и большинство детей нуждались лишь в симптоматической терапии.

У подавляющего большинства детей с БЛД (79,1%) за период наблюдения были зафиксированы и более тяжелые формы заболеваний органов дыхания, протекающие с лихорадкой, выраженностью клинической симптоматики и изменениях в легких, в том числе с необходимостью проведения антибактериальной терапии у 42 (36,5%) детей. В связи с тяжестью заболевания в

госпитализации нуждались 15 (13%) человек, из них 2 (1,7%) – в условиях ОРИТ (таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Клиническое течение респираторных инфекций у детей с БЛД и без

Течение заболевания	Подгруппа If (БЛД+) n=115	Подгруппа Ig (БЛД-) n=124	Точный тест Фишера P-value
Всего заболевших	103 (89,6%)	102 (82,3%)	0,1379
ОРВИ (среднетяжелая форма течения)	91 (79,1%)	53 (42,7%)	<,0001
Наличие бронхообструкции с необходимостью ингаляционной терапии	89 (77,4%)	14 (11,3%)	<,0001
Пневмония	38 (33,0%)	3 (2,4%)	<,0001
Антибактериальная терапия	42 (36,5%)	9 (7,3%)	<,0001
Госпитализация	15 (13,0%)	1 (0,8%)	0,0001
в т. ч. в ОРИТ	2 (1,7%)	0 (0,0%)	0,2305
Примечание – ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; БЛД – бронхолегочная дисплазия.			

В подгруппе недоношенных детей без БЛД количество заболевших ОРЗ в течение эпидсезона было практически таким же, как и в группе детей с БЛД (82,3% vs 89,6%), однако респираторные заболевания протекали преимущественно в легкой форме без лихорадки у 49 (39,5%), в среднетяжелой форме ОРВИ перенесли 53 (42,7%) ребенка, у 14 (11,3%) детей ОРВИ протекало в тяжелой форме с бронхообструкцией и требовало проведения ингаляционной терапии, у 3 (2,4%) детей без БЛД на фоне ОРЗ была диагностирована пневмония, антибиотикотерапия была проведена у 9 (7,2%) детей, в лечении в условиях стационара нуждался 1 (0,8%) ребенок. Лечение в отделение реанимации и интенсивной терапии пациентам данной подгруппы не потребовалось.

Средняя длительность течения ОРВИ среднетяжелой формы у детей без БЛД составила  $8 \pm 3$  дней, пневмонии –  $17 \pm 3$  дней, бронхообструкция в среднем купировалась через  $12 \pm 2$  дня. Летальные исходы не зарегистрированы.

Длительность заболевания в группе детей с БЛД незначительно превышала таковую в основной группе – для ОРВИ она составила  $10 \pm 2$  дня, для пневмонии –  $21 \pm 2$  дня, что объяснялось своевременной диагностикой и адекватной терапией уже в ранние сроки заболевания. Бронхиальная обструкция была купирована в среднем через  $23 \pm 4$  дня после начала терапии.

Результаты наблюдения за глубоко недоношенными детьми демонстрируют, что у детей с БЛД острые респираторные заболевания чаще протекают в более тяжелой форме и требуют лечения в стационарных условиях, в том числе в ОРИТ.

В процессе наблюдения у большинства детей с БЛД отмечалась положительная динамика. Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) более 3 раз за год на протяжении второго года жизни отмечались у 33 (28,6%) детей, а на протяжении 3 года жизни 19 (16,52%). Количество госпитализаций на втором году жизни практически не изменилось и составило 14 (12,17%), а за 3 год жизни снизилось до 10 (8,6%).

### **3.2.3 Заболевания сердечно-сосудистой системы у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела**

При научном анализе заболеваемости детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ (группа I), установлено, что на долю сердечно-сосудистой патологии приходится 62,7% ( $n=1857$ ).

Важное значение в такой заболеваемости принадлежит как неблагоприятному течению беременности (которое имело место в 98% случаев), приводящему к замедлению созревания всех органов и систем и снижающему резистентность плода к различным повреждающим воздействиям, так и выраженной морфофункциональной незрелости органов и систем, в том числе и ССС. Не менее важная роль принадлежит гипоксии (внутриутробная, интра/постнатальная) встречающейся у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в

100% случаев и являющейся одним из ведущих факторов поражения не только ЦНС и органов дыхания, но и органов ССС.

Для более детальной оценки частоты и структуры сердечно-сосудистой патологии нами проведен ретро- и проспективный анализ у 2961 ребенка, которые родились с ОНМТ и ЭНМТ (таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Структура заболеваемости системы кровообращения новорожденных\*

Заболевания	I группа недоношенные дети n=2961		II группа доношенные дети n=3000		Точный тест Фишера P-value
	n	%	n	%	
Врожденные пороки сердца**, в том числе без ГЗОАП <sup>2</sup>	710	24,0	420	14,0	<,0001
	308	10,4	–	–	
Легочная гипертензия <sup>1</sup>	183	6,2	105	3,5	<,0001
Младенческие гемангиомы	680	23,0	93	3,1	<,0001
Гипертрофия миокарда ЛЖ***	118	4,0	27	0,9	<,0001
Нарушения ритма сердца	207	7,0	87	2,9	<,0001
Всего детей*	1898*→1857	62,7	783* →732	24,4	<,0001
Примечание – * У некоторых пациентов имелось несколько патологий (у 1857 детей было выявлено 1898 заболеваний ССС); **включены гемодинамически значимые открытый артериальный проток и открытое овальное окно; ***гипертрофия миокарда левого желудочка, выявленная по результатам ЭХОКГ; <sup>1</sup> персистирующая ЛГ новорожденных, ЛГ при БЛД или сопровождающая ВПС; <sup>2</sup> гемодинамически значимый открытый артериальный проток.					

По данным таблицы, морфологические изменения сердца или сосудов, имеющие гемодинамическую значимость были представлены у 24% детей I группы и 14% II группы, их структура представлена в таблице 3.19.

Таблица 3.19 – Структурная патология сердечно-сосудистой системы в группах недоношенных и доношенных детей

Заболевание	группа I (n=710)	группа II (n=420)	Точный тест Фишера P-value	Relative Risk	RR Lower CL	RR Upper CL
гемодинамически значимый открытый артериальный проток	308 (43,4%)	16 (3,8%)	<,0001	11,39	6,99	18,55
гемодинамически значимый открытый артериальный проток + дефект межпредсердной перегородки	129 (18,2%)	32 (7,6%)	<,0001	2,38	1,65	3,44
дефект межжелудочковой перегородки	85 (12,0%)	208 (49,5%)	<,0001	0,24	0,19	0,3
дефект межпредсердной перегородки	64 (9,0%)	162 (38,6%)	<,0001	0,23	0,18	0,3
аорто-легочные коллатерали	134 (18,9%)	28 (6,7%)	<,0001	2,83	1,92	4,18
стеноз аортального клапана	14 (2,0%)	8 (1,9%)	1	1,04	0,44	2,45
стеноз легочной артерии	6 (0,8%)	3 (0,7%)	1	1,18	0,3	4,71
двухстворчатый аортальный клапан	5 (0,7%)	0 (0,0%)	0,164	–	–	–
атриовентрикулярный канал, неполная форма	3 (0,4%)	14 (3,3%)	0,0002	0,13	0,04	0,44
Итого	748→710	471→420				
Примечание – * У некоторых пациентов имелось несколько патологий: у 710 обследованных детей выявлено 748 патологий; **у некоторых пациентов имелось несколько патологий: у 420 обследованных детей выявлено 471 патологий.						

Как видно из таблицы, в группе доношенных детей (II группа) дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок встречались значительно чаще, чем среди недоношенных (88% vs 21%,  $p < ,001$ ). А в группе I наоборот, чаще фигурировали гемодинамически значимый ОАП (61,6% vs 11,4%,  $p < ,001$ ), а также аорто-легочные коллатерали (18,9% vs 6,7%,  $p < ,001$ ). При исключении ГЗОАП, суммарное число ВПС в группе недоношенных составило 10,4% и было несколько ниже, чем среди родившихся доношенными (14%,  $p < ,0001$ ). Однако высокое число детей в гр. II, находилось в стационаре как раз по причине выявленных ВПС, частота которых не отражала истинную частоту встречаемости ВПС среди новорожденных. При учете гемодинамически значимых ОАП частота

ВПС среди недоношенных повышалась до 24%. У 38 (5,3%) детей патология сердца носила сочетанный характер.

В свою очередь, говоря о гемодинамически значимых открытых фетальных коммуникациях у недоношенных детей на первый план выходит открытый артериальный проток (ОАП).

ОАП является фетальной коммуникацией, которая у доношенного ребенка должна закрыться в течение первой недели после рождения, однако у недоношенных детей, в особенности страдающих РДС, остается открытой и приобретает гемодинамическую значимость, обуславливая развитие тяжелой сердечной недостаточности. У доношенных детей диагноз ОАП ставится обычно в том случае, если не происходит самостоятельного закрытия протока к 72 часам жизни, у недоношенных детей легочное сосудистое сопротивление остается высоким в течение длительного времени и снижается к 6–8 неделе после рождения.

По данным нашего исследования, к этому моменту ОАП функционировал у 2398 (81%) новорожденных, при этом у 114 (6,3%) детей с массой тела при рождении от 1000 г до 1500 г ( $n=1801$ ) и у 194 (16,7%) детей, родившихся с ЭНМТ ( $n=1160$ ), он был гемодинамически значимым.

В таблице 3.20 представлены данные сопутствующих заболеваний детей с ГЗОАП. В наших наблюдениях частота ВПС, оказывающих влияние на кровообращение, была существенно выше в подгруппе Ia, чем в группе Ib ( $p<,0001$ ) и сопровождалась развитием более тяжелой сердечной недостаточности и осложнений, связанных с низким сердечным выбросом. Особенностью недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ является достоверное преобладание гемодинамически значимых ОАП и ООС, которые приобретали самостоятельное значение и в результате общее количество серьезных сердечных патологий возрастало до 24% ( $p=,0000$ ). В группе доношенных детей они только сопровождали основной порок, и оценивались как персистирующие фетальные коммуникации.

Таблица 3.20 – Влияние веса при рождении на количество врожденных пороков сердца, сопутствующих заболеваний и осложнений у недоношенных детей\*

Показатель	Частота, абс. (%)		P
	Подгруппа Ia n=1160	Подгруппа Ib n=1801	
Количество гемодинамически значимых врожденных пороков сердца	440 (38,0)	270 (15,0)	<,0001
Признаки недостаточности кровообращения 2А стадии (тахикардия, тахипноэ, артериальная гипотензия, снижение темпа диуреза), в том числе быстро прогрессирующая недостаточность кровообращения	431 (98,0) 92 (21)	259 (96,0) 39 (14,3)	0,1591 0,0361
Синдром дыхательных расстройств	376 (85,0)	192 (71,0)	<,0001
Бронхолегочная дисплазия	312 (71,0)	159 (59,0)	0,0011
Внутрижелудочковое кровоизлияние	303 (69,0)	113 (42,0)	<,0001
Легочные кровотечения в первые 48 ч жизни	180 (41,0)	67 (25,0)	<,0001
Некротический энтероколит	104 (24,0)	90 (33,0)	0,0055
Примечание – * У некоторых пациентов имелось несколько патологий.			

При этом частота ГЗОАП обратно пропорциональна зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении. Так, в подгруппе Ia (дети, родившиеся с ЭНМТ) по сравнению с подгруппой Ib (дети, родившиеся с ОНМТ) более часто формировались синдром дыхательных расстройств ( $p = 0,0000$ ) и бронхолегочная дисплазия ( $p=,0011$ ), чему могла способствовать быстро прогрессирующая сердечная недостаточность, требовавшая проведения вспомогательной вентиляции легких (21,3% против 14,3%,  $p=,0196$ ).

Нестабильность гемодинамики сочеталась со значительным числом случаев внутрижелудочковых кровоизлияний в головном мозге, некротизирующего энтероколита и легочных кровотечений в подгруппе Ia – у 440 (38%) детей, в подгруппе Ib – у 270 (15%) (таблица 3.21).

Длительное персистирование ОАП является как причиной многочисленных осложнений, связанных с нарушением гемодинамики и поражением органов-

мишеней, так и усугубляет имеющиеся сопутствующие заболевания, что было отмечено у детей обеих подгрупп (таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Осложнения и сопутствующие заболевания у недоношенных детей подгрупп Ia и Ib с гемодинамически значимыми ВПС

Заболевание	Подгруппа Ia ЭНМТ n=440 (38,0%)	Подгруппа Ib ОНМТ n=270 (15,0%)	Точный тест Фишера P-value
РДС	376 (85,5%)	191 (70,7%)	<,0001
ВЖК	303 (68,9%)	113 (41,9%)	<,0001
Легочные кровотечения в первые 48 ч жизни	180 (40,9%)	67 (24,8%)	<,0001
НЭК	104 (23,6%)	90 (33,3%)	0,0055
Признаки недостаточности кровообращения (тахикардия, артериальная гипотензия, снижение темпа диуреза)	431 (98,0%)	259 (95,9%)	0,1591
Прогрессирование недостаточности кровообращения	92 (20,9%)	37 (13,7%)	0,0162
БЛД	312 (70,9%)	159 (58,9%)	0,0011
Примечание – РДС – респираторный дистресс-синдром, ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния, НЭК – некротизирующий энтероколит, БЛД – бронхолегочная гипертензия.			

По данным нашего исследования, у детей с ГЗОАП подгрупп Ia и Ib было выявлено значительно более высокая частота массивных ВЖК (II-III) (68,9% и 41,9%). Кроме того, у детей данной подгруппы, по результатам нейросонографии, в 24% (n=170) случаев были выявлены ишемия головок хвостатых ядер и ПВЛ – у 31% (n=220) детей.

Помимо этого, у детей обеих подгрупп Ia и Ib имеющих гемодинамически значимый ОАП, отмечалась высокая частота РДС (85,5% и 70,7%), что может быть связано с перегрузкой малого круга кровообращения, при котором низкое онкотическое давление плазмы и высокая проницаемость капилляров приводит к пропотеванию жидкости в просвет альвеолы, инактивации сурфактанта и усугублению РДС. Кроме того, развитию РДС может способствовать быстро прогрессирующая сердечная недостаточность, требовавшая проведения вспомогательной вентиляции легких (21,3% vs 14,3%, p=,0196). Также у данного



контингента детей регистрировалась высокая частота легочных кровотечений (40,9% и 24,8%) и НЭК (26,6% и 33,3%).

Таким образом, появление респираторного дистресс-синдрома, легочного кровотечения, бронхолегочной дисплазии, застойной сердечной недостаточности, ВЖК и ПВЛ, НЭК может быть ассоциировано с наличием ГЗОАП.

В нашем исследовании у детей обеих подгрупп, имеющих ГЗОАП, отмечались шум в сердце (92%), стойкая тахикардия (39%) и цианоз (21%). Практически у всех недоношенных детей (97%) отмечались тахикардия, тахипноэ, артериальная гипотензия и гипотермия, свидетельствующие о низком сердечном выбросе, в основном связанном с ВПС. В группе Ia чаще, чем в гр. Ib отмечалось быстрое прогрессирование СН (20,9% vs 13,7%,  $p=,0162$ ), требовавшее проведения искусственной вентиляции легких.

Частота наличия гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГЗОАП) обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении. По данным различных авторов артериальный проток продолжает функционировать на четвертые сутки у 7% пациентов с массой тела 1500–2000 г и у 85% пациентов с массой тела меньше 1500 г [20, 260]. По данным нашего исследования, ОАП был проходим у 2398 (81%) недоношенных после 72 часов жизни и был гемодинамически значимым у 114 (6,3%) детей с ОНМТ при рождении и у 194 (16,7%) детей, родившихся с ЭНМТ ( $p<,0001$ ). В результате доля ВПС среди недоношенных детей с была почти в 2 раза больше, чем среди доношенных новорожденных, несмотря на специфический по ВПС характер последней группы.

Для своевременной диагностики ГЗОАП у недоношенных детей в первые 48 часов жизни следует проводить эхографическое исследование и повторное исследование не позднее чем через 48 часов после предыдущего.

ОАП можно считать гемодинамически значимым при обнаружении всех основных критериев и как минимум одного дополнительного (таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Критерии диагностики ГЗОАП [20]

Основные критерии	Дополнительные критерии
Диаметр АП > 1,5 мм у детей с ОНМТ	Отношение размера левого предсердия к корню горты (LA/Ao) 1,5 мм и более
Диаметр АП > 1,4 мм у детей с ЭНМТ	Диастолическая скорость кровотока в легочной артерии 0,42 м/с и более
Наличие лево-правого шунтирования крови	Отношение сердечного выброса левого желудочка к кровотоку в ВПВ (LVO/SVC) 4 и более
	Сердечный выброс левого желудочка не менее 300 мл/кг/мин
	Отношение конечно-диастолического размера левого желудочка к корню аорты (LVd/Ao) 2,1 и более
	Индекс сосудистой резистентности (IR) ПМА 0,8 и более
	Ретроградный кровоток в почечной и/или мезентериальных артериях (маятникообразный кровоток)
	Ретроградный кровоток в постдуктальной аорте более 50% антеградного кровотока

Следующей часто встречающейся патологией ССС, по данным нашего исследования, являются *младенческие гемангиомы*, которые были диагностированы у 23% (n=680) детей. Больше количество детей с младенческими гемангиомами было в группе Ia – 23% детей, в то время как в группе Ib – 3% ( $p \leq 0,0001$ ). Клиническая картина была одинаковая в обеих группах: сосудистые гиперплазии, требующие назначения медикаментозного лечения, манифестировали на первой или второй неделях жизни и характеризовались линейным ростом.

Для верификации диагноза все дети с инфантильными гемангиомами, находящимися в области шеи, лица, межтригловых областях, в области волосистой части головы и в области груди (у девочек) были направлены на консультацию кардиолога для определения рисков и показаний к медикаментозному лечению. Показания к проведению медикаментозной терапия были выявлены у 76 детей первой группы (12%).

Всем данным детям (n=76), нуждающимся в лечении, было проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, включающее в себя: ультразвуковое исследование сосудистой гиперплазии с проведением

доплерометрии, ультразвуковое исследование головного мозга, ЭХО-КГ (особенно важно при локализации гемангиом на верхней половине туловища), УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (особенно важно при локализации гемангиом на нижней половине туловища, или при множественных кожных гемангиомах), ЭКГ, общий анализ крови, биохимический анализ крови – с определением уровня трансаминаз, мочевины, креатинина, глюкозы и электролитов. При наличии мультифокальных гемангиом печени или крупных гемангиом, вызывающих недостаточность кровообращения, проводили исследование тиреоидного профиля.

При возникновении пролиферативного роста образований на первых этапах выхаживания двум детям с обширными сосудистыми гиперплазиями лечение было начато уже в стационаре, на втором этапе выхаживания.

После назначения терапии (пропранолол) на 12 день всем детям повторно проводили ЭКГ, ЭХО-КГ и биохимический анализ крови для исключения осложнений со стороны ССС.

Холтеровское мониторирование при проведении терапии проводилось ежемесячно согласно протоколу. Дети с младенческими гемангиомами, получающие пропранолол, наблюдались совместно с детским кардиологом.

Таким образом, благодаря своевременной диагностике и налаженной маршрутизации начало лечения приходилось от 1 до 7,5 месяцев жизни ( $4 \pm 3,5$  мес.), продолжительность лечения составила в среднем  $14 \pm 9$  месяцев. К 3 годам у всех детей сосудистые гиперплазии находились в стадии резидуальных изменений.

*Далее **клинический случай** наблюдения и лечения младенческих гемангиом. Девочка К., от матери 35 лет (хронический гастрит, у отца – мочекаменная болезнь), от 2 беременности (1 девочка здорова), на 8 неделе угроза прерывания (гематома), на 22 неделе кровотечение и далее с периодическим подтеканием вод, выявленным стрептококком в мазке и отслойкой плаценты на 28 неделе начались экстренные роды путем кесарева сечения. Масса тела при рождении 1100 г, длина 38 см, оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. Состояние при рождении*

тяжелое за счет ДН 3 степени, гемодинамических нарушений, выраженной артериальной гипотензии, развития нарушений плазменно-коагуляционного гемостаза. Повторно был введен курорсуф, переведена на ВСО ИВЛ, получала дексаметазон, проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы. Отмечалось развитие шока смешанного генеза. На вторые сутки жизни была переведена на традиционную ИВЛ. Ребенок был стабилизирован на 4 сутки жизни. На 7 сутки жизни была экстубирована, переведена на СРАР, была отменена кардиотоническая поддержка. На 23 сутки жизни девочка была переведена в отделение патологии новорожденных в состоянии средней степени тяжести. Тяжесть состояния была обусловлена прогрессированием ретинопатии, в связи с чем в возрасте 20 суток жизни было проведено интравитреальное введение ингибитора СЭФР в оба глаза.

Также у ребенка были отмечены множественные гемангиомы кожи (простые очаговые младенческие гемангиомы на коже волосистой части головы, туловища и конечностей) – 9 образований.

Была выписана домой в возрасте 2 месяцев 25 дней жизни.

При постановке на учет в ЦВЛ в возрасте 3,5 месяцев жизни множественные кожные гемангиомы сохранялись без тенденции к росту. Учитывая множественный характер гемангиом, было выполнено УЗИ ОБП, по данным которого в области I, III, IV-V сегментов печени были выявлены очаговые изменения пониженной эхогенности округлой формы с достаточно четкими, ровными контурами, размером 3–12 мм диаметром; при ЦДК – в данных образованиях определялись локусы кровотока. УЗ-картина соответствовала множественному гемангиоматозу печени. В связи с чем ребенку был назначен пропранолол в дозе 1,84 мг/кг/сут. Со стороны ССС у ребенка был выявлен дефект межпредсердной перегородки 6,2 мм, с лево-правым сбросом.

После выписки девочка регулярно получала пропранолол до 7 месяцев жизни с коррекцией дозы по мере прибавки массы тела.

В возрасте 8 месяцев жизни по данным результатов УЗИ ОБП ранее описанные диффузно-очаговые изменения выявлены не были. Размеры печени

были в пределах возрастной нормы, паренхима печени была средней эхогенности, однородна, при ЦДК – кровоток был не изменен. Видимые фрагменты внутри- и внепеченочных желчных протоков не дилатированы.

По данным осмотра физическое развитие низкое, дисгармоничное за счет 5% недостатка массы тела. Кожные покровы бледно-розовые, определяются множественные точечные гемангиомы на коже головы, туловища и конечностей, бледно-розовые. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту.

Диагноз: анемия средней степени. Множественные гемангиомы кожи, стадия инволюции. Гипоксически-геморрагическая энцефалопатия, ранний восстановительный период. Синдром тонусных нарушений. Ретинопатия недоношенных, индуцированный регресс (состояние после интравитреального введения ингибитора СЭФР). Вторичный дефект межпредсердной перегородки. НК 0. Умеренная правосторонняя пиелоэктазия.

Данный случай демонстрирует наличие сочетанной сердечно-сосудистой патологии у недоношенного ребенка, который при своевременной диагностике и медикаментозной терапии поддавался быстрой коррекции. Высокий риск поражения ССС у недоношенных детей требует настороженности от врачей педиатров, кардиологов и врачей УЗД.

Также считаем важным отметить ряд немногочисленных в структуре заболеваемости недоношенных детей, но клинически значимых заболеваний ССС, таких как легочная гипертензия, постгипоксические кардиомиопатии и нарушения ритма сердца.

Легочная гипертензия в нашем исследовании встречалась в основной группе достоверно чаще, чем в группе сравнения (6,2% vs 3,5%;  $p < 0,0001$ ). Целесообразно отметить, что полученные нами данные ниже представленных в современных литературных источниках [52, 53, 129]. Так, по данным ряда авторов, частота легочной гипертензии у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, варьирует в пределах 23% – 40% [52, 275]. Такая разница в показателях может быть связана с тем, что в нашем исследовании преобладали более легкие формы

БЛД (легкая форма была диагностирована у 50%, среднетяжелая – у 45,3%, тяжелая – 4,7%). Помимо этого, большинство указанных исследований проводились в неонатальном периоде, на который и приходится максимально высокое число данной патологии. Мы же в преобладающем большинстве случаев проспективно наблюдали данных пациентов начиная с постнеонатального периода, в котором частота легочной гипертензии значительно уменьшается.

По нашим данным, частота формирования легочной гипертензии обратно коррелировала с размером массы тела при рождении: так 68 (3,7%) родились с ОНМТ и 115 (9,9%) с ЭНМТ. При этом дети, родившиеся с ОНМТ и ЭНМТ, угрожаемы по развитию системной и легочной гипертензии в старшем возрасте [52].

Помимо этого, целесообразно отметить, что в процессе катамнестического наблюдения основной группы недоношенных детей (группа I) у 188 (4%) из них были диагностированы кардиомиопатии постгипоксического генеза. У 192 пациентов (6,5%) регистрировался выпот в перикарде, преимущественно являющимся экстракардиальным инфекционным осложнением 178 (6%) и дефицитом ТЗ – 14 (0,5%).

Помимо описанных выше заболеваний ССС, по результатам нашего исследования установлено, что у 7% детей (207) были диагностированы нарушения ритма сердца, из них у 124 ребенка (60%) Ia подгруппы (ЭНМТ) и у 83 детей (40%) Ib подгруппы (ОНМТ).

Полученные нами результаты демонстрируют преобладание нарушений ритма сердца в группе недоношенных детей по сравнению с доношенными (7,0% vs 2,9%;  $p < 0,0001$ ), что сопоставимо с данными литературы. Структура нарушений ритма сердца в подгруппе Ia была представлена следующим образом: желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы встречались у 103 (8,9%) детей, синусовая брадикардия – у 45 (3,8%), эктопический предсердный ритм сердца – в 32 (2,7%) случаях, атриовентрикулярные блокады сердца у 8 (0,7%). В подгруппе Ib у 84 (4,6%) детей отмечались наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, и у 10 (0,5%) детей блокады сердца.

Следует отметить, что такие поражения ЦНС, как хроническая внутриутробная гипоксия, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, ВЖК, а также электролитные нарушения и инфекции могут служить серьезной причиной, приводящей к нарушениям ритма сердца и проводимости [27].

В заключение хочется отметить, что в настоящее время низкий гестационный возраст при рождении связывают с более высокими рисками всех основных причин смерти (включая респираторные, сердечно-сосудистые, эндокринные, неврологические, онкологические и внешние причины) от рождения до 45 лет [118]. Результаты работ ряда авторов демонстрируют, что хроническая гипоксия плода вызывает не только задержку его роста, но и сердечно-сосудистую дисфункцию, и программирует повышенный риск развития сердечных заболеваний во взрослом возрасте [27]. Очевидно, что дефицит массы тела при рождении сочетается с малыми размерами сердца и других органов. В процессе последующего постнатального развития происходит наверстывание размеров тела (нередко с элементами ожирения [27]) и массы миокарда. Однако полного восстановления структур сердца может не происходить, так как естественная гиперплазия кардиомиоцитов завершается в раннем послеродовом периоде, и у подростков и взрослых обнаруживают задержку роста сердца [102].

Наше наблюдение детей основной группы в целом было ограничено достижением ими скорректированного возраста 36 месяцев. Следует отметить, что ряд заболеваний у данного контингента детей манифестируют в более старшем возрасте. В качестве клинического примера изменений, выявленных со стороны ССС в более старшем возрасте у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, приводим два наблюдения детей, оставшихся под наблюдением врачей ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» после достижения ими трехлетнего возраста.

*Ребенок Ч., девочка от 5 беременности, протекавшей с угрозой прерывания в третьем триместре. Роды 2 на 28 неделе гестации путем кесарева сечения на фоне отслойки плаценты. Вес при рождении 1130 г, рост 32 см.*

*В возрасте 3 лет 4 месяцев физическое развитие было оценено как ниже среднего, дисгармоничное за счет недостатка массы (вес 12,5 кг, рост 94 см).*

При проведении планового ЭХО-КГ-исследования были получены следующие данные: ЛП – 19 мм, не увеличено; ЛЖ: КДР – 29 мм, КСР – 8 мм, КДО – 32 мл, КСО – 9,7 мл, ФВ 69,8%, ТМЖПс – 7,5 мм, ТМЖПд – 5 мм, ТЗСЛЖс – 7,5 мм, ТЗСЛЖд – 5,3 мм, МК – 20 мм, не изменен, рег) ст. АК: 3-ств., 13 мм, рег. 0 ст. ЛА: клапан – 14,7 мм, не изменен, рег. 0 ст. МПП: ООО 2 мм, сброс крови слева направо. МЖП: интактна. Заключение: ООО. Полости сердца и толщина миокарда в пределах нормы. Функция клапанов не нарушена, пролапса митрального клапана нет. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка в пределах нормы. Эктопические хорды в полости левого желудочка.

Однако на фоне отсутствия структурной патологии со стороны органов ССС обращали на себя внимание показатели аорты (дуга АО прокс. = 8,9 мм ( $Z = -2,26$ )), а конкретнее, среднее отклонение дуги аорты в проксимальном отделе, которое составило  $-2,26$ , что говорит о ее относительной гипоплазии.

До данного исследования ребенку проводилось ЭХО-КГ в возрасте 1 года 10 месяцев, при которой каких-либо отклонений выявлено не было, в т.ч. среднее отклонение дуги аорты находилось в пределах нормы (дуга АО прокс. = 9 мм ( $Z = -1,7$ )).

При этом клиническое состояние ребенка не страдало. Девочка продолжает наблюдение у кардиолога.

**Ребенок С.**, девочка, от 2 многоплодной беременности, наступившей самостоятельно, протекавшей на фоне раннего токсикоза и анемии беременных, а в третьем триместре – гестоза и ОРВИ. От 2 преждевременных родов на 30–31 нед. гестации путем операции кесарева сечения в связи с признаками нарастания гипоксии плодов. Масса тела при рождении 1340 г, рост 36 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Выписана домой в возрасте 2 месяцев жизни с диагнозом: недоношенность 30–31 нед. Внутриутробная инфекция (пневмония, энтероколит). БЛД, новая форма. Внутриутробная гипоксия. Неонатальные судороги (купированы). Синдром апноэ. Ретинопатия недоношенных 2–3 ст. активная фаза стабилизации. Анемия недоношенных 1 ст.



*В возрасте 4 месяцев жизни была выявлена сосудистая гиперплазия в поясничной области справа.*

*В возрасте 1 года по результатам ЭХО-КГ: размеры полостей сердца в пределах нормы. Показатели систолической функции левого желудочка, давления в легочной артерии в пределах нормы. Клапанный аппарат без видимых изменений. Среднее отклонение дуги аорты в проксимальном отделе составило (дуга АО прокс. = 7,8 мм ( $Z = -1,7$ )).*

*В возрасте 5 лет при проведении ЭХО-КГ в плановом порядке:*

*ЛП – 19 мм, не увеличено; ЛЖ: КДР – 35 мм, КСР 19 мм, КДО – 32 мл, КСО – 11,2 мл, ФВ – 74%, ТМЖПс – 8 мм, ТМЖПд – 4,8 мм, ТЗСЛЖс – 8,4 мм, ТЗСЛЖд – 4,3 мм, МК: 22 мм, не изменен, рег. 0) ст. АК: 3-ств., 13,8 мм, рег. 0 ст. ЛА: клапан – 13,9 мм, не изменен, рег. 0 ст. МЖП: интактна. Размеры полостей сердца в пределах нормы. Показатели систолической функции левого желудочка, давления в легочной артерии в пределах нормы. Клапанный аппарат без видимых изменений.*

*При этом среднее отклонение дуги аорты в проксимальном отделе составило (дуга АО прокс. = 10,6 мм ( $Z = -3,35$ )), что указывает на ее сужение.*

В настоящий момент в современной литературе встречаются лишь отрывочные данные о состоянии ССС детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в отдаленном катамнезе. Однако в ряде работ отражены данные [120] о возможных задержках роста аорты, эндотелиальных дисфункций, повышенном содержании коллагена в стенке аорты и атероматозе. Результаты наших наблюдений данного контингента детей в отдаленном катамнезе указывают на формирование изменений, не регистрируемых ранее.

Это требует настороженности педиатра в плане развития патологии со стороны ССС у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, и их пролонгированного мониторингования с проведением дополнительных инструментальных обследований, даже при отсутствии жалоб или ранее выявленных изменений.

Таким образом, наши и литературные данные свидетельствуют, что недоношенность в сочетании с низкой массой тела характеризуются

формированием патологии сердечно-сосудистой системы, частота которой обратно коррелирует с массой тела. Возникающие нарушения гемодинамики приводят к развитию сердечной недостаточности, ухудшению функции других органов и систем, и участвуют в танатогенезе умерших младенцев.

Данное обстоятельство логично для организма недоношенного ребенка с точки зрения имеющейся у него морфофункциональной незрелости ССС, усугубляющейся неблагоприятным воздействием перинатальном и интранатальном периодах. Возникновение приспособительных реакций эмбриона или плода к патологической маточно-плацентарной среде создают условия для фетального программирования сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте.

Проведенное нами исследование и наблюдение за недоношенными детьми до 3-летнего возраста позволяют нам говорить о том, что дети, родившиеся с ОНМТ или ЭНМТ, нуждаются в динамическом мониторинговании состояния ССС с целью своевременной коррекции возникающих сердечно-сосудистых проблем и предупреждения прогрессирования заболеваний. При этом первое ЭХОКГ исследование сердца должно быть выполнено не позднее 48 часов после рождения, а последующее через 48 после первого.

При выявлении изменений со стороны ССС пациенты должны наблюдаться детским кардиологом, который исходя из потребностей каждого пациента, составит индивидуальный план динамического обследования и тактики ведения, своевременно назначит терапию, проведет коррекцию уже существующей и при необходимости направит на госпитализацию в специализированное кардиологическое отделение. Это позволит снизить риск развития в дальнейшем тяжелых хронических заболеваний и инвалидизирующих состояний среди недоношенных детей.

Все вышеизложенное еще раз определяет актуальность разработки дифференцированного алгоритма диспансерного наблюдения и оказания медицинской помощи детям с сердечно-сосудистыми заболеваниями, родившимися с ОНМТ и ЭНМТ, учитывая отсутствие единых подходов и четких клинических рекомендаций по их наблюдению в постнеонатальном периоде.

Более того, информация о гестационном возрасте и о состоянии ССС в неонатальном и раннем постнеонатальном периодах может быть полезна при оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в подростковом и во взрослом периодах.

### 3.2.4 Заболевания органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Органы пищеварения у недоношенных детей характеризуются функциональной несостоятельностью ввиду выраженной морфологической незрелости, что значительно затрудняет переход от гемотрофного питания во внутриутробном периоде к энтеральному после рождения.

При анализе структуры патологии органов ЖКТ у недоношенных детей на момент постановки на учет обращает на себя внимание их высокая частота (81%), немногим ниже таковой в неонатальном периоде (88%) (таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Структура заболеваемости органов ЖКТ у обследованных групп детей в неонатальном периоде

	Группа I недоношенные дети n=2961	Группа II доношенные дети n=3000	Точный тест Фишера P-value
Функциональные нарушения органов ЖКТ	2403 (81,2%)	360 (12,0%)	<,0001
ВПР ЖКТ	8 (0,27%)	19 (0,6%)	0,0287
НЭК	207 (7,0%)	69 (2,3%)	<,0001
Перфорации ЖКТ	2 (0,1%)	0 (0,0%)	0,2467
Итого	2961 (88%)	448 (14,9%)	<,0001

Как видно из таблицы, у подавляющего большинства недоношенных отмечались функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (81%). При этом достоверно чаще данные нарушения диагностировали в группе недоношенных с экстремально низкой массой тела у 1160 детей (100%), в сравнении с группой детей, родившихся с очень низкой массой тела при

рождении – у 1243 (69%) детей ( $p < 0,0001$ ). Также обращает на себя внимание, что практически у всех недоношенных детей ( $n=2694$ , 91%) в первые недели жизни по данным УЗИ органов брюшной полости отмечались признаки дисхолии в виде синдрома «сгущения желчи». У 1510 (52%) детей помимо дисхолии отмечались утолщение стенок желчного пузыря, их слоистость и отек парапузырной клетчатки, что может являться косвенным признаком холецистита.

Глубокая недоношенность относится к первоочередным факторам риска синдрома сгущения желчи, при этом дети, родившиеся с ЭНМТ попадают в наибольшую группу риска. Помимо выраженной морфологической незрелости органов ЖКТ факторами, способствующими развитию с-ма «сгущения желчи» являются длительное парентеральное питание, назначение диуретиков и цефалоспоринов III поколения. В большинстве случаев синдром сгущения желчи разрешался спонтанно или на фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой (УДХК). При этом целесообразно отметить, что в группе недоношенных детей в возрасте 1–3 месяцев жизни у 19 детей (0,6%) в просвете желчного пузыря были выявлены конкременты; в возрасте 6–12 месяцев жизни число детей с конкрементами желчного пузыря увеличилось почти в 5 раз ( $n=91$ , 3%).

У доношенных новорожденных с синдромом диспепсии, госпитализированных в отделения патологии новорожденных и инфекционные отделения больницы ( $n=360$ , 12%), преобладали острые кишечные инфекции (ОКИ) 255 (71%). По этиологическому фактору преобладали моноинфекции – более 186 (73%) случаев: ОКИ бактериальной этиологии (67%): энтеробактерии, цитробактер, золотистый стафилококк, протей; реже вирусной (ротавирусной) этиологии – 31,0%, у 2% пациентов признаки энтероколита отмечались на фоне течения коронавирусной инфекции. В структуре смешанных форм кишечных инфекций одинаково часто встречались вирусно-бактериальная и бактериально-бактериальная ассоциации; у части детей отмечались функциональные нарушения ЖКТ 26% и менее 1% приходилось на хирургическую патологию (в т.ч. ВПР ЖКТ).

Наиболее тяжелых патологией среди заболеваний желудочно-кишечного тракта следует выделить пороки развития ЖКТ. Из наблюдаемых детей пороки развития ЖКТ в анамнезе были выявлены у 8 детей (0,3%). А среди доношенных детей пороки развития ЖКТ были диагностированы у 19 (0,6%) детей. Обратная зависимость была обнаружена по данным результатов аутопсий, так пороки развития ЖКТ у доношенных детей встречались в 5,8% случаев, а у глубоко недоношенных детей данный процент был выше и составлял 8,1%.

Пороки развития ЖКТ диагностированные в первые месяцы жизни у недоношенных детей, наблюдавшихся в ЦВЛ (группа I), были представлены следующими: у 4 детей был выявлен пилоростеноз, у 1 – болезнь Гиршпрунга, у 1 – синдром Ледда, у 1 – дивертикул Меккеля и у 1 – атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом (таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Структура врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у обследованных групп детей

	Недоношенные дети группа I, n=2961	Доношенные дети группа II, n=3000
Дивертикул Меккеля	1 (0,0%)	2 (0,1%)
Атрезия ануса	0 (0,0%)	2 (0,1%)
Мембрана толстой кишки	0 (0,0%)	2 (0,1%)
Атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом и атрезией 12-перстной кишки	1 (0,0%)	1 (0,0%)
Атрезия пищевода	0 (0,0%)	1 (0,0%)
Атрезия 12-перстной кишки	0 (0,0%)	1 (0,0%)
Гастрошизис	0 (0,0%)	1 (0,0%)
Пилоростеноз	4 (0,1%)	5 (0,2%)
Синдром Ледда	1 (0,0%)	3 (0,1%)
Болезнь Гиршпрунга	1 (0,0%)	4 (0,1%)
МВПР: ВПР ЖКТ + ВПР других органов и систем	1 (0,0%)	4 (0,1%)
Всего	8 (0,3%)	19 (0,6%)
Точный тест Фишера P-value	0,0518	
Примечание – МВПР – множественные врожденные пороки развития.		

У 19 доношенных детей в первые месяцы жизни были диагностированы следующие ВПР органов ЖКТ: дивертикул Меккеля – у 2 (0,06%) детей, атрезия ануса – у 2 (0,06%), мембрана толстой кишки – у 1 (0,03%) пациента, атрезия пищевода – 1 (0,03%), атрезия 12-перстной кишки – у 1 (0,03%), гастрошизис у – 1 (0,03%) пациента, у 5 (0,16%) детей встречался пилоростеноз, у 3 (0,1%) синдром Ледда, у 4 (0,13%) болезнь Гиршпрунга. У 4 (0,13%) детей пороки органов ЖКТ сочетались с пороками развития других органов и систем.

Как уже было отмечено выше, достоверно чаще врожденные пороки развития ЖКТ встречались у доношенных новорожденных детей в 0,6% случаев по сравнению с недоношенными – 7 (0,23%) детей. Но при анализе аутопсий частота врожденных пороков развития ЖКТ у недоношенных детей была практически в 2 раза выше и составляла 8,3% по сравнению с доношенными детьми, у которых частота ВПР органов ЖКТ составила 5,8%. Также целесообразно отметить, что в два раза чаще у недоношенных детей по результатам аутопсий встречались сочетанные ВПР 5% и 2,5% соответственно, в структуре которых преобладали ВПС – у 18 детей, ВПС и головного мозга – у 2 детей, у 3 детей помимо порока развития ЖКТ был выявлен ВПР почек, у 1 – ВПР спинного мозга – *spina bifida* и у 1 – диафрагмальная грыжа. Это может указывать на меньшую выживаемость глубоко недоношенных детей с ВПР ЖКТ, особенно в сочетании другими пороками развития по сравнению с доношенными детьми.

*Далее клиническое наблюдение ребенка, родившегося с ЭНМТ с врожденным пороком развития ЖКТ.*

*Девочка К. родилась на 30 неделе гестации с массой тела 960 г от женщины 30 лет, от 1 беременности, протекавшей с угрозой прерывания, ФПН, СЗРП, НМПК. При постановке в родильном зале желудочного зонда отмечалось препятствие, в связи с чем была заподозрена атрезия пищевода. Ребенок был переведен в ОРИТН, находился на ИВЛ с редуцией. Рентгенологически был подтвержден диагноз атрезия пищевода.*

*По данным УЗИ органов брюшной полости петли кишечника не расширены, просвет спавшийся, без содержимого, со стороны паренхиматозных органов структурных изменений не выявлено.*

*По данным рентгена органов грудной клетки и брюшной полости ТКК установлен корректно. Пищевод непроходим, контрастное вещество накапливается на уровне постановки желудочного зонда. Желудок перераздут, газонаполнение кишечника отсутствует.*

*После осмотра хирургом и по результатам клинико-рентгенологического обследования был заподозрен диагноз: атрезия пищевода с транспищеводным свищом, атрезия двенадцатиперстной кишки. После чего в возрасте 1 суток жизни ребенку было выполнено хирургическое вмешательство: миниторакотомия – перевязка транспищеводного свища. Наложение эзофагостомы. Дренажирование плевральной полости. Лапаротомия: наложение дуодено-дуоденоанастомоза. Выведение гастростомы. Дренажирование брюшной полости. Дренажирование плевральной полости.*

*В раннем послеоперационном периоде состояние крайней степени тяжести. Ребенок доставлен из операционной на ИВЛ с нестабильной гемодинамикой, охлажденный, с выраженными микроциркуляторными нарушениями, гипергликемией, олигурией, лактат ацидозом.*

*На фоне интенсивной терапии – ИВЛ, массивная ИТ, КТТ, гормонозаместительная терапия, переливание СЗП, титрование инсулина – состояние в течение 2 суток удалось стабилизировать. Постепенно был выполнен уход от жестких параметров, КТТ, гликемический профиль нормализовался.*

*При проведении НСГ было выявлено ВЖК 2 степени на фоне гипоксически-ишемического поражения вещества головного мозга и морфологической незрелости.*

*В возрасте 4 суток жизни дренаж из плевральной полости был удален; пассаж по кишечнику восстановился, после клизмы был получен стул. По данным рентгенограммы газонаполнение кишечника отсутствует.*

*По результатам УЗИ ОБП перистальтика кишечника прослеживается, вялая, свободной жидкости в брюшной полости не выявлено.*

*На 10 сутки жизни был удален дренаж из брюшной полости. В инфекционном статусе – течение пневмонии. Учитывая объем оперативного вмешательства, стояние дренажей, была проведена смена антибактериальной терапии.*

*С 5 суток жизни стал выслушиваться систолический шум, по ЭХО-КГ было отмечено нарастание размеров ОАП с 1,5 мм до 3,5 мм, с расширением левых камер сердца, обкрадыванием кровотока по брюшной аорте, что явилось показанием для оперативного лечения.*

*На 10 сутки жизни была выполнена операция – мини-торакомиа, клипирование ФАП. В раннем послеоперационном периоде состояние было стабильным, ребенок находился на ИВЛ, КТТ (допамин, добутамин), получал гормонозаместительную терапию.*

*С 11 по 21 сутки жизни гемодинамика стабилизировалась, КТТ была отменена. Шум в сердце не выслушивался. В неврологическом статусе отмечалось повышение активности, до данным НСГ динамики не отмечалось.*

*Было выполнено рентгенконтрастное исследование ЖКТ, по результатам которого отмечалось замедление эвакуации из желудка и пассаж в ДПК, достоверно контраст в прямой кишке оказался на 5 сутки.*

*С 21 по 31 сутки жизни состояние ребенка стабилизировалось, постепенно начался проводиться уход от ИВЛ. В возрасте 24 суток жизни ребенок был экстубирован, находился на СРАР в течение 1 суток жизни.*

*Ребенок был угрожаем по НЭК, находился на полном парентеральном питании, в весе прибавлял. По мере исчезновения пневматоза было начато трофическое питание через гастростому, усваивалось плохо, эвакуация из желудка была замедленная, стул самостоятельный.*

*По данным УЗИ ОБП петли кишечника спавшиеся, перистальтика вялая, стенки кишечника не изменены.*

*По данным УЗИ почек – подковообразная почка.*



*Неврологически ребенок был активным, клинически судорог не было. По данным НСГ желудочки мозга не расширены, с обеих сторон определяются субэпендимальные кровоизлияния, отмечается неоднородное повышение эхогенности перивентрикулярных отделов мозга с мелкими кистами на этом фоне.*

*По результатам офтальмологического обследования – ретинопатия недоношенных 1–2 ст.*

*С 31 по 34 сутки жизни состояние стабильное, гемодинамика стабильная.*

*Учитывая остаточный объем, было проведено повторное рентгеноконтрастное исследование ЖКТ, по результат которого пассаж по кишечнику был сохранен, эвакуация из желудка замедленная, контраст в прямой кишке определялся через 28 часов.*

*В возрасте 1 месяца жизни была прооперирована по поводу ретинопатии недоношенных, активная фаза 2 ст., + болезнь, зона 1–2 с экссудативным компонентом, течение на грани агрессивной формы. Проведено интравитреальное введение ингибиторов СФЭР в оба глаза.*

*Таким образом, ребенок находился в ОРИТН в течение 38 дней, далее был переведен на второй этап выхаживания и выписан домой в возрасте 2 месяцев 11 суток жизни с диагнозом: недоношенность, 29 недель гестации.*

*Сопутствующий диагноз: МВПР (атрезия пищевода, транспищеводный свищ, атрезия 12-перстной кишки). Операции: мини-торакотомия. Перевязка ТПС. Наложение эзофагостомы. Дренаживание плевральной полости. Лапаротомия. Наложение дуодено-дуодено анастомоза. Выведение гастростомы. Дренаживание брюшной полости.*

*VATER-ассоциация.*

*Динамическая кишечная непроходимость.*

*Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС, синдром угнетения с элементами возбуждения. ВЖК 2 ст. ПВЛ.*

*ГЗФАП (операция клипирования ФАП).*

*OU-ретинопатия недоношенных, активная фаза 2 ст., + болезнь, зона 1–2 с экссудативным компонентом, течение на грани агрессивной формы. Интравитреальное введение ингибиторов СФЭР в оба глаза.*

*Анемия недоношенных (дважды гемотрансфузии)*

*Экстремально низкая масса тела при рождении (960 г)*

*Малый для гестационного срока.*

*В возрасте 1 года 7 месяцев жизни была произведена смена гастростомы. Ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии.*

*В настоящее время наблюдается в ЦВЛ.*

К другим жизнеугрожающим заболеваниям органов ЖКТ у новорожденных детей относятся перфорации желудка и кишечника и некротизирующий энтероколит (НЭК). Наряду с ростом числа перфораций, обусловленных НЭК, отмечается увеличение частоты спонтанных перфораций желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишки у недоношенных детей.

В проведенном исследовании частота НЭК у недоношенных детей составила 7% (207 из 2961 новорожденных). Такая частота, помимо указанных выше морфофункциональных особенностей, может быть обусловлена также выраженной незрелостью нервной системы, приводящей к нарушению моторики кишечника и нарушению механизмов адаптации к энтеральному питанию. Кроме того, существенное влияние на этот процесс оказывает и перинатальная гипоксия, а также нарушение формирования биоценоза кишечника в условиях внешних воздействий в отделении реанимации и интенсивной терапии (таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Некротизирующий энтероколит у новорожденных детей с различной массой тела при рождении

Заболевание	Подгруппа Ia ЭНМТ n=1160	Подгруппа Ib ОНМТ n=1801	Группа II доношенные дети n=3000	Точный тест Фишера P-value
НЭК	123 (10,6%)	84 (4,7%)	69 (2,3%)	<,0001
Перфорации ЖКТ	3 (0,3%)	2 (0,1%)	0 (0,0%)	0,0153

Среди детей с НЭК преобладали дети, родившиеся с ЭНМТ 123 (10,6%), при 84 (4,6%) у детей с ОНМТ. У 2 (0,1%) детей, родившихся с ОНМТ, была диагностирована перфорация органов ободочной кишки. В группе детей с ЭНМТ, наблюдавшихся в ЦВЛ, было 3 (0,25%) детей с перфорацией в анамнезе.

Как представлено в таблицах 3.26 и 3.27 статистический анализ попарного сравнения подгрупп демонстрирует достоверное преобладание частоты НЭК ( $p < ,0001$ ) и перфорации органов ЖКТ ( $p = ,0216$ ) среди недоношенных детей по сравнению с доношенными. Среди недоношенных детей частота развития НЭК достоверно преобладает в подгруппе детей родившихся с ЭНМТ ( $p < ,0001$ ).

Таблица 3.26 – Некротизирующий энтероколит. Попарные сравнения групп

Исследуемые группы	Недоношенные дети с ЭНМТ	Недоношенные дети с ОНМТ	Доношенные дети
Недоношенные дети с ЭНМТ		<,0001	<,0001
Недоношенные дети с ОНМТ	<,0001		<,0001
Доношенные дети	<,0001	<,0001	

Таблица 3.27 – Перфорации ЖКТ. Попарные сравнения групп

Исследуемые группы	Недоношенные дети с ЭНМТ	Недоношенные дети с ОНМТ	Доношенные дети
Недоношенные дети с ЭНМТ		0,3862	0,0216
Недоношенные дети с ОНМТ	0,3862		0,1407
Доношенные дети	0,0216	0,1407	

В группе недоношенных детей НЭК, как правило, манифестировал на фоне генерализованной инфекции, что обуславливало крайне тяжелое состояние ребенка, вплоть до критического.

#### ***Поражение органов ЖКТ у недоношенных детей в периоде раннего возраста***

В структуре заболеваний недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в постнеонатальном периоде частота встречаемости заболеваний

пищеварительного тракта также была высока и выявлялась более чем у половины детей. При анализе клинического течения заболеваний ЖКТ выявлено, что доля детей, родившихся с ЭНМТ, с расстройствами органов ЖКТ по сравнению с детьми, родившимися с ОНМТ, была значительно выше (таблица 3.28).

Таблица 3.28 – Основные клинические проявления заболеваний органов ЖКТ у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ

Заболевание	ЭНМТ n=1160	ОНМТ n=1801	Всего группа I n=2961	Точный тест Фишера P-value
Метеоризм	916 (79,0%)	1014 (56,3%)	1930 (66,7%)	<,0001
Нарушение дефекации	815 (70,3%)	990 (55,0%)	1805 (60,9%)	<,0001
Синдром срыгивания	584 (50,3%)	511 (28,4%)	1095 (37%)	<,0001
Аллергия к БКМ (гастроинтестинальная форма)	174 (15,0%)	151 (8,4%)	325 (11%)	<,0001
Холестолитиаз	49 (4,2%)	42 (2,3%)	91 (3,07%)	0,0044
ВПП ЖКТ	7 (0,2%)	19 (0,6%)	26 (0,9%)	0,0287

Среди характерных клинических признаков следует отметить: колики, срыгивания умеренной и высокой интенсивности, диарея, запор, метеоризм. На фоне данной симптоматики часто беспокойство ребенка, отказ от еды и связанного с этим нарушение нутритивного статуса с низкой прибавкой массы тела.

Среди указанных симптомов наиболее частыми являются колики, связанные с незрелостью нервно-мышечного аппарата и ферментативной системы кишечника со склонностью к повышенному газообразованию. В результате этого усиливается давление на стенку кишки и возникает мышечный спазм.

Причиной дискомфорта и вздутия живота также могут являться нарушение процесса вскармливания, а также диеты кормящей матери. Некоторые продукты, особенно с высоким содержанием углеводов, могут способствовать чрезмерному брожению в кишечнике.

По нашим данным, у 23 (65,2%) детей, рожденных с ОНМТ (n=1014, 56% и ЭНМТ (n=916, 34,8%), наблюдается данное состояние в первые месяцы жизни.

Синдром срыгивания также отмечался у обследованных детей в 37,0% (n=1095). Поскольку непостоянные младенческие регургитации – физиологический процесс, характерный для становления пищеварительной функции здоровых новорожденных, нами принимались во внимание срыгивания, имеющие умеренную и высокую интенсивность согласно шкале Ванденплас [87, 234]. Так, более 5 срыгиваний в сутки объемом до  $\frac{1}{2}$  количества смеси, введенной за одно кормление, но не чаще чем в половине кормлений (3 балла) имели 547 (50,0%) детей. Срыгивания небольшого объема в течение 30 минут и более после каждого кормления (4 балла) были зафиксированы у 328 (30%) детей. Регургитации от половины до полного объема смеси менее, чем в половине кормлений (5 баллов) отмечены у 219 (20%) детей. Наиболее частой причиной этого является незрелость и временная (проходящая) гипотония гладкой мускулатуры кардиального отдела в сочетании с гипертонусом антрального отдела желудка – гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы. Чаще всего это возникает у недоношенных детей, питавшихся длительное время (не менее 3 недель) через зонд (n=876, 80,0%). Также среди возможных причин срыгиваний может быть аэрофагия. Массы при срыгиваниях выглядят обильными за счет связывания их с воздухом и обычно никак не изменяют самочувствия малыша.

Другим важным клиническим признаком является нарушение частоты и характера стула. Изменение качества и цвета стула обусловлено нарушением формирования микробиоценоза, поздним становлением ферментов кишечника у недоношенного ребенка, затруднением переваривания жиров или углеводов, нарушением моторики ЖКТ. Самой частой проблемой недоношенного ребенка является временное отсутствие стула или задержка его эвакуации. При отсутствии стула в течение нескольких дней ребенок безрезультатно тужится. Когда же происходит дефекация, стул в целом не изменен по консистенции, что не позволяет назвать это запором в общепринятом смысле слова.

По нашим данным, у 61% (n=1806) детей в первые месяцы жизни наблюдается нарушение дефекации, в большей степени в виде задержки стула (n=1235, 68,4%), более выраженные у детей с ЭНМТ при рождении.

Отдельное внимание следует уделить также верифицированной непереносимости белка коровьего молока (БКМ), которая отмечалась у 325 (11,1%) недоношенных детей, среди которых преобладали дети с ЭНМТ (n=174, 15%); с ОНМТ – 151 (8,3%).

Непереносимость БКМ чаще всего проявлялась в виде срыгиваний, колик и аллергического энтероколита, который у недоношенных детей обычно расценивают как рецидивирующий некротический энтероколит (НЭК), что связано со схожестью клинических проявлений этих состояний. Чрезвычайно важна своевременная дифференциальная диагностика с целью определения тактики ведения. Основными клиническими проявлениями аллергического энтероколита характеризовались вздутием живота, срыгиванием, слизью и кровью в стуле, беспокойством. Подобные проявления не являются специфическими и сходны с симптомами НЭК. Для гастроинтестинальной формы пищевой аллергии, индуцированной БКМ, характерно предшествующее энтеральное питание (смеси на основе коровьего молока, обогатители грудного молока) и возникновение симптомов от его начала (чаще на 16–25 сутки).

Лабораторная диагностика аллергии к БКМ основывалась на увеличении содержания слизи и лейкоцитов в кале, положительной реакции на белок и скрытую кровь, эозинофилии в крови, которая, тем не менее не является специфичным критерием. У недоношенных детей обычно не обнаруживается повышения специфического IgE.

Немаловажным фактором, способствующим развитию АБКМ у недоношенных младенцев, является ферментативная несостоятельность, а также предшествовавшая практически во всех случаях антибактериальная терапия.

По нашей оценке, у 325 (11,1%) детей имеющиеся жалобы (беспокойство, срыгивания, слизь в кале, прожилки крови по слизи в кале) были расценены как проявления пищевой аллергии, при этом гестационный срок и масса тела к

моменту рождения не оказывали существенного влияния на частоту выявления данной патологии.

В структуре патологий гепатобилиарного тракта у 3% детей от общего числа пациентов, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, выявлялось бессимптомное камненосительство в первые месяцы жизни, которое встречалось практически в 2 раза чаще у детей, родившихся с ЭНМТ (4,2% и 2,3% соответственно). Целесообразно отметить, что данные показатели в два раза превышают частоту встречаемости холецистолитиаза у доношенных детей, которая по данным отечественных авторов составляет 1% – 1,3% у детей РФ в структуре заболеваний органов ЖКТ [21].

Среди основных факторов данного феномена логично отметить длительную антибактериальную терапию у указанной группы детей, зачастую применявшуюся в различных комбинациях. В сочетании с незрелостью ферментных систем печени, усиленной распадом гемоглобина, вегетовисцеральными нарушениями и, вследствие этого, гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей, это может приводить к выпадению солей билирубина в полости желчного пузыря с формированием билиарного сладжа с последующим камнеобразованием.

#### ***Клинический случай ребенка с холелитиазом***

*Мальчик, от матери 40 лет, от первой беременности, протекавшей на фоне угроз прерывания, артериальной гипертензии. Роды на сроке 31 неделе, оперативные, с весом 1300 г, длина тела 38 см. В связи с наличием синдрома дыхательных расстройств находился в ОРИТН, получал ИВЛ 3 суток.*

*Получал инфузионную, гемостатическую и антибактериальную церебропротективную терапию.*

*В первые сутки жизни была отмечена гипербилирубинемия до 210 мкмоль/л, по поводу чего была начата фототерапия. В возрасте 7 суток жизни переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных. Начиная с 14 суток жизни у ребенка присутствует стремительное падение уровня гемоглобина до 74 г/л при нормальных значениях цветового показателя (0,92), а*

также выраженный ретикулоцитоз 91–119 пром. При нарастании уровня общего билирубина до 291 мкмоль/л при сохраненном депо насыщения железа (таблица 3.29). Уровень ферритина и железосвязывающей способности оставался в норме. По данным УЗИ брюшной полости выявлены множественные кальцинаты в паренхиме печени в возрасте 10 суток жизни. Позднее двукратно при УЗИ органов брюшной полости были выявлены признаки с-ма «сгущения желчи» – гиперэхогенное содержимое в просвете желчного пузыря без акустической тени. При последующих УЗИ патологических изменений со стороны желчного пузыря выявлено не было.

В отделение проводилась антианемическая терапия полимальтозатом железа, дозировка динамически повышалась с 2,5 до 7,5 мг/кг/сут в связи с отсутствием эффекта от проводимой антианемической терапии:

Таблица 3.29 – Динамика показателей клинической крови

Дата	Эритроциты	Гемоглобин	Ретикулоциты
16.04	3,55	120	91
19.04	2,65	92	95
29.04	2,37	75	–
14.05	2,42	74	119
21.05	2,49	76	65
06.06	2,84	77	65

Ребенок был выписан домой с рекомендацией по приему полимальтозата железа из расчета 7,5 мг/кг/сут; ретинола ацетат масляный раствор 5000 МЕ/сут.

Через 1,5 месяца в возрасте 3,5 месяцев консультирован гематологом, выставлен диагноз: анемия недоношенных. Рекомендовано продолжить лечение препаратами железа в тех же дозировках.

Далее ребенок наблюдался амбулаторно по месту жительства.

В возрасте 5 месяцев обратился в ЦВЛ ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ». На момент осмотра у ребенка присутствовала анемия недоношенных легкой степени, нормохромная, микроцитарная, гиперрегенераторная анемия, легкой степени (Hb 103 г/л, эритроциты –  $3,1 \times 10^{12}$ ; ретикулоциты – 32 пром).



*Отменены витамины группы А и Е. Ферротерапия продолжена. Рекомендовано дальнейшее дообследование: УЗИ органов брюшной полости, б/х анализ крови, определение уровня железа, витамина Д, гормонального профиля.*

*По результатам УЗИ выявлен в полости желчного пузыря выявлен конкремент размером 7×3×6 мм, спленомегалия. Семейный анамнез по ЖКБ неотягощен.*

*По данным обследования непрямая гипербилирубинемия до 40 мкмоль/л, нормальный уровень железа в сыворотке крови 14,4 мкмоль/л, уровни гормонов и витамина Д в пределах возрастных норм. После чего ребенок был направлен к гастроэнтерологу. На основании клинического осмотра, данных инструментального и лабораторного обследования была заподозрена анемия Минковского-Шоффара(?), с-м Жильбера.*

*Ребенок повторно был направлен к гематологу. После чего, по результатам генетического анализа крови оба диагноза были подтверждены.*

*Гастроэнтерологом было назначено лечение: урсодезоксихолевая кислота (урсофальк суспензия) – по 3,5 мл х 1 раз в день – на ночь – 3 мес.; мальтофер 10 кап. × 2 р/д – 3 мес.; вит. Е 10% – 3 капли ежедневно 3 месяцев; вит. Д3 – 3 кап.*

*В возрасте 1 год 6 месяцев по анализу крови анемия купирована, Hb – 123 г/л, эритроциты – 4,81, ЦП – 0,77. Ребенок продолжает получать фолиевую кислоту 1 мг/сут, динамически обследуется педиатром, гастроэнтерологом, гематологом, врачом ультразвуковой диагностики.*

*В возрасте 2 лет 6 месяцев по данным УЗИ в просвете желчного пузыря были выявлены два конкремента размерами 9×8×7 мм и 2,5×3×3 мм; спленомегалия.*

*В возрасте 3 лет на момент осмотра активные жалобы отсутствуют. По данным УЗИ органов брюшной полости в просвете желчного пузыря сохраняются конкременты размером 8×5×7 мм и более мелкий конкремент размером 4×3×3,5 мм; спленомегалия.*

*Вышеописанный клинический случай демонстрирует важность комплексного мультидисциплинарного подхода. При ведении глубоко*

недоношенных детей с диагнозом «желчекаменная болезнь» важно иметь настороженность относительно и других заболеваний, в том числе и наследственных форм.

Таким образом, среди патологических процессов органов желудочно-кишечного тракта у недоношенных новорожденных преобладают функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта – 2403 (81%). Вместе с тем, несмотря на низкую встречаемость, важное значение в плане прогноза и выживаемости принадлежит некротизирующему энтероколиту – 207 (7%) и врожденным порокам развития желудочно-кишечного тракта – 7 (5,8%).

Несмотря на то, что большая часть выявленных нарушений в работе органов пищеварения у недоношенных детей на первом году жизни носит функциональный характер, тем не менее они имеют склонность к дальнейшему прогрессированию при отсутствии своевременной диагностики и коррекции.

Вместе с тем в 10% случаев заболевания ЖКТ имели хронический характер и нуждались в длительной медикаментозной терапии, а в редких случаях и хирургическом вмешательстве. Перфорации желудка и кишечника на фоне некротического энтероколита у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела способствуют генерализации инфекционного процесса.

Все вышеописанное подтверждает важность и актуальность целенаправленного динамического мониторинга функции ЖКТ у недоношенных детей с проведением комплексных лечебно-профилактических мероприятий.

### **3.2.5 Заболевания органов мочевой системы**

Как уже было отмечено, у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, наряду с другими органами и системами имеет место выраженная морфофункциональная незрелость почечной ткани, что создает предпосылки для последующего формирования и прогрессирования заболеваний органов мочевой системы (ОМС).

Проведенный нами показал, что в структуре всей заболеваемости у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, на долю заболеваний органов мочевой системы в периоде раннего детства приходится 17%.

Одновременно был выявлен высокий уровень поражения органов мочевой системы у недоношенных детей (группа I) по сравнению с доношенными (группа II) (таблица 3.30) в неонатальном периоде.

Таблица 3.30 – Патология органов мочевой системы в структуре общей заболеваемости у новорожденных

Заболевание	Группа I недоношенные дети (n=2961)	Группа II доношенные дети (n=3000)	Точный тест Фишера P-value
Инфекция ОМС	621 (21,0%)	420 (14,0%)	<,0001
ОПП	504 (17,0%)	72 (2,4%)	<,0001
Врожденные пороки развития ОМС	119 (4,0%)	126 (4,2%)	0,7445
Всего пациентов*	1244 → 1107 (37,4%)	618 → 498 (16,6%)	<,0001
Примечание – * У некоторых пациентов имелось несколько патологий (у 1107 детей было выявлено 1244 заболеваний ОМС); ОПП – острое повреждение почек.			

Как видно из таблицы, в обеих группах преобладала инфекция мочевой системы, которая встречалась в группе I чаще, чем в группе II – 21% и 14% соответственно. В группе недоношенных детей острое повреждение почек встречалось в 7 раз чаще чем в группе доношенных детей (17% и 2,4%). Врожденные пороки развития органов мочевой системы встречались в обеих группах практически одинаково: группа I – 4% и группа II – 4,2%.

Среди пороков, выявленных в группе недоношенных детей, чаще всего встречались пороки, связанные с аномалией мочеточников: у 41 был диагностирован мегауретер, у 32 – гидронефротическая трансформация почки, у 25 детей были выявлены аномалии, связанные с взаимоотношением почек, среди которых чаще встречались аномалии сращения почек нижними полюсами – «подковообразная почка» – 24 ребенка, у 1 ребенка была диагностирована L-

образная почка. У 17 детей были выявлены аномалии положения: в 11 случаев гомолатеральная подвздошная или тазовая дистопия и в 6 случаях гетеролатеральная дистопия. У 2 детей был диагностирован мультикистоз и у 2 агенезия почки.

В группе доношенных детей структура ВПР органов мочевой системы была схожа с основной группой: гидронефротическая трансформация была диагностирована у 36 детей, мегауретер – у 35 детей, у 22 детей имела место гомолатеральная дистопия, у 14 – гетеролатеральная, у 13 детей были выявлены корковые кистозные дегенерации (у 8 – солитарные/парапельвикальные кисты, у 4 мультикистоз, у 1 ребенка поликистоз) у 5 детей – агенезия одной из почек, у 1 ребенка была выявлена дополнительная почка.

Для выявления особенностей клинического течения при поражении органов мочевой системы у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, нами был проведен прицельный анализ данной патологии в подгруппе Ie (n=756), в которой в том числе были оценены частота и структура заболеваний ОМС в неонатальном периоде (таблица 3.31).

Таблица 3.31 – Частота и структура заболеваний ОМС у детей подгруппы Ie в неонатальном периоде

Патология ОМС	Подгруппа Ie (n=756)	
	n	%
Инфекция органов мочевой системы	212	28%
Острое повреждение почек	158	21%
Анатомические аномалии развития почек и органов мочевого выделения	38	5%
Расширение ЧЛС	204	27%
Нарушение дифференцировки почечной структуры	9	1,2%

Как видно из таблицы, наибольшую частоту составили инфекции ОМС, которые встречались у 28% детей. Кроме того, в структуре преобладало острое повреждение почек – 21% детей.

С меньшей частотой встречались анатомические аномалии (5%): подвздошная дистопия почек, тазовая дистопия почки, агенезия почки, подковообразная почка, уретерогидронефроз, гидронефроз.

Следует также отметить, что помимо анатомических аномалий у 9 (1,2%) детей отмечались признаки структурного дизэмбриогенеза в виде кистозной дисплазии (у 7 детей в виде солитарных кист и у 2 детей был диагностирован мультикистоз почки).

При этом целесообразно отметить, что при рождении у 204 (27%) детей по данным УЗИ отмечалось расширение лоханки и/или чашечек, из которых у 169 (83%) пиелоктазия и/или пиелокаликоектазия была односторонняя, а у 35 (17%) – двусторонняя. Важно отметить, что большая часть детей (n=152, 74,5%) с расширением лоханок/ЧЛС были рождены с ЭНМТ.

У большинства пациентов в процессе наблюдения на первом и втором этапах выхаживания отрицательной динамики в размерах лоханок не отмечалось (56%), у части детей отмечалось уменьшение размеров лоханок – 38%. С учетом изложенного указанные признаки были расценены нами как проявления незрелости почек. У 6% детей переднезадний размер лоханок превышал 7,5 мм и впоследствии отмечалось нарастание размеров ЧЛС, что было трактовано как гидронефротическая трансформация.

У 8% детей в последующем, в первые месяцы жизни, сформировался интерстициальный нефрит.

Как уже было отмечено выше, в структуре заболеваний ОМС у наблюдаемых детей, как и в целом в популяции, ведущее место занимает инфекция мочевой системы (ИМС), которая составила 28% (n=212). При этом следует отметить ее значительно более выраженную частоту среди детей, родившихся с ЭНМТ (n=325) – 45% (n=149) по сравнению с детьми, родившимися с ОНМТ (n=431) – 14,6% (n=63).

У детей подгруппы Ie, родившихся с ОНМТ, отмечалось более раннее начало ИМС (в среднем в возрасте 15+/- 2 суток жизни), в то время как у детей,

родившихся с ЭНМТ, начало ИМС было отмечено в более поздние сроки в возрасте 26+/-2 сутки жизни.

Верификация диагноза проводилась на основании комплексной оценки клинической картины, а также результатов лабораторных исследований: посева мочи, общего и количественного анализа мочи, общего анализа крови и ультразвукового исследования органов мочевой системы.

Клиническое течение инфекции мочевой системы усугублялось неблагоприятным преморбидным фоном, что способствовало увеличению продолжительности пребывания в стационаре на первом этапе выхаживания в отделении реанимации. Дополнительным значимым неблагоприятным фактором обуславливающим и усугубляющим течение инфекции мочевой системы является длительность нахождения на ИВЛ.

Говоря об особенностях клинической картины ИМС у недоношенных детей обращают на себя внимание более разнообразные клинические «маски»: симптомы интоксикации (79%), срыгивания (62%), вялость (30%), диспепсические явления (77%), реже встречались тахипноэ (28%) и повышение температуры тела  $> 38^{\circ}$  (16%).

Среди лабораторных показателей у недоношенных детей с ИМС обращало на себя внимание снижение тромбоцитов  $< 100000$  в мкл. Остальные показатели не отличались от стандартных показателей у новорожденных, переносящих ИМС, в крови отмечалось: лейкоцитоз  $16,1 \times 10^3$ , увеличение СРБ 5,1 мг/дл. В общем анализе мочи только у 19% отмечалось повышение лейкоцитов, что может быть связано с незрелым иммунным ответом, отсутствием реакции эндотелиальных клеток на инфекцию и только у 11% был положительный нитритный тест (бактериурия), что может объясняться низким содержанием нитрата (который восстанавливается бактериями до нитрита) в питании глубоко недоношенных детей. В этой связи верификация этиологического фактора в результате посева мочи является ведущим не только в диагностике ИМС у недоношенных детей, но и в выборе антибактериальной терапии.

Согласно пересмотру диагностических критериев ИМС у младенцев 2–24 месяцев жизни при постановке диагноза рекомендовано ориентироваться на следующие показатели: лейкоцитурия (пиурия), бактериурия  $> 10000$  КОЕ/мл, фебрильная лихорадка (или клиническая картина ИМС) [23], т.е. на более низкое количество бактериурии ранее считался диагностически значимым показатель бактериурии  $> 50000$  КОЕ/мл.

Результаты микробиологического анализа мочи у детей подгруппы Ie представлены на рисунке 3.2.

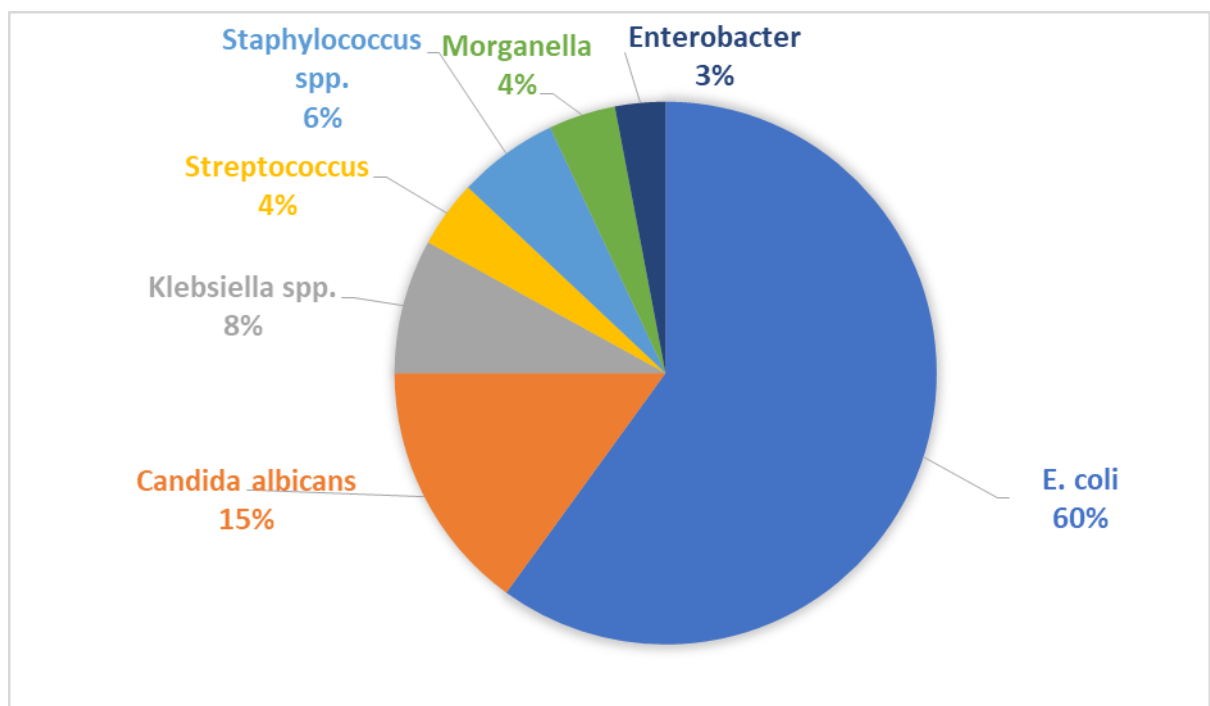


Рисунок 3.2 – Результаты посевов мочи в подгруппе Ie

В структуре возбудителей ИМС преобладали *E. coli* 60%, *Candida albicans* 15%, *Klebsiella* spp. 8%, *Streptococcus* 4%, *Staphylococcus* spp. 6%, *Morganella* 4%, *Enterobacter* 3%.

Эхографическая картина органов мочевой системы у недоношенных детей с ИМС (n=212) характеризовалась преимущественно (у 89%), уплотнением/отеком стенок лоханок или ЧЛС. Вместе с тем следует иметь в виду, что у недоношенных детей с выраженной морфофункциональной незрелостью и тяжелым общим клиническим состоянием диффузные изменения стенок ЧЛС нередко встречаются

и без ИМС, и, вероятно, носят реактивный характер. Среди других выявленных нами эхографических признаков при ИМС у недоношенных детей отмечались увеличение размеров почек относительно предыдущих исследований – в 7% случаев, умеренная пиелоектазия/каликоектазия (незафиксированных при предыдущих исследованиях или нарастание размеров на фоне ИМС) – у 11%, взвесь/осадок в просвете мочевого пузыря – 16%.

Как было отмечено ранее, у недоношенных детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ отмечается высокая частота ОПП (n=158, 21%). Указанные дети составили основную группу при детальной оценке острого повреждения почек в неонатальном периоде («ОПП+»). В группу сравнения вошли – 598 детей (79%) («ОПП-»), не имевших признаков острого повреждения почек. В свою очередь, основная группа («ОПП+») была подразделена на три подгруппы в зависимости от стадии заболевания (по KDIGO) [134]. Всем новорожденным, находящимся в ОРИТН, ежедневно измеряли уровень креатинина до нормализации показателей и полного прекращения парентерального питания и суточный объем диуреза. Также отмечался постнатальный возраст на момент самого раннего эпизода ОПП.

Для оценки выделительной функции почек использовались рутинные показатели (мочевина и креатинин сыворотки крови) (таблица 3.32).

При этом уровень мочевины не отличался у детей с ОНМТ и ЭНМТ, учитывая то, что он зависит не только от выделительной функции почек, но и от механизмов концентрирования и разведения мочи.

Таблица 3.32 – Показатели мочевины, креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации у детей с ОНМТ и ЭНМТ

Показатель	ОНМТ, n=87	ЭНМТ, n=71	T-критерий Стьюдента, P-value
Мочевина, ммоль/л	7,38±2,36	7,60±1,93	0,5201
Креатинин, мкмоль/л	117,80±31,30	145,20±29,00	<,0001
СКФ, мл/мин/м <sup>2</sup>	10,70±3,61	7,62±1,54	<,0001
Темп диуреза, мл/кг/час	3,80±0,77	4,32±0,86	<,0001



При оценке почечных функций установлено, что средние уровни креатинина при рождении у детей с ОНМТ и ЭНМТ составляют  $117,8 \pm 31,3$  и  $145,2 \pm 29,0$  соответственно, что значительно превышает нормативные значения для данного гестационного возраста (таблица 3.33). Это свидетельствует о наличии нарушений выделительной функции почек у исследуемых детей. Показатели СКФ в группе детей с ЭНМТ были достоверно ниже  $10,7 \pm 3,61$  и  $7,62 \pm 1,54$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Это связано как с незрелостью выделительной функции почек, так и с тяжестью повреждения почек. Вместе с тем темп диуреза не отличался в сравниваемых группах, что очень важно учитывать при оценке состояния недоношенного ребенка и составлении программы инфузионной терапии.

Таким образом, при комплексной оценке состояния детей с «ОПП+» родившихся, с ОНМТ и ЭНМТ, не отмечено существенных различий в результатах основных лабораторных показателей, в том числе характера нарушения функционального состояния почек. Клинический статус в обеих группах, повлекший за собой ОПП, характеризовался сочетанными респираторными нарушениями, нарушениями гемодинамики, метаболизма, поражением ЦНС.

Из 158 детей основной группы большая часть ( $n=120$ , 77%) приходилось на 1 стадию ОПП; 2 и 3 стадии ОПП были диагностированы у 30 (19%) детей и 8 (5%) детей соответственно.

Сравнение полученных результатов показало статистическую значимость повышения креатинина сыворотки крови у детей со 2 и 3 стадией ОПП на 3–5 сутки жизни, в то время как у детей с 1 стадией «ОПП+» и у детей с «ОПП-» различий не оказалось. Темп диуреза был приблизительно одинаковым у пациентов основной группы с 1 и 2 стадиями «ОПП+» и в группе «ОПП-» –  $3,78 \pm 0,82$ ;  $3,65 \pm 0,65$  и  $3,8 \pm 0,76$  мл/кг/ч ( $p > 0,05$ ) соответственно. Это указывает на неолигурический вариант течения заболевания на ранних стадиях.

Расчет СКФ (по Шварцу) показал отсутствие значительных различий при сравнении показателей у пациентов с ОПП I стадии и группы сравнения (ОПП «-») –  $(9,7 \pm 0,92$  и  $12 \pm 2,5$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$  соответственно).

Таблица 3.33 – Показатели уровня креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации и темпа диуреза у недоношенных детей при различных стадиях ОПП

Группа		Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	Темп диуреза, мл/ мин
ОПП «+», n=158	1-я стадия, n=120	101,24±13,51	9,70±0,92	3,78±0,82
	2-я стадия, n=30	138,56±23,21	6,20±0,86	3,65±0,65
	3-я стадия, n=8	157,88±25,93	3,10±0,30	2,10±0,54
	ВСЕГО, n=158	111,19±16,47	8,70±0,89	3,67±0,78
ОПП «-», n=598		98,31±15,46	12,00±2,50	3,80±0,76
Попарные сравнения групп				
1 ст. vs 2 ст.		<,0001	<,0001	0,3583
1 ст. vs 3 ст.		0,0004	<,0001	<,0001
2 ст. vs 3 ст.		0,0842	<,0001	<,0001
1 ст. vs ОПП «-»		0,0358	<,0001	0,8054
ОПП «+» vs ОПП «-»		<,0001	<,0001	0,063

Как видно из представленных в таблице данных, ранние стадии ОПП у недоношенных протекали без существенных отклонений уровня креатина, а также без снижения диуреза и СКФ. Данное обстоятельство, демонстрирует сложность диагностики ОПП на ранних стадиях и определяет необходимость пристального наблюдения за недоношенным ребенком с мониторингом функционального состояния почек в ближайшем и отдаленном катамнезе с целью предупреждения клинической манифестации заболевания в отдаленном периоде.

Острое повреждение почек на ранних стадиях подтверждалось эхографическими изменениями при проведении УЗИ ОМС с доплерометрией сосудов почек, которое выполнялось всем детям, включенным в исследование, в

первые сутки нахождения в ОРИТН, а также в динамике. В частности, отмечались изменения эхогенности паренхимы почек, размеров и гемодинамических показателей ( $\uparrow IR$ ,  $\uparrow PI$ ).

При динамическом ультразвуковом наблюдении в 26% (n=41) случаев, перенесших ОПП, на 5–15 сутки отмечались мелкие кисты диаметром 1–3 мм в области кортикального слоя. Изменения в большинстве случаев (84%) имели двусторонний характер, которые в процессе дальнейшего наблюдения постепенно редуцировались и к  $3 \pm 2$  месяцам жизни не определялись при проведении УЗИ почек у 98% детей (рисунок 3.3).

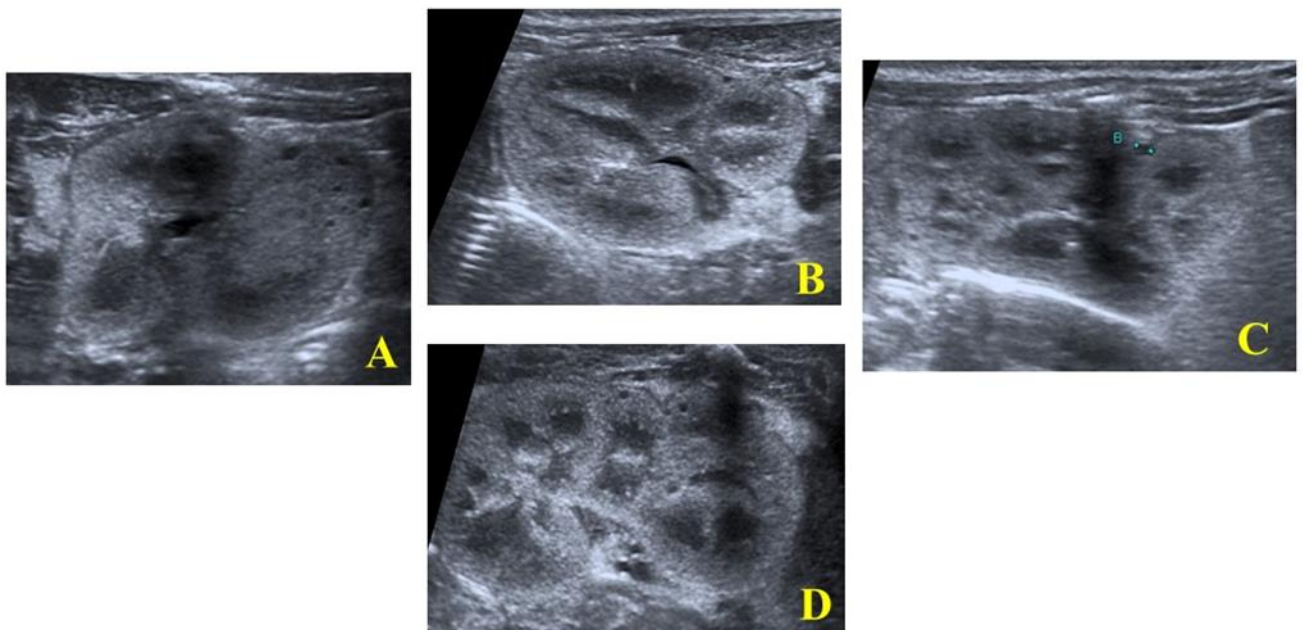


Рисунок 3.3 – Эхограммы почек недоношенных детей в возрасте от 15 до 30 суток жизни подгруппы «ОПП+»; В-режим. В области кортикального слоя почек – мелкие анэхогенные образования

Данные клинических наблюдений коррелируют с результатами аутопсий и результатами гистологических исследований. Так, у 17% (n=53) умерших недоношенных детей (подгруппа IIIa), помимо множественных изменений почечной ткани, были выявлены единичные мелкие канальцевые кисты, выстланные уплощенным кубическим эпителием (рисунок 3.4).

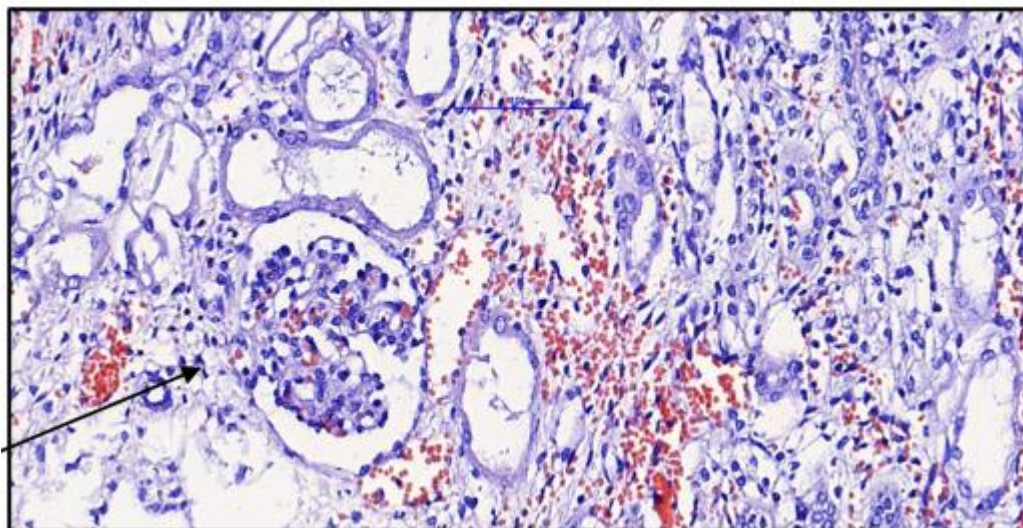


Рисунок 3.4 – Ребенок С., роды на 24–25 неделе гестации, постконцептуальный возраст 27–28 недель. Канальцы, выстланные уплощенным кубическим эпителием, кровоизлияния в интерстиции. Окраска гематоксилином и эозином.

Ув. 200

Вместе с тем обнаруженные изменения недостаточно специфичны и не всегда позволяют однозначно трактовать наличие кистозной дисплазии почек. Однако, чем более незрелым является ребенок, тем более неопределенным будет и прогноз в плане нормальной дифференцировки почечной ткани с учетом высокой вероятности формирования склеротических изменений в паренхиме.

При переходе на амбулаторный этап наблюдения в ЦВЛ (в среднем в возрасте  $3 \pm 1,5$  мес.) и в динамике (в скорректированном возрасте 12, 24 и 36 месяцев), а также при наличии клинических показаний для оценки структурных и гемодинамических показателей почек всем детям исходно проводилось ультразвуковое исследование органов мочевой системы. Помимо этого, в те же возрастные периоды у них оценивали функциональное состояние почек по результатам биохимического анализа крови (с учетом показателей общего белка, креатинина, мочевины, СКФ) и анализов мочи.

У 2% детей с выраженными кистозными изменениями, диагностированными на стационарном этапе выхаживания в скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев жизни, как было отмечено выше, отмечались выраженные

диффузные изменения паренхимы почек в виде множественных мелких гиперэхогенных включений. При этом существует вероятность, что отсутствие изменений паренхимы почки у остальных детей, у которых ранее были диагностированы кистозные изменения, может быть связано с техническими ограничениями метода УЗ-исследования в распознавании фиброза. Безусловно, это требует дальнейшего пристального медицинского наблюдения и повышения настороженности педиатра и детского нефролога в плане клинической манифестации почечной патологии у недоношенного ребенка.

По результатам лабораторной диагностики у 28% (n=141) перенесших ОПП в постнеонатальном периоде отмечались признаки инфекции мочевой системы, в том числе в 9% случаев асимптоматической бактериурии, у 32% (n=161) отмечались признаки нефрокальциноза и интерстициальное поражение почек. У 9% (n=46) детей, перенесших ОПП в постнеонатальном периоде, было выявлено расширение ЧЛС, у 7% (n=36) до 12 месяцев скорректированного возраста был диагностирован пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), у 3,2% (n=16) – гидронефротическая трансформация почек.

Отдельного внимания у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, заслуживает симптом гиперэхогенных пирамид, который при проведении УЗИ был диагностирован у 113 (15%) недоношенных детей (подгруппа I<sub>h</sub>) за период первых двух этапов выхаживания. Вместе с тем у доношенных детей (II группа) данные изменения были выявлены почти в 2 раза чаще 23%.

В подгруппе I<sub>h</sub> 74% данные изменения носили двусторонний характер, в 26% случаев отмечались с одной стороны. При этом у 15 детей (2%) уже на втором этапе выхаживания отмечались конкременты почек. Эти дети продолжали наблюдаться в постнеонатальном периоде в амбулаторных условиях (рисунок 3.5).

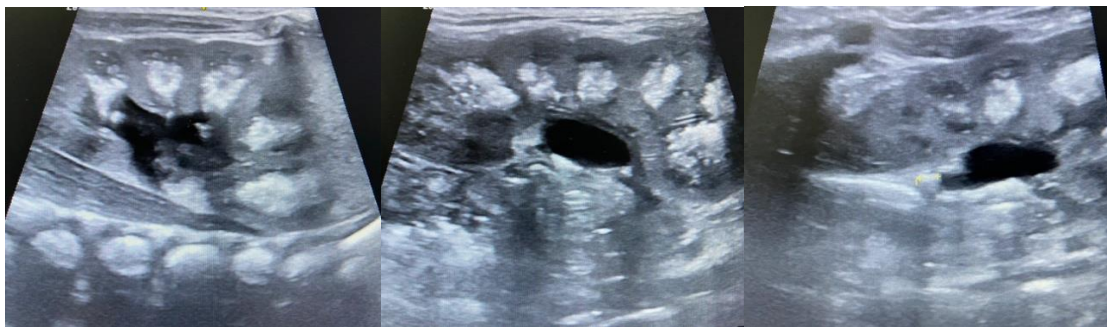


Рисунок 3.5 – Ребенок в возрасте 6 месяцев. Родился со сроком гестации 28 недель, с массой тела 790 г. На эхограммах почек – с-м гиперэхогенных пирамид, у входа в мочеточник определяется конкремент.

У доношенных новорожденных с-м гиперэхогенных пирамид на первых месяцах жизни чаще всего обусловлен таким пограничным состоянием, как «мочекислый диатез» почек, за счет отложения мочевой кислоты в просвете собирательных трубочек и в папиллярных протоках. По данным нашего анализа, с-м гиперэхогенных пирамид в группе доношенных детей (III группа) во всех выявленных случаях ( $n=690$ , 23%) был диагностирован в возрасте первых 3–10 суток жизни по результатам УЗИ.

Что касается глубоко недоношенных детей, то в силу анатомо-физиологических особенностей и выраженной морфофункциональной незрелости проявление мочекислового диатеза как пограничного состояния является исключительной редкостью, а характерный при этом симптом гиперэхогенных пирамид может служить признаком структурного дизэмбриогенеза почечной ткани в сочетании с повышенной медикаментозной нагрузкой в неонатальном периоде [56].

Для более детальной оценки мы разделили подгруппу *Ie* на две: недоношенные дети с выявленным симптомом гиперэхогенных пирамид *Ip*,  $n=133$  «СПП+» и подгруппа *Ir*,  $n=643$ , в которую отнесли детей без симптома гиперэхогенных пирамид – «СПП-». У большинства недоношенных детей с-м гиперэхогенным пирамид был выявлен к концу 1 месяца жизни –  $25\pm 6$  дней.

Анализируя возможные факторы риска данного эхографического признака, мы оценивали: перинатальный анамнез, преморбидный фон, характер

вскармливания, а также продолжительность ИВЛ и поддерживающей кислородной терапии (таблица 3.34).

Было обнаружено, что потребность в ИВЛ у подгруппы «СПГ+» составила 100%, в то время как в подгруппе «СПГ-» потребность в ИВЛ была ниже и составила 71%. При этом длительность ИВЛ (медианная) также значительно различалась между двумя группами: 9,7 дней у детей «СПГ+» и 2,8 дней у детей «СПГ-». При этом 40 (36%) недоношенным с признаками с-ма гиперэхогенных пирамид потребовалась ревентиляция, дважды или более раз по сравнению с 7 (5%) младенцами из подгруппы «СПГ-». Медианная продолжительность кислородной зависимости у детей подгруппы Ір была больше почти в 4 раза по сравнению детьми подгруппы Іг.

Таблица 3.34 – Зависимость кислородной поддержки и нефрокальциноза у детей

Показатель	Подгруппа Ір СПГ+ (n=133)	Подгруппа Іг СПГ- (n=643)	P-value
ИВЛ	133 (100,0%)	457 (71,1%)	<,0001
Медианная продолжительность ИВЛ	9,7	3	<,0001
Ревентиляция (2 или более эпизодов)	48 (36,1%)	32 (5,0%)	<,0001
Медианная продолжительность кислородотерапии	46	12,5	<,0001

При анализе других факторов риска формирования с-ма гиперэхогенных пирамид в неонатальном периоде была отмечена более высокая медикаментозная нагрузка в подгруппе «СПГ+» (таблица 3.35).

Таблица 3.35 – Факторы риска при с-ме гиперэхогенных пирамид у недоношенных детей

Показатель	Подгруппа Ір СПГ+ (n=133)	Подгруппа Іг СПГ- (n=643)	P-value
Медианная масса тела при рождении, г	894	1325	

Продолжение таблицы 3.35

Медианный гестационный возраст	28	31	
Респираторные заболевания (пневмония, БЛД)	118 (88,7%)	244 (37,9%)	<,0001
Медикаментозная нагрузка, в т.ч.:			
дексаметазон	47 (35,3%)	45 (7,0%)	<,0001
сурфактант	125 (94,0%)	315 (49,0%)	<,0001
фуросемид	77 (57,9%)	142 (22,1%)	<,0001
антибактериальные препараты	95 (71,4%)	116 (18,0%)	<,0001

Как видно из представленных данных, потенциальными факторами риска могут являться низкая масса тела, ранний гестационный возраст, который у детей из подгруппы «СГП+» был значительно меньше (28 недель), чем в подгруппе «СГП-» (31 неделя). Помимо этого, обращает на себя внимание высокая частота респираторной патологии, которая у детей с с-м гиперэхогенных пирамид была практически в 3 раза выше (89% и 38% соответственно).

Курсы стероидных противовоспалительных препаратов получали 35% детей подгруппы «СГП+» и всего лишь 7% «СГП-». Помимо этого, в подгруппе Ip отмечалось большее количество детей, получавших курсы фуросемида 58% и 22% и антибактериальных препаратов 71% и 18% соответственно. То есть медикаментозная нагрузка в подгруппе детей с «СГП+» по различным группам препаратов превышает от 2 до 5 раз. Следует отметить также более длительные курсы антибактериальной терапии у детей с «СГП+», средняя продолжительность которой составила 22 дня по сравнению с 5 днями у детей с «СГП-».

Установлено также двукратное преобладание частоты применения сурфактанта в подгруппе «СГП+» (94% и 49% соответственно), что косвенно могло иметь влияние на формирование данного синдрома.

Среди других потенциальных факторов риска можно выделить характер вскармливания. Так, в группе детей с «СГП+» у 92% детей имело место искусственное вскармливание и 8% детей находились на смешанном, в группе же детей «СГП-» 34% детей получали грудное молоко, 47% находились на смешанном вскармливании и лишь 19% детей находились на искусственном вскармливании.



Более позднее выявление с-ма гиперэхогенных пирамид по данным УЗИ органов мочевой системы  $25\pm 6$  дней жизни по сравнению с доношенными детьми (II группа), у которых данные изменения были выявлены в течение первых 10 дней жизни может свидетельствовать о изменениях не связанных с транзиторными состояниями новорожденных (мочекислый «диатез»).

В том числе это может объясняться тем, что у недоношенных детей в связи с выраженной незрелостью и заболеваниями бронхолегочной системы уровень цитрата в моче снижается, что может предрасполагать их к возникновению нефрокальциноза, поскольку цитрат является ингибитором кальцификации почек у взрослых и детей.

Указанные факторы, в конечном итоге, могут приводить к выпадению в осадок кристаллов с последующим их агрегированием и камнеобразованием. Этому способствует и низкая СКФ у недоношенных детей в результате которой снижается скорость потока жидкости в канальцах, с последующим образованием кристаллов [81].

Что касается роли антибактериальных препаратов в генезе нефрокальциноза, то основной механизм при этом, вероятно, заключается во вторичном кристаллообразовании в поврежденных канальцевых клетках. Это подтверждается и тем фактом, что у 15 (2%) детей, выписанных со второго этапа выхаживания, были диагностированы конкременты в почках.

Далее в процессе динамического наблюдения за данной группой детей к 12 месяцам скорректированного возраста признаки нефрокальциноза отмечались у 98 (74%) пациентов и проявлялись в виде с-ма гиперэхогенных пирамид по результатам УЗИ. К 36 месяцам скорректированного возраста признаки нефрокальциноза сохранились у 31 (23%) ребенка из указанной группы. В анализах мочи у детей с нефрокальцинозом в постнеонатальном периоде отмечались изменения в виде гиперкальциурии, наряду с оксалатно-кальциевой, фосфатной и уратной кристаллурией. Кроме того, почти у трети детей ( $n=39$ , 29%) отмечались также признаки поражения интерстициальной ткани почек в виде микропротеинурии и микрогематурии. В биохимическом анализе мочи у

подавляющего большинства детей (83%), отмечалось повышение уровня кальция и нарушения процессов ацидо-аммониогенеза.

У 3 (2%) детей с конкрементами почек, выявленными в первые месяцы жизни, данные изменения сохранялись в скорректированном возрасте 12, 24 и 36 месяцев жизни. Помимо этого, к 36 месяцам скорректированного возраста конкременты почек были выявлены еще у 2 детей, и к 3 годам их частота в указанной подгруппе *Ip* составила 6,6%.

Таким образом, в контексте представленных результатов можно судить о достаточно высокой частоте и разнородной структуре заболеваний органов мочевой системы у недоношенных детей в неонатальном периоде, в структуре которых ведущее место занимают ИМС, ОПП. При этом частота указанной патологии имеет тенденцию к постепенному уменьшению в различные сроки периода раннего возраста. Однако у большинства детей, изменения носят стойкий характер и с риском прогрессирования при отсутствии должного наблюдения, мониторинга и лечения. Данному обстоятельству, помимо выраженной незрелости почечной ткани у недоношенных детей, могут способствовать и атипичность клинического течения с недостаточной информативностью на ранних стадиях общепринятых рутинных методов диагностики. Особенно это касается острого повреждения почек на ранних стадиях.

Важно отметить также что с-м гиперэхогенных пирамид, выявляемый по результатам ультразвукового исследования, у недоношенных детей может являться признаком интрамедуллярного нефрокальциноза и требует дальнейшего наблюдения у данного контингента пациентов.

Имеющиеся у недоношенных детей неблагоприятные факторы поражения почек, связанные с незрелостью почечной ткани и перинатальной патологией, усугубляются другими внешними воздействиями, в числе которых значимая роль принадлежит длительной ИВЛ и кислородной зависимости, высокой медикаментозной нагрузке различными группами препаратов, а также искусственному вскармливанию в неонатальном и грудном возрасте.

Указанные особенности определяют актуальность дальнейшего целенаправленного мониторингования состояния органов мочевой системы у недоношенных детей на протяжении всего периода раннего возраста учитывая высокую вероятность клинической манифестации и дальнейшего прогрессирования почечной патологии.

### **3.3 Эхографические особенности в норме и при патологии у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела**

Высокая частота и разнообразная структура заболеваемости у недоношенных детей определяет необходимость применения различных инструментально-диагностических методов исследования. Среди лучевых методов диагностики наиболее часто используемым является ультразвуковое исследование (УЗИ). У данного контингента пациентов особую актуальность приобретает возможность проведения исследования «у постели больного», неинвазивность и, главное, отсутствие лучевой нагрузки. «Чувствительность новорожденных, к облучению намного выше, чем у взрослых» [82]. «Также необходимо помнить об анатомо-физиологических особенностях новорожденных, таких как, близкое расположение органов друг к другу, что может приводить к нежелательному рентгеновскому воздействию на близлежащие органы, тем самым увеличивая риск неблагоприятного воздействия рентгеновского облучения» [238]. «Дети, родившиеся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, представляют особую группу риска, поскольку показания для назначения им рентгенологического обследования возникают гораздо чаще по сравнению с доношенными новорожденными: по данным различных исследований, дети с ЭНМТ за время пребывания в ОРИТН подвергаются значительному количеству рентгеновских процедур – в среднем 32 (1–130), а средняя поглощенная доза ионизирующего излучения при этом составляет 1472 мкГр» [297].

В качестве альтернативы исследований, несущих лучевую нагрузку или требующих седации во время их проведения, все более широкое распространение в рутинной практике получает использование ультразвукового метода исследования [238, 297]. В среднем среди изучаемой нами группы недоношенных детей ( $n=2961$ ) на детей в течение первого года жизни приходилось от 15 до 53 ультразвуковых исследования. Ввиду небольших размеров новорожденных, невыраженного слоя подкожно-жировой клетчатки, открытых родничков и преобладания хрящевой ткани ультразвуковое исследование является высокоэффективным у данного контингента детей.

При этом эхографическая картина различных органов и систем у недоношенных детей имеет значительные отличия от таковой у доношенных, что в первую очередь обусловлено выраженной морфологической незрелостью на момент рождения. Также выше были указаны особенности течения различных заболеваний у данной группы пациентов, что также имеет свое отражение в эхографической картине. Помимо этого, все больше современных работ демонстрируют существенные отличия внеутробного созревания глубоко и экстремально недоношенных детей. Это также определяет структурные особенности их органов и систем.

Однако в настоящий момент в ультразвуковой диагностике отсутствуют как единые нормативные показатели для недоношенных детей, так и периодичность проведения УЗИ приравнивается к таковой у доношенного ребенка. В отечественной и мировой литературе встречаются лишь единичные отрывочные данные о особенностях эхографической картины у недоношенных детей, особенно в сопоставлении с клинической картиной в постнеонатальном периоде [54, 77].

Данное обстоятельство определило одну из задач данной работы – изучить особенности эхографической картины жизненно важных органов и систем у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, при различных патологических состояниях.

Полученные результаты демонстрируют высокую вариабельность эхографической картины различных органов у детей, родившихся с ОНМТ и

ЭНМТ, на протяжении первого года жизни, а также варианты существенных отличий от таковой у доношенных детей. В связи с этим для эффективной интерпретации полученных данных, как врачу ультразвуковой диагностики, так и клиницистам важно понимать что является структурными особенностями, и не требует в дальнейшем назначения медикаментозного лечения, а что является патологией и соответственно нуждается в нем. Важно отметить, что отсутствие единых подходов у специалистов к анализу эхографической картины недоношенных детей часто приводит к несвоевременной диагностике и необоснованной выжидательной тактике лечения или, наоборот, к гипердиагностике, и, как результат, к ненужному назначению дополнительного комплекса обследований и увеличения медикаментозной нагрузки.

Для выявления эхографических структурных особенностей недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, на базе неонатального комплекса ГБУЗ «Детской городской клинической больницы им. З. А. Башляевой ДЗМ» (отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделение для недоношенных детей, Центр восстановительного лечения детей до 3 лет) нами была проведена комплексная ультразвуковая диагностика у 756 детей (подгруппа Ie) и сопоставление полученных данных с данными соматического и психомоторного развития, лабораторных исследований пациентов данной группы до 36 месяцев скорректированного возраста, а также с данными других лучевых методов исследования за период с 2012 по 2021 гг.

### **3.3.1 Эхографические особенности головного мозга у недоношенных детей в нео- и постнеонатальном периодах и их корреляция с исходами**

Дети, родившиеся с ОНМТ и ЭНМТ, составляют группу риска по развитию различных неврологических осложнений, которые в том числе занимают лидирующее место среди причин инвалидности. Нейросонография позволяет сразу после рождения оценить структуры головного мозга и осуществлять дальнейшее динамическое наблюдение. Целесообразно отметить, что

эхографическая картина именно головного мозга недоношенного ребенка в неонатальном периоде имеет наиболее выраженные структурные особенности, обусловленные морфологической незрелостью, выраженность которой обратно пропорциональна гестационному возрасту ребенка. Так, наиболее значимые структурные изменения отмечаются у экстремально недоношенных детей (со сроком гестации менее 28 недель) [70].

Всем детям Ie подгруппы проводили нейросонографию (НСГ) с доплерографией сосудов головного мозга с момента рождения и далее в процессе динамического наблюдения до достижения 12 месяцев скорректированного возраста (КВ), или при необходимости дольше при наличии акустических окон – через открытые роднички, при отсутствии – через транскраниальный доступ. Регулярность повторных ультразвуковых исследований головного мозга определялась клинической симптоматикой, но была не реже 1 раза в 3 месяца.

В качестве акустических окон у всех детей использовали большой, переднебоковой и заднебоковой роднички (рисунок 3.6). Через большой родничок оценивали по 4 парасагиттальных сечения с каждой стороны, сагиттальное и 6 коронарных сечений. При транскраниальном сканировании, устанавливая датчик несколько выше переднебокового родничка, оценивали 3 аксиальных сечения: на уровне среднего мозга, через 3 желудочек и зрительные бугры и на уровне тел боковых желудочков. Через заднебоковой родничок оценивали 4 желудочек и мозжечок. При необходимости использовали и другие акустические окна.

Клинико-неврологическое обследование проводилось с помощью шкалы глобальных моторных функций GMFCS (Cross Motor Function Classification System, Palisano et al., 1997); оценка моторного и психоречевого развития ребенка проводилась с использованием календарного метода (2012 г.).

При проведении НСГ у всех 756 (100%) детей в первые дни жизни были выявлены признаки незрелости структур головного мозга. Степень дифференцировки структур головного мозга напрямую коррелировала со сроком гестации.

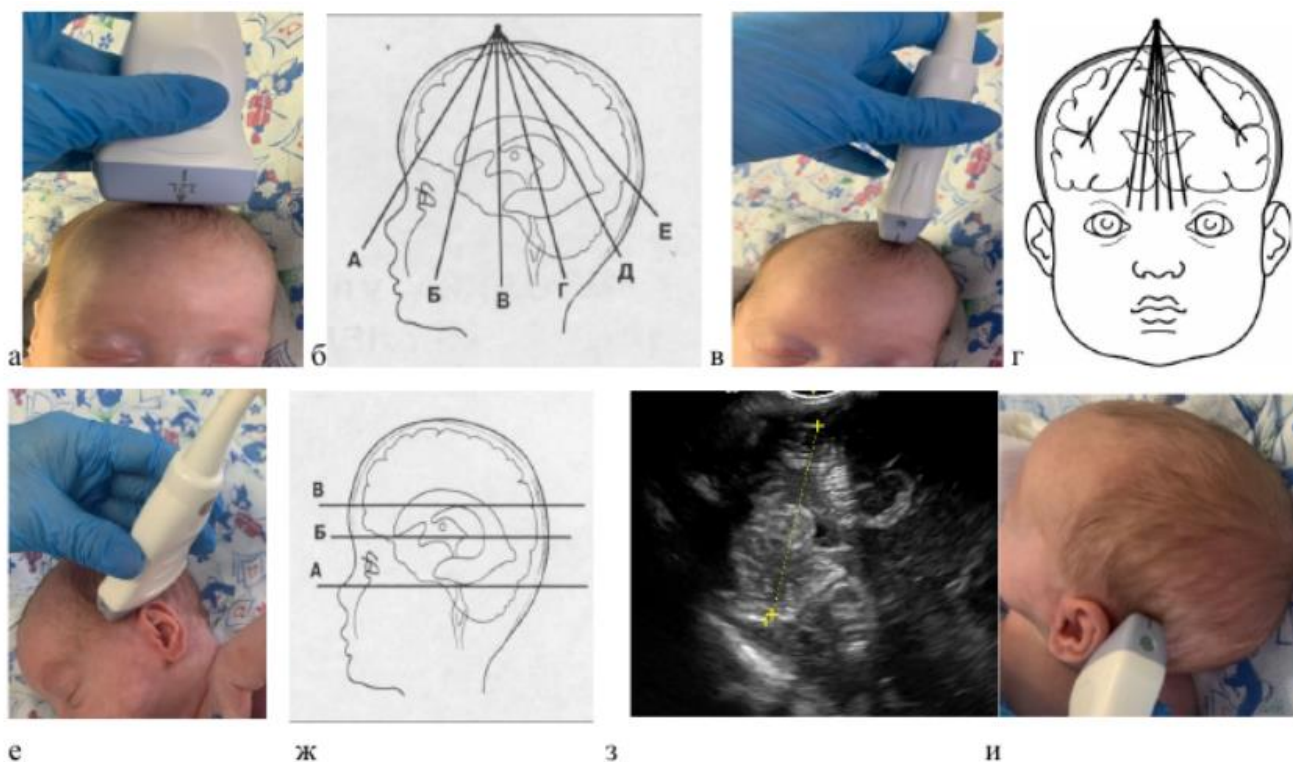


Рисунок 3.6 – Стандартные и дополнительные срезы при нейросонографии: а, б – коронарные сечения через большой родничок; в, г – сагиттальное и парасагиттальные сечения; е, ж – аксиальные сечения через переднебоковой родничок; з, и – исследование структур задней черепной ямки через заднебоковой родничок

Понимание онтогенеза головного мозга плода позволяет сопоставить эхографическую картину со степенью зрелости головного мозга. Это является особенно актуальным у данной группы пациентов с учетом высокой частоты отягощенного акушерского анамнеза, сопровождающегося частой задержкой внутриутробного развития плода, в связи с чем эхографическая картина может носить признаки еще более выраженной морфологической незрелости.

В наше исследование вошли дети, родившиеся на сроке 24 недели гестации, в связи с этим считаем целесообразным представить описание эхографической картины, начиная с этого гестационного возраста, выделив ряд этапов, которые возможно дифференцировать у глубоко и экстремально недоношенных детей, родившихся на разных сроках гестации, при проведении НСГ.

У всех исследуемых нами детей с гестационным возрастом 24 недели отмечалась практически гладкая поверхность мозга и только в области латеральных щелей были видны углубления – латеральные ямки (рисунок 3.7).



Рисунок 3.7 – Ребенок с гестационным возрастом 23–24 недели в раннем неонатальном периоде. Фронтальный срез. Плащ мозга практически гладкий, определяются латеральные ямки

У детей в возрасте 24–25 недель гестации четко видны эмбриональные (субкаллезные) полости: полость прозрачной перегородки, полость Верге, и у более незрелых детей – задняя субкаллезная полость (рисунок 3.8). Мозолистое тело четко дифференцировалось при проведении НСГ в данном периоде, т.к. оно формируется уже к 20-й неделе гестации.

Дифференцировка борозд и извилин в данном периоде значительно была снижена. Плащ полушарий мозга выглядит практически гладким. У детей с гестационным возрастом 24 недели становится дифференцирована при НСГ Сильвиева борозда, которая имела открытую «П»-образную форму. Область Рейлева островка при данном гестационном возрасте не дифференцируется (рисунок 3.9).



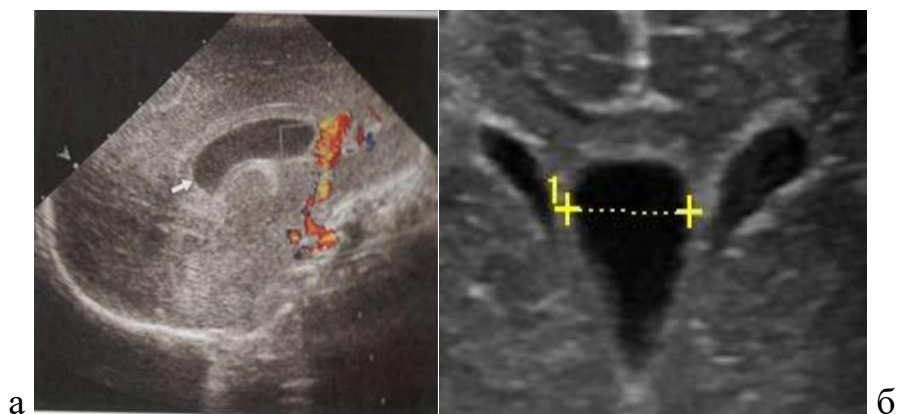


Рисунок 3.8 – Ребенок с гестационным возрастом 25 недель в раннем неонатальном периоде: а – в сагиттальном срезе определяются полость прозрачной перегородки и полость Верге, все отделы мозолистого тела хорошо дифференцированы (валик, ствол, колено, клюв); б – во фронтальном сечении определяется широкая полость прозрачной перегородки

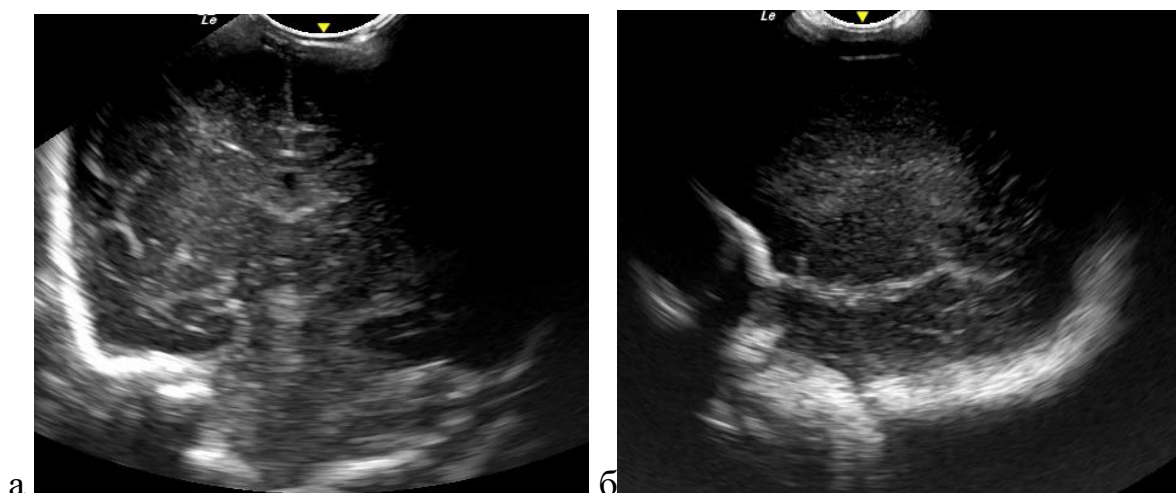


Рисунок 3.9 – Ребенок с гестационным возрастом 26 недель в раннем неонатальном периоде: а – во фронтальном срезе определяется открытая, П-образной формы Сильвиева борозда; б – в парасагиттальном сечении область Рейлева островка еще не сформирована

У детей с гестационным возрастом 25–28 недель определялись теменно-затылочная борозда и поясная извилина, при проведении исследования в этом интервале может определяться ее неполное формирование, поясная извилина

также выглядит широкой, открытой. В этот период можно наблюдать процесс «закрытия» Сильвиевой борозды.

К 28 неделе гестации в исследуемой группе уже четко была видна шпорная борозда. Поверхность полушарий головного мозга становилась более исчерченной, помимо теменно-затылочной и поясной борозд на ней можно было различить неглубокие поверхностные извилины.

В эхографической картине детей с гестационным возрастом 31–32 недели латеральная щель, поясная борозда и теменно-затылочные борозды уже четко дифференцировались, определялись центральная борозда и пре- и постцентральные извилины и борозды.

Еще одной особенностью головного мозга недоношенных детей являются широкие ликворные, в том числе широкое субарахноидальное, пространства, что обусловлено незаконченной пролиферацией и дефицитом объема мозга. Эта особенность наиболее выражена у детей, рожденных до 26 недели гестации и в пренатальной ультразвуковой диагностике имеет термин «физиологическая гидроцефалия». Наибольшее скопление жидкости определялось у исследуемой подгруппе детей в височной области, в средней черепной ямки кпереди от полюса височной доли, а также в задней черепной ямке. Также отмечались большие размеры большой цистерны мозга (*cisterna magna*) (до 10 мм) по сравнению с доношенными детьми (N до 5 мм).

У части детей (64%) расширение субарахноидального пространства сочеталось с расширением затылочных рогов боковых желудочков, что связано с более медленной пролиферацией затылочных отделов головного мозга и обуславливает меньшую толщину мозгового плаща в затылочных отделах по сравнению с таковой в теменных и лобных отделах (рисунок 3.10).

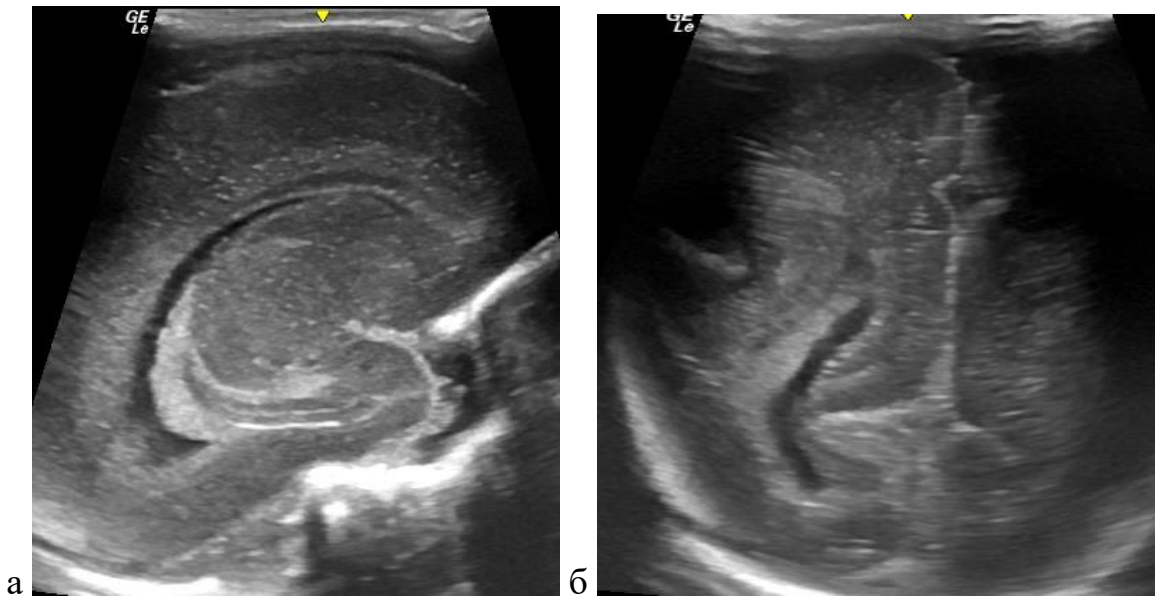


Рисунок 3.10 – Ребенок с гестационным возрастом 24 недели в раннем неонатальном периоде, отмечается выраженное обеднение рисунка борозд и извилин: а – в парасагиттальном сечении определяется глубокий затылочный рог бокового желудочка, б – во фронтальном сечении антральная часть затылочного рога узкая

У детей с гестационным возрастом 24–25 недель отмечались наибольшие размеры глубины боковых желудочков в области затылочных рогов, в то время как антральная часть затылочного рога оставалась узкой, что свидетельствует именно о морфологической незрелости головного мозга и позволяет дифференцировать незрелость от истинного расширения боковых желудочков, которое, безусловно, также может встречаться у недоношенных детей. В этом случае, помимо глубины затылочных рогов, отмечается расширение антральной части боковых желудочков, и в этом случае их размер во фронтальном срезе на уровне прецентральной борозды становится более 10 мм. Данные нормативы используются при пренатальной УЗД и могут быть, по нашему мнению, использованы в оценке дилатации боковых желудочков и у экстремально недоношенных детей после рождения до достижения 40 недель постконцептуального возраста.

Паренхима мозга недоношенных детей также имела свои структурные особенности, которые зачастую достаточно сложно отличить от патологии. Эхографическая картина незрелого головного мозга недоношенных детей характеризовалась повышением эхогенности серого вещества в области бледного шара и головок хвостатого ядра, что также следует расценивать как физиологические особенности, так как ткань серого вещества богата клеточными элементами. При этом повышение эхогенности характеризовалось умеренностью, симметричностью и тенденцией к постепенному уменьшению, в отличие от патологического повышения эхогенности, вызванного ишемическими воздействиями.

Белое вещество головного мозга недоношенных детей, преимущественно в лобных отделах, также характеризовалось умеренным повышением эхогенности, не превышающим эхогенность сосудистых сплетений и симметричностью, а также наличием гиперэхогенных точек и полосок в теменно-затылочных отделах, что связано с миграцией глиальных клеток. На наличие нейрональной миграции у глубоко недоношенных детей указывает также и лучистость (исчерченность) белого вещества, которая ассоциируется с миграционными трактами, что также говорит о физиологической незрелости (рисунок 3.11).

Однако риск как ишемических, так и геморрагических поражений головного мозга у данного контингента крайне высок и характеризуется более выраженным диффузным и/или очаговым повышением эхогенности, несимметричным, менее гомогенным по структуре и не имеющим тенденции к уменьшению.

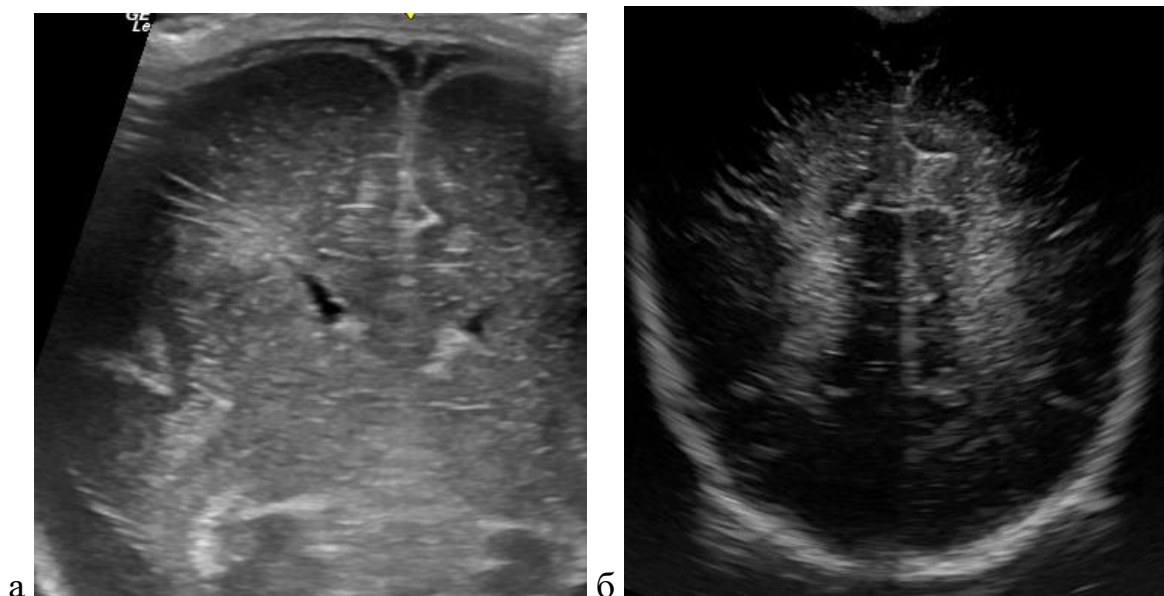


Рисунок 3.11 – Ребенок с гестационным возрастом 26 недель в раннем неонатальном периоде: а, б – во фронтальных срезах определяется лучистость белого вещества и повышение эхогенности перивентрикулярных отделов головного мозга

При динамическом наблюдении детей подгруппы Ie на момент скорректированного гестационного возраста 39–40 недель у большинства детей (n=460, 61%) сохранялись признаки морфологической незрелости в виде обеднения рисунка борозд и извилин за счет борозд третьего порядка, плащ больших полушарий характеризовался меньшей исчерченностью. Среди данных пациентов преобладали дети, рожденные с ЭНМТ – 297 (64%). Помимо этого у 280 (37%) детей в данном периоде отмечалась минимальная дилатация (до 5–6 мм) и «закругление» дистальных отделов передних рогов боковых желудочков (рисунок 3.12).



Рисунок 3.12 – Ребенок с гестационным возрастом 28 недель при рождении, осмотр в корригированном возрасте 2 месяца. Во фронтальных срезах определяется умеренная дилатация передних рогов боковых желудочков, «закругление» дистальных отделов передних рогов боковых желудочков

Данные особенности могут быть связаны с внеутробным созреванием, при котором формирование головного мозга имеет отличия от внутриутробного созревания.

В нашем исследовании к корригированному возрасту 1,5 месяца признаков обеднения рисунка борозд и извилин головного мозга среди обследованных детей выявлено не было, что может говорить о более медленном внеутробном созревании.

Наличие широкой полости прозрачной перегородки и полость Верге также свидетельствуют о незрелости. В нашем исследовании открытая полость прозрачной перегородки была выявлена у 32% детей. У глубоко недоношенных детей отмечается тенденция к более позднему закрытию полости прозрачной перегородки, так к корригированному возрасту 3 месяца ППП определялась у 22 (3%) пациентов, среди них 19 пациентов родились с ЭНМТ.

К корригированному возрасту 4–7 месяцев у 42% детей, родившихся с ЭНМТ, и у 36%, родившихся с ОНМТ, отмечалась постепенная умеренная

дилатация подболоочечных пространств: по конвекситальным поверхностям больших полушарий синокортикальный размер составлял 6–11 мм (рисунок 3.13 а), размер межполушарной щели составлял 6–10 мм (рисунок 3.13 б). После 6–7 месяцев скорректированного возраста в большинстве случаев дальнейшего нарастания размеров не отмечалось, при этом при последующих наблюдениях дилатация сохранялась. К 12 месяцам скорректированного возраста дилатация подболоочечных пространств сохранялась у 11% детей, родившихся с ЭНМТ, и у 7% детей, родившихся с ОНМТ.

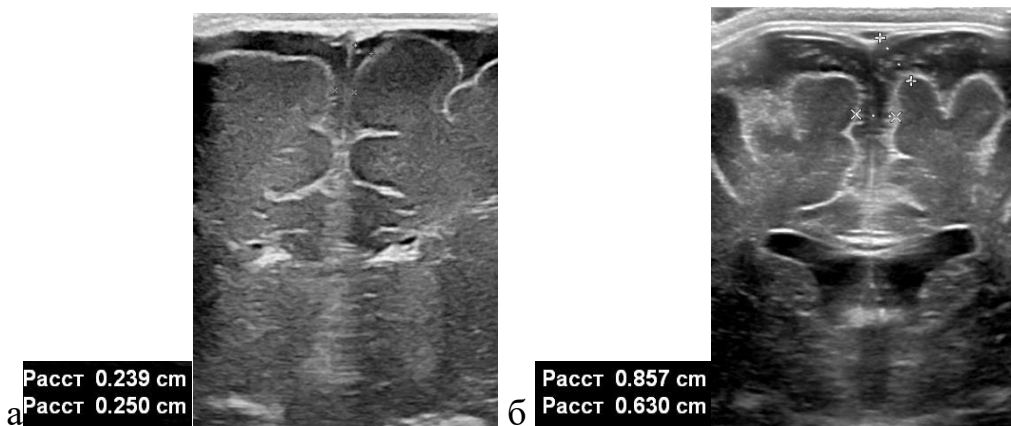


Рисунок 3.13 – Фронтальное сканирование, ребенок с гестационным возрастом 29 недель при рождении: а – осмотр в возрасте 1 месяца, подболоочечные пространства не расширены; б – осмотр в возрасте 4 месяца, отмечается умеренная дилатация подболоочечных пространств по конвекситальной поверхности и по ходу межполушарной щели

Помимо этого, к скорректированному возрасту 6–7 месяцев у 38% (n=441) детей, родившихся с ЭНМТ, и у 29% (n=523) детей с ОНМТ отмечалась умеренная дилатация боковых желудочков: в области передних рогов до 5–10 мм, в области тела 4–7 мм, в области затылочных рогов до 16–24 мм (рисунок 3.14). В части случаев данная дилатация сочеталась с расширением подболоочечных пространств, в ряде была изолированной. При этом у 17% (n=504) группы I изолированная умеренная дилатация боковых желудочков являлась единственным отклонением, при котором каких-либо клинических изменений отмечено не было.

В возрасте 12 месяцев КВ дилатация боковых желудочков сохранялась, превышая нормальные показатели на 4–6 мм у 163 (14%) детей с ЭНМТ и у 109 (6%) детей с ОНМТ.

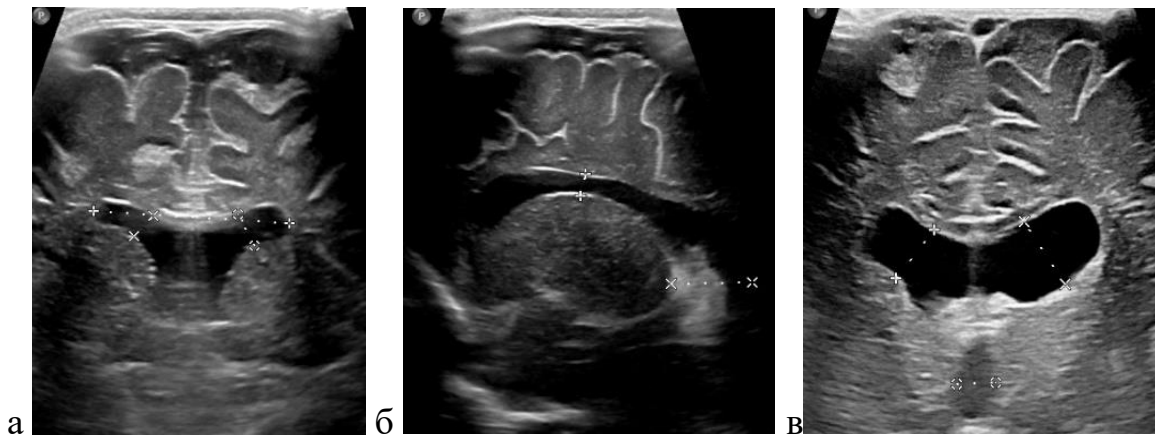


Рисунок 3.14 – Ребенок с гестационным возрастом 27 недель при рождении; а – осмотр в возрасте 1 месяца, боковые желудочки не расширены; б, в – осмотр в возрасте 4 месяцев жизни, отмечается умеренная дилатация боковых желудочков

Среди вышеописанных детей клинически нарушений психомоторного развития к 12 месяцам скорректированного возраста выявлено не было. Данные эхографические изменения не сопровождались формированием тонусных и двигательных нарушений. Таким образом, умеренная дилатации боковых желудочков (менее 4–5 мм от нормы) и подболоочечных пространств без тенденции к нарастанию после 6 месяцев скорректированного возраста нуждается в динамическом УЗ-контроле, и наблюдении неврологом. При отсутствии клинических изменений не требуют дополнительного лечения.

*Ультразвуковое исследование головного мозга* является в ведущим в первичной диагностике геморрагического поражения (рисунок 3.15). В нашем исследовании анализ внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) головного мозга был проведен в основной группе I (n=2961). При данном анализе учитывались как зависимость от массы тела при рождении (подгруппы Ia и Ib), так и гестационный возраст (подгруппы Ic и Id).



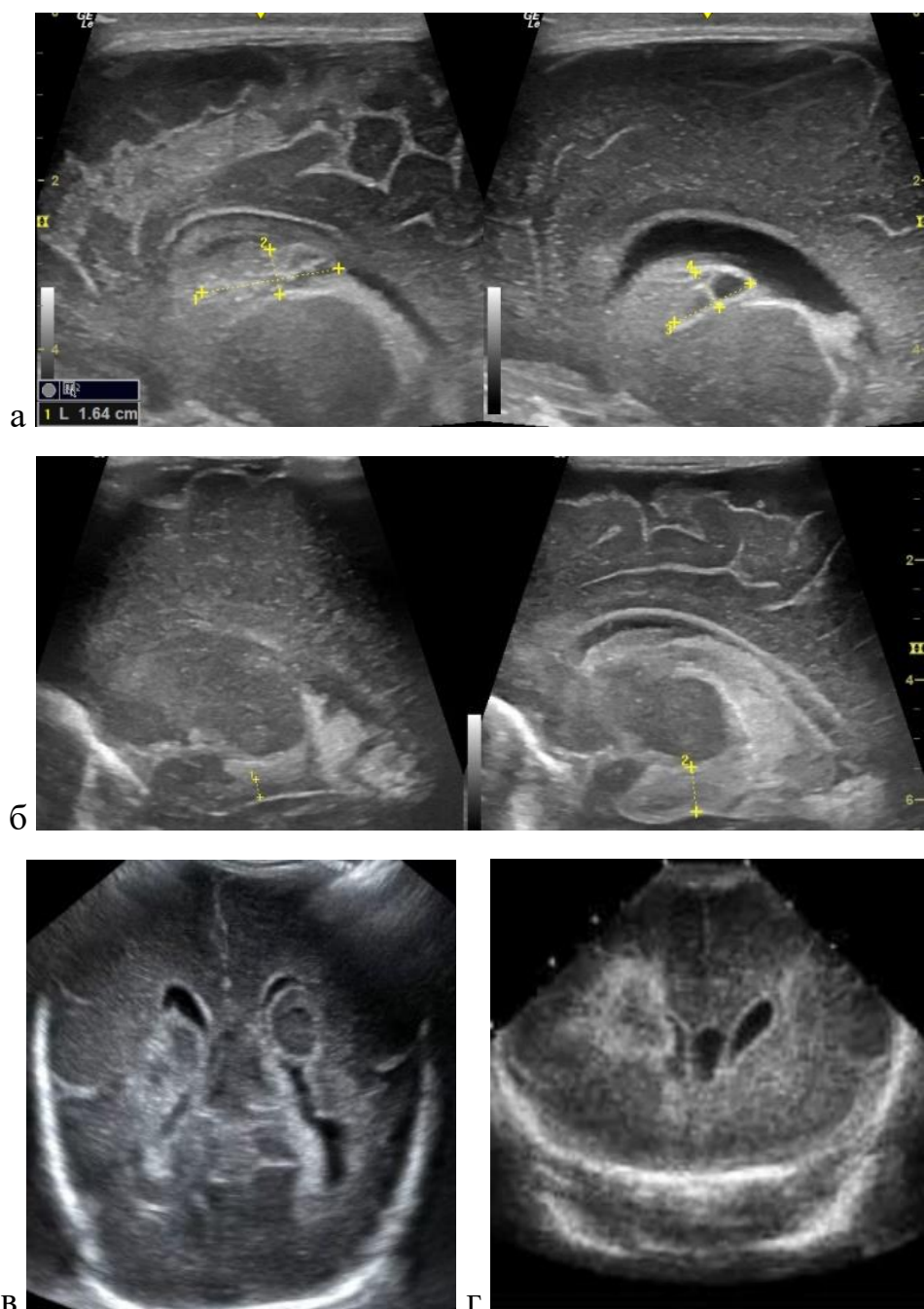


Рисунок 3.15 – Ультразвуковое исследование головного мозга детей с гестационным возрастом менее 28 недель при рождении: а – парасагиттальне сканирование, субэпендимальное кровоизлияние (ВЖК I) в стадии лизирования; б – парасагиттальне сканирование, в просвете боковых желудочков определяются тромбатические массы (ВЖК II); в, г – фронтальное сканирование, ВЖК III – в просвете боковых желудочков определяются тромбатические массы с распространением в ткани мозга (геморрагическое пропитывание)

На рисунках 3.16–3.17 представлена информация о частоте интра- и перивентрикулярных кровоизлияний в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении.

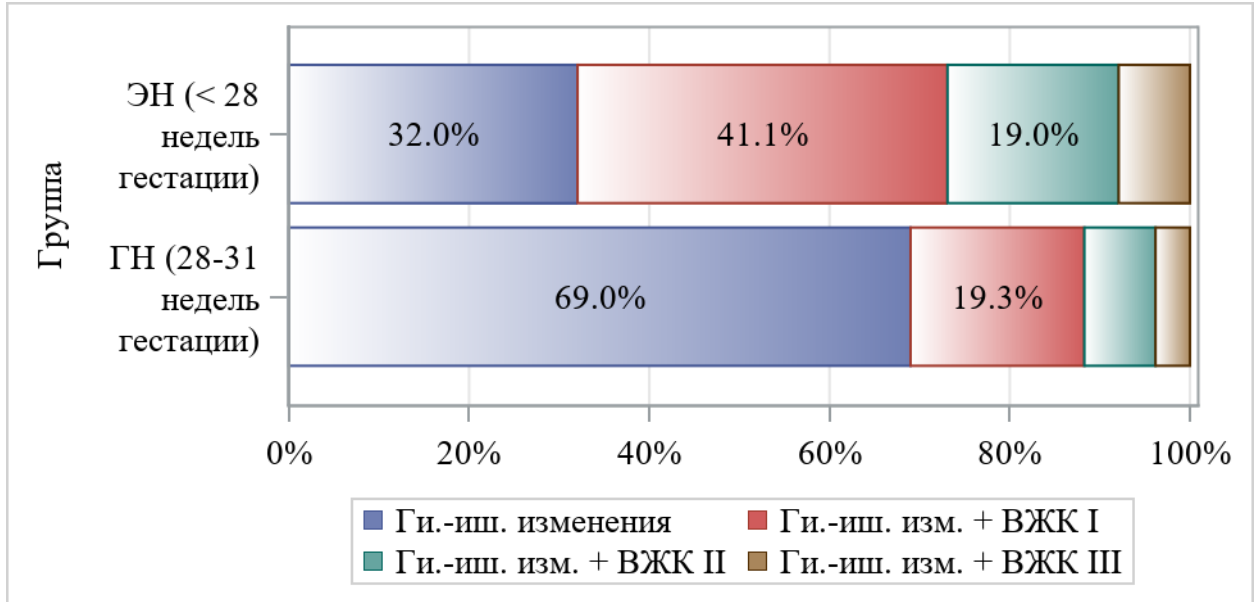


Рисунок 3.16 – Тяжесть поражения ЦНС по данным нейросонографии у обследованных детей в зависимости от срока гестации

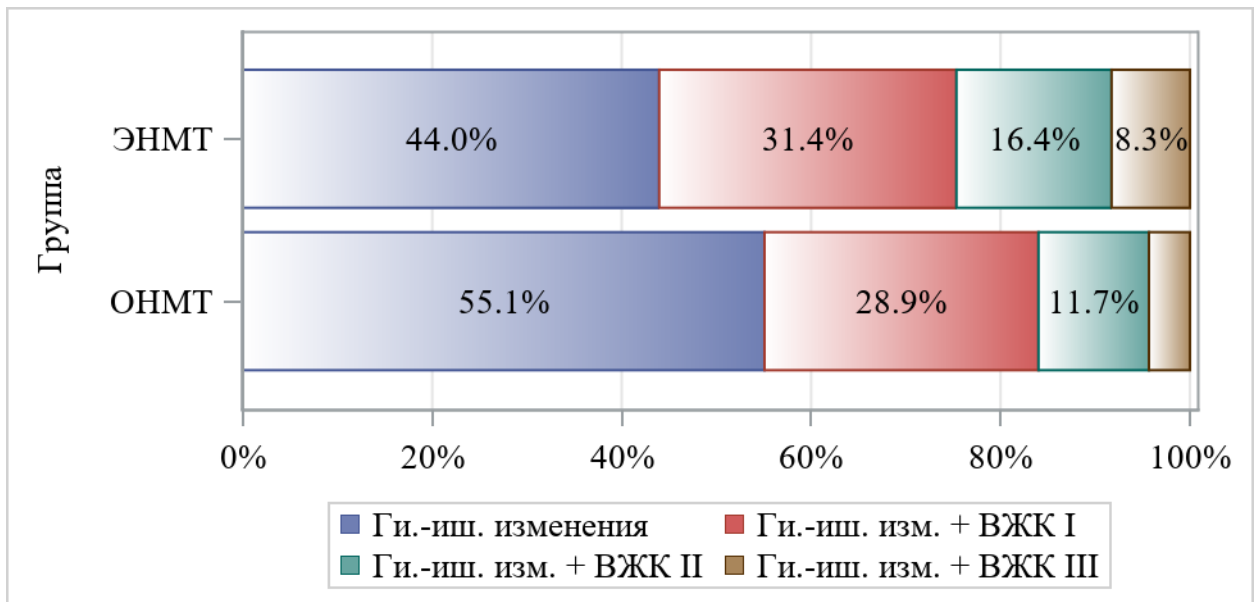


Рисунок 3.17 – Тяжесть поражения ЦНС по данным нейросонографии у обследованных детей в зависимости от массы тела при рождении

Как видно из представленных выше рисунков, гипоксически-геморрагические поражения ЦНС I-III степени по классификации РАСПМ чаще имели дети, родившиеся экстремально недоношенными (68%) по сравнению с глубоко недоношенными детьми (32%). Таким образом, экстремально недоношенные дети с осложнениями периода новорожденности относятся к основной группе риска по развитию в дальнейшем неврологических инвалидизирующих состояний. При оценке гипоксически-геморрагического поражения ЦНС в зависимости от массы тела при рождении пери- и интравентрикулярные кровоизлияния преобладали также в группе детей, родившихся с ЭНМТ, однако процент детей в группе ОНМТ был выше, чем в группе глубоко недоношенных детей. Данный факт обусловлен в первую очередь особенностями созревания структур головного мозга у детей. Как уже указывалось выше, в процессе антенатального развития в области стенок боковых и третьего желудочков находится эмбриональная ткань – богато васкуляризованная ткань (герминативный матрикс), крайне уязвимая к повреждающим факторам различного генеза, инволюция которого завершается у большинства детей только к возрасту 36 недель. Таким образом, наиболее уязвимыми в плане геморрагического поражения головного мозга являются экстремально недоношенные дети, а частота возникновения ВЖК обратно коррелирует со сроком гестации на момент рождения.

Тромботические массы в просвете боковых желудочков после перенесенных ВЖК II-III степени были не видны в среднем к возрасту  $3 \pm 1,5$  месяцев жизни.

Частота возникновения *перивентрикулярной (ПВЛ) или диффузной (ДФЛ) лейкомаляции* у недоношенных детей встречается значительно чаще, по данным разных авторов, по сравнению с доношенными детьми [13, 90]. Так 78% случаев ПВЛ приходится на недоношенных детей. При этом ПВЛ в группе недоношенных детей имеет свои особенности.

Нами была изучена частота возникновения и динамика эхографической картины ПВЛ в подгруппе Ie (n=756). Так частота возникновения ПВЛ у детей с

ЭНМТ составила 68 (9%), а у детей с ОНМТ – 35 (4,5%), и чаще всего было отмечено сочетание ПВЛ с тяжелыми формами внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК III), что коррелирует с результатами полученными в основной группе (подгруппы Ia и Ib) (рисунок 3.18).

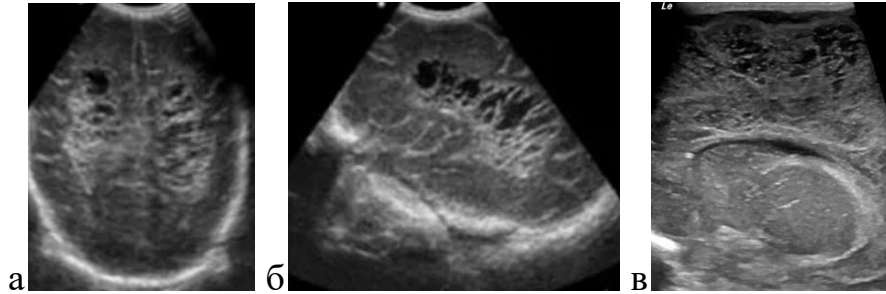


Рисунок 3.18 – Фронтальное сканирование (а) и парасагитальное сканирование (б, в): а, б – ребенок в возрасте 32 суток жизни (родился на сроке 29 недель), перивентрикулярная лейкомаляция, стадия кистозной дегенерации. В перивентрикулярных зонах полушарий видны множественные сливные лейкомаляционные кисты; в – ребенок в возрасте 46 суток жизни (родился на сроке 26 недель гестации), диффузная лейкомаляция, стадия кистозной дегенерации. В белом веществе полушарий располагаются крупные множественные сливные кисты

Поражение мозга у недоношенных детей чаще носило двусторонний характер, при котором поражались все отделы белого вещества. При этом ранняя стадия характеризовалась выраженным неравномерным повышением эхогенности белого вещества в перивентрикулярной и в центральной зоне (100%), а поздняя – распространенными сливными кистами в лобных и теменно-затылочных отделах (84%). И только у 16% пациентов отмечались изменения в перивентрикулярной области, представленные участками фокальной перивентрикулярной лейкомаляции.

При проведении нейросонографии возможность диагностики ПВЛ не так продолжительна.

Так, по результатам нашего исследования в возрасте 2–3 месяцев жизни лейкомаляционные кисты начинали спадаться. В возрасте 3–5 месяцев жизни при проведении УЗИ головного мозга у всех обследованных детей, перенесших ПВЛ/ДФЛ, кистозные изменения были не видны, что говорит об ограничении УЗ-метода исследования в распознавании фиброза.

Основными находками при исследовании мозга в случае перенесенной диффузной ПВЛ являлись венгерулодилатация с уменьшением объема белого мозгового вещества (63%).

Таким образом, по нашим данным, в процессе динамического наблюдения за детьми подгруппы Ie (n=756, 100%) были получены следующие результаты:

- ВЖК I имел благоприятный исход в 100% случаев (в I группе – 87 (41%) детей, во II группе – у 101 (37%));
- ВЖК II – примерно у трети детей обеих групп – в 36% случаев у детей I группы и в 29% случаев во II, сопровождалось в дальнейшем выраженными двигательными нарушениями (поставлен диагноз ДЦП/GMFCS I-II уровень);
- дети с ВЖК III, ПВЛ, ДФЛ в анамнезе в 100% случаев впоследствии имели грубый неврологический дефицит (ДЦП, GMFCS III-V уровень, выраженной задержки психоречевого развития, эпилепсии, поражению зрительных путей).

В возрасте 5–6 месяцев жизни (2–3 месяца скорригированного возраста) у недоношенных детей обеих подгрупп – 81 (7%) ребенка подгруппы Ia и 72 (4%) детей подгруппы Ib – было отмечено появление анэхогенного округлого образования позади III желудочка в пинеальной области (рисунок 3.19). Данное образование во всех случаях было аваскулярным при ЦДК и сохранялось в процессе последующего динамического наблюдения, вплоть до 24–30 месяцев KB (при проведении УЗИ головного мозга через транскраниальный доступ).

В данной локализации кистозное включение может быть следствием расширения обводной или четверохолмной цистерн, расширенной полости

промежуточного паруса, арахноидальной кисты или, что крайне редко встречается в детском возрасте, кисты эпифиза.

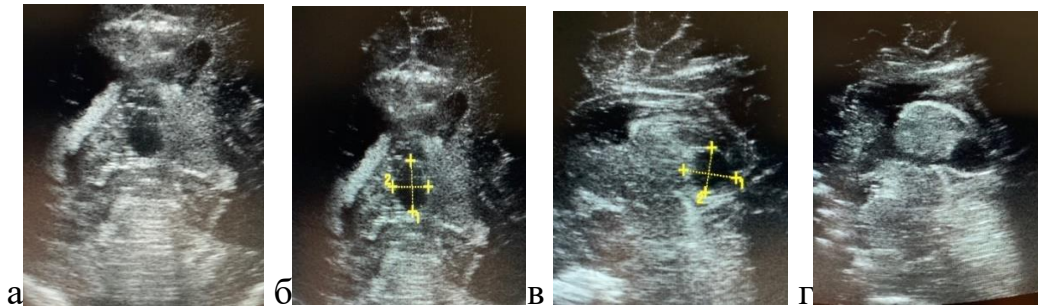


Рисунок 3.19 – Дети с гестационным возрастом при рождении менее 28 недель, осмотренные в возрасте 6 месяцев жизни. На эхограммах а–г определяются кистозные структуры позади третьего желудочка, в пинеальной области: а, б – фронтальное сканирование; в, г – сагиттальное сканирование

При динамическом наблюдении детей достоверной связи между наличием данного кистозного образования и возникновения неврологической симптоматики достоверно получено не было.

Анализируя полученные данные, нами было сделано следующее заключение:

1. Головной мозг глубоко и экстремально недоношенного ребенка значительно уязвим в отношении повреждающих факторов ввиду выраженной морфофункциональной незрелости. Нейросонография является информативным методом диагностики для оценки выраженности повреждения структур головного мозга. При этом у глубоко и экстремально недоношенных детей необходимым является проведение полипозиционного сканирования через различные акустические окна – большой, переднебоковой и заднебоковой роднички.

2. Выраженная незрелость структур головного мозга обуславливает специфичность эхографической картины у глубоко и экстремально недоношенных детей, которая меняется на протяжении первого года жизни, и при отсутствии неврологических проявлений не требует медикаментозной коррекции и проведения дополнительного ультразвукового контроля. Среди таких

эхографических особенностей наиболее характерными являются признаки незрелости структур головного мозга при рождении, среди которых помимо выраженного обеднения рисунка борозд и извилин следует отметить глубокие затылочные рога боковых желудочков (сагиттальный размер до 20 мм) и умеренную дилатацию подбололочечных пространств, более выраженную в затылочных отделах в соотношении большие полушария мозга/подбололочечные пространства (при этом не превышающую 4 мм). На протяжении первых лет жизни у недоношенных детей часто отмечаются умеренная дилатация подбололочечных пространств, боковых желудочков и цистерн мозга без тенденции к нарастанию размеров в динамике.

3. Признаки незрелости структур головного мозга у глубоко и экстремально недоношенных детей исчезают только к скорректированному возрасту 1–2 месяцев, что связано как с особенностями внеутробного созревания, так и с различными факторами, отягощающими состояние ребенка.

4. Изолированная дилатация подбололочечных пространств и изолированное расширение боковых желудочков не более 4–5 мм от нормы без тенденции к прогрессированию после 6–7 месяцев скорректированного возраста не приводили к формированию двигательных нарушений.

5. Сочетание дилатации боковых желудочков (менее 4–5 мм от нормы) и подбололочечных пространств без тенденции к нарастанию не сопровождалось двигательными расстройствами.

6. Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубоко и экстремально недоношенных детей встречались с высокой частотой, при этом ВЖК I степени имели благоприятный исход, ВЖК II степени у трети пациентов (36%) сопровождалось, в дальнейшем, двигательными нарушениями (ДЦП, GMFCS I-II уровень), ВЖК III, ПВЛ, ДФЛ являются прогностически неблагоприятными факторами, приводящими к развитию выраженного неврологического дефицита (ДЦП GMFCS III–V уровень, задержка психоречевого развития, эпилепсия, поражение постгеникулярных зрительных путей).

### **3.3.2 Особенности эхографической картины почек у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в сопоставлении с функциональным состоянием почек и морфологическими данными**

Почки недоношенного ребенка характеризуются более высокой эхогенностью паренхимы. Кортиково-медуллярная дифференцировка отчетливо прослеживается даже у экстремально недоношенных детей. Дольчатое строение почек, характерное для доношенных детей, связано с особенностями эмбрионального развития и у недоношенных детей встречается реже за счет морфологической незрелости на момент рождения, и чаще чем у доношенных бывает асимметричным [81].

В нашем исследовании длина почки детей, родившихся с ОНМТ, составляла  $33\pm 3$  мм, у детей с ЭНМТ  $30\pm 2$  мм. Толщина почки, как и у доношенных детей, была несколько меньше  $\frac{1}{2}$  ее длины – 12–14 мм.

По данным нашего исследования, в неонатальном периоде у недоношенных детей отмечался высокий уровень поражения почек, который был связан в первую очередь с острым повреждением и с значительно более высоким уровнем инфекций мочевой системы по сравнению с доношенными.

При оценке тяжести поражения почек в неонатальном периоде кроме клиничко-лабораторных показателей, одним из доступных и эффективных методов является ультразвуковое исследование ОМС, которое позволяет визуально оценить анатомическую структуру и гемодинамику почек.

С целью более детальной оценки острого повреждения почек в неонатальном периоде пациенты были разделены на две группы: основную, в которую вошли 158 детей (21%) с клиничко-лабораторными признаками острого повреждения почек («ОПП+»), и группу сравнения – 598 детей (79%) («ОПП-»), не имеющих признаков острого повреждения почек. Группа «ОПП+» была подразделена на три подгруппы в зависимости от стадии ОПП (в соответствии с классификацией KDIGO).



Как показал анализ клинического течения заболевания и результатов лабораторных исследований, ранние стадии ОПП у недоношенных новорожденных протекали без существенных отклонений уровня креатина, без снижения диуреза и СКФ. Сравнение по критериям nRIFLE показало статистическую значимость повышения креатинина сыворотки крови у детей со 2 и 3 стадией ОПП на 3–5 сутки жизни. В то время как у детей с 1 стадией и без ОПП различий не оказалось. Темп диуреза был приблизительно одинаковым у пациентов основной группы с 1 и 2 стадиями «ОПП+» и в группе «ОПП-» –  $3,78 \pm 0,82$ ;  $3,65 \pm 0,65$  и  $3,8 \pm 0,76$  мл/кг/ч ( $p > 0,05$ ) соответственно.

Расчет СКФ показал отсутствие значительных различий при сравнении показателей у пациентов с ОПП I стадии и группы сравнения (ОПП «-») –  $9,7 \pm 0,92$  и  $12 \pm 2,5$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$  соответственно, это не позволяет верифицировать диагноз на ранней стадии. Данное обстоятельство определяет необходимость пристального наблюдения и мониторинга функции почек у глубоко недоношенных детей в неонатальном периоде.

Таким образом, ранние стадии ОПП у недоношенных новорожденных протекали без существенных отклонений уровня креатина, без снижения диуреза и СКФ. Сложность верификации ОПП на ранних стадиях не позволяет ориентироваться только на результаты клинических и лабораторных методов исследования и требует проведения ультразвукового исследования почек, в качестве информативного дополнительного метода для верификации заболевания.

Всем детям подгруппы Ie (n=756) в первые сутки нахождения в ОРИТН выполняли УЗИ ОМС с проведением доплерометрии сосудов почек.

Как было отмечено ранее, эхогенность паренхимы почек у глубоко недоношенных детей может быть выше, чем у доношенных и несколько превышать эхогенность печени и селезенки [54].

При этом у всех детей из группы «ОПП+» I-III подгрупп отмечалось выраженное диффузно-неравномерное повышение эхогенности паренхимы, значительно превышающее эхогенность паренхиматозных органов, при этом

внутренний слой был более эхогенный, чем наружный, что в норме должно быть наоборот (рисунок 3.20).



Рисунок 3.20 – Эхограммы почек недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в возрасте от 3 до 30 суток жизни; В-режим, продольное сканирование. На эхограммах определяется диффузное неравномерное повышение эхогенности паренхимы почек

При ЦДК у детей группы «ОПП+» отмечалось обеднение сосудистого рисунка в субкапсульной зоне и/или в кортикальном слое паренхимы (при установке максимально чувствительных параметров сканирования) (рисунок 3.21). При проведении доплерометрии у части пациентов ( $n=48$ , 30%) отмечались высокие показатели периферического сопротивления на уровне дуговых артерий ( $IR > 0,85$ ), у остальных детей изменений со стороны  $IR$  зафиксировано не было ( $IR < 0,85$ ).

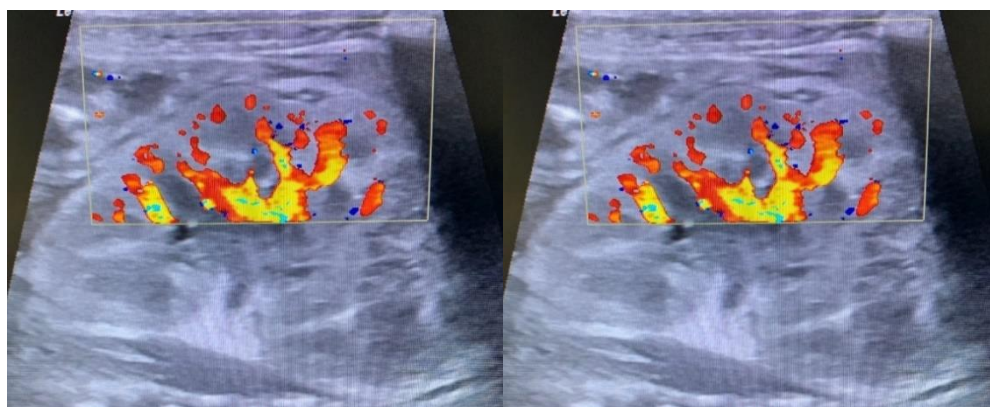


Рисунок 3.21 – Режим ЦДК. Ребенок с гестационным возрастом 27 недель, осмотр в возрасте 10 суток жизни. Продольное сечение почки, отмечается обеднение кровотока в субкапсульной зоне

Скоростные показатели почечного кровотока у глубоко недоношенных детей широко вариабельны и зависят от многих факторов, таких как степень недоношенности, сутки жизни, выраженная незрелость дыхательной и сердечно-сосудистой систем (в частности, тяжелая дыхательная недостаточность и открытые фетальные коммуникации в сердце) и других сопутствующих заболеваний. В этой связи установление достоверной разницы по показателям почечной гемодинамики представляется сложным. Безусловно, наличие реверсного диастолического кровотока в почках говорит о выраженном нарушении гемодинамики почек. При этом важно отметить, что при рождении в первые дни жизни IR у доношенного новорожденного может в норме достигать 0,85, у экстремально недоношенного ребенка данный показатель может быть еще выше и приближаться к 1. Поэтому целесообразно, в первую очередь, проводить оценку сосудистого рисунка почки в целом – от сосудистой ножки и основных ветвей почечной артерии (20–40 см/с) вплоть до субкапсульного уровня. Важно обращать внимание на наличие аваскулярных зон в кортикальном слое при использовании максимально чувствительных параметров. В норме как у доношенных, так и у глубоко недоношенных детей кровотоки в почке должны прослеживаться непосредственно до капсулы.

Еще одним диагностически важным критерием в диагностике начальных стадий ОПП может являться пульсационный индекс (PI) – отношение разницы максимальной и минимальной скоростей кровотока к средней скорости кровотока за весь сердечный цикл. В норме PI у новорожденных не превышает 2,5. Однако при ОПП происходит минимизация всего диастолического компонента артериального ренального кровотока, а не только конечно-диастолическая скорость, и PI увеличивается и превышает 2,5. В нашем исследовании повышение PI было отмечено в 76% (n=120) случаев.

Следующим вариантом нарушения почечной гемодинамики может являться сброс крови по юкстамедуллярному шунту (рисунок 3.22). В обычных условиях по юкстамедуллярному шунту проходит всего 20% почечной крови. При различных гемодинамических нарушениях и особенно при патологических

состояниях (кардиогенный или другой шок) большая часть крови (до 80%) сбрасывается по мозговым сосудам. В исследуемой нами группе у 68% детей с ОПП 2 ст. и 100% детей с ОПП 3 ст. отмечалось усиление сброса крови через юкстамедуллярные шунты. Значительное усиление и продолжительность шунтирования приводят к тяжелым нарушениям кровоснабжения поверхностных слоев коркового вещества почки и острой почечной недостаточности.

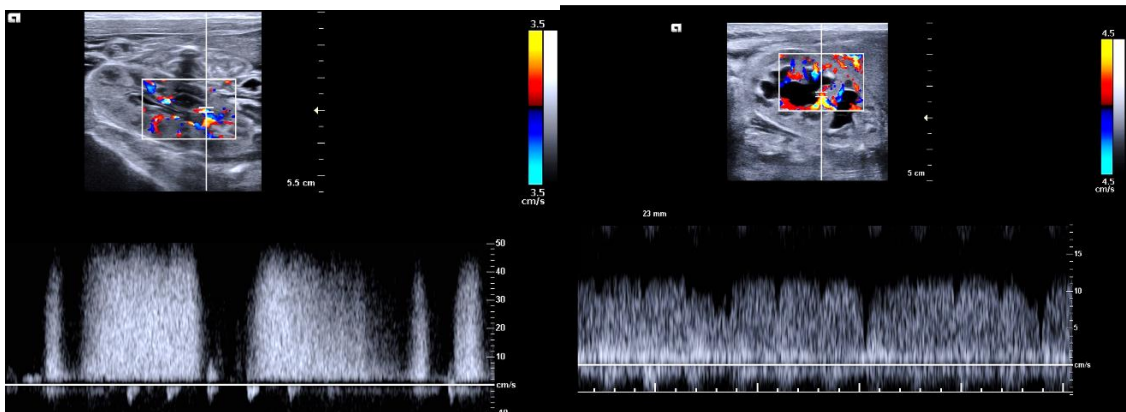


Рисунок 3.22 – Режим ЦДК. Определяется сброс крови по юкстамедуллярному шунту

При динамическом ультразвуковом наблюдении в 26% (n=41) случаев, перенесших ОПП (всего 158 (21%) детей), подгруппы Ie на 5–15 сутки жизни отмечались анэхогенные образования без признаков кровотока, диаметром 1–3 мм в области кортикального слоя. Изменения в большинстве случаев (84%) имели двусторонний характер поражения, при дальнейшем наблюдении постепенно редуцировались и к  $3 \pm 2$  месяцам жизни не определялись при проведении УЗИ почек (рисунок 3.23).

Данные изменения нашли свое отражение в результатах нашего анализа аутопсийного материала. Так у 17% (n=53) умерших детей, помимо множественных изменений почечной ткани, были выявлены единичные мелкие канальцевые кисты, выстланные уплощенным кубическим эпителием (рисунок 3.24).

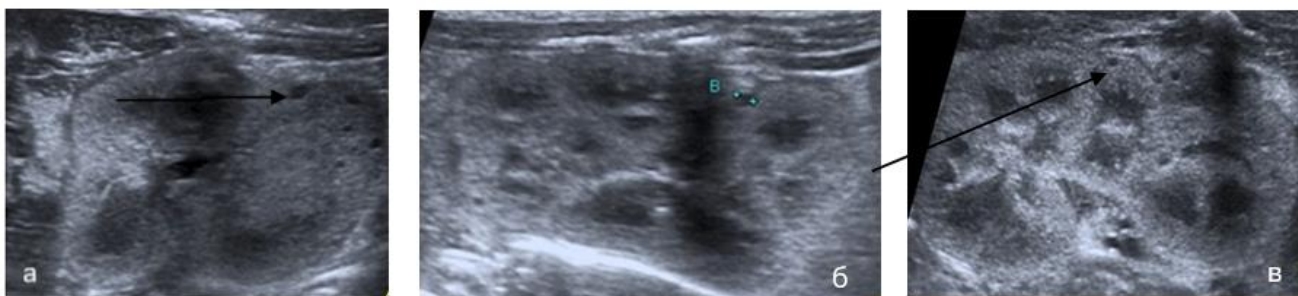


Рисунок 3.23 – Эхограммы почек недоношенных детей подгруппы Ie с ОПП; осмотр в возрасте от 15 до 30 суток жизни; В-режим. В области кортикального слоя почек – мелкие анэхогенные образования (а, в – отмечены стрелкой, б – измерены курсором)

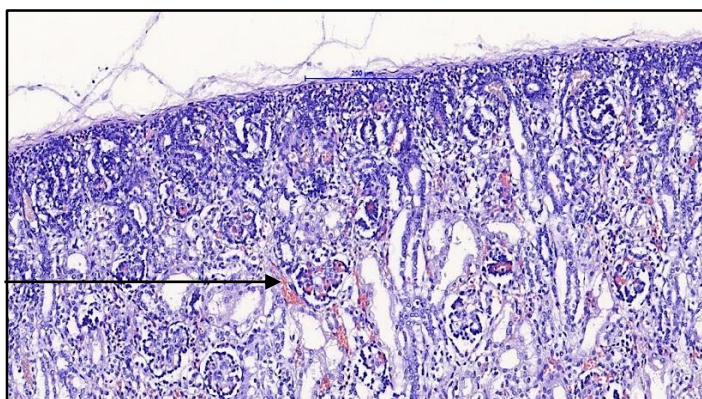


Рисунок 3.24 – Ребенок С., роды на 24–25 неделе гестации, постконцептуальный возраст 27–28 недель. Эмбриональные клубочки в корковом слое (указаны стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

Целесообразно подчеркнуть, что обнаруженные изменения не являются специфичными и не позволяют однозначно трактовать наличие дисплазии почек. Однако, чем более незрелым является ребенок, тем более неопределенным будет и прогноз для его жизни, в том числе и за счет отсутствия нормальной дифференцировки почечной ткани. Тяжелая гипоксия при рождении, последствия длительной интенсивной терапии могут замедлить процесс созревания почечной ткани и в дальнейшем привести к формированию аномалий анатомо-гистологического строения почки.

При наблюдении в динамике недоношенных детей, перенесших ОПП I и II стадии, в неонатальном периоде эхографических изменений выявлено не было. У 2% детей с выраженными кистозными изменениями, диагностированными на стационарном этапе выхаживания в скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев жизни, отмечались выраженные диффузные изменения паренхимы почек в виде множественных мелких гиперэхогенных включений (рисунок 3.25). У остальных детей с ранее выявленными кистозными изменениями почек в возрасте 6 месяцев эхографическая картина почек соответствовала норме. При этом целесообразно помнить, что отсутствие изменений паренхимы почек детей, у которых ранее были диагностированы кистозные изменения, может быть связано с техническими ограничениями метода УЗ-исследования в распознавании фиброза.

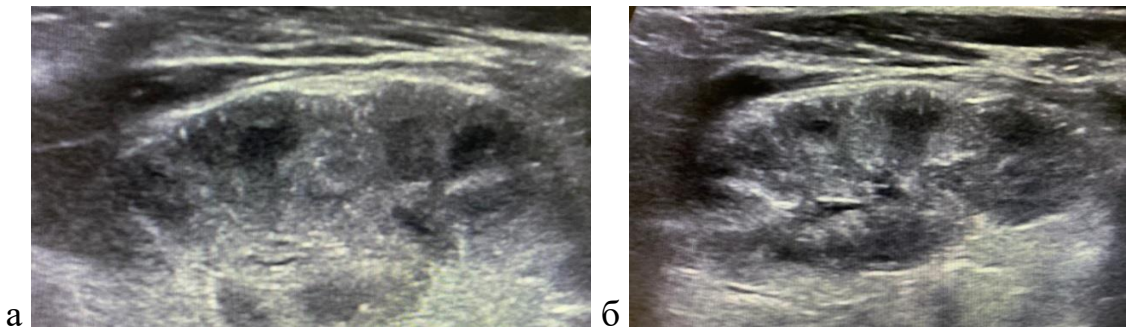


Рисунок 3.25 – Продольное сечение почек: а – возраст 6 месяцев скорректированного возраста; б – 12 месяцев скорректированного возраста. Отмечаются диффузные изменения паренхимы почек, представленные множественными мелкими гиперэхогенными включениями

Таким образом, диагностика ОПП имеет существенные отличия у доношенных и недоношенных детей. В таблице 3.36 представлены эхографические параллели данных групп пациентов с учетом полученных данных исследования и данных литературы [54].

Таблица 3.36 – Эхографические параллели УЗ-диагностики ОПП у доношенных и недоношенных детей

Ультразвуковой признак	Доношенные дети	Недоношенные дети
Нечеткая дифференцировка ренальных структур	+	+
Повышение эхогенности кортикального слоя паренхимы	+	-
Увеличение размера почек	+	-
Отек тканей в воротах почки и/или стенках лоханки	+	-
Обеднение интратрениального сосудистого рисунка	+	+
Повышение индекса резистентности почечных артерий всех уровней	+	-
Возникновение реверсного диастолического кровотока	+	+
Снижение скорости кровотока (средней и минимальной)	+	+

Как видно из таблицы, такие эхографические признаки, как нарушение корково-медуллярной дифференцировки, обеднение интратрениального рисунка, возникновение реверсного диастолического кровотока и снижение скорости кровотока за счет преимущественно средней и минимальной, являются характерными для острого повреждения почек как у доношенных, так и у глубоко недоношенных детей. В свою очередь, повышение эхогенности паренхимы почек, отек тканей в воротах почек или стенках лоханки, повышение IR почечных артерий всех уровней могут быть у глубоко недоношенных детей признаками структурной незрелости и/или реактивными состояниями на фоне сопутствующих заболеваний. Что касается увеличения размеров почек на фоне ОПП, то у глубоко недоношенных детей данный признак может быть использован только при сравнении с предыдущим исследованием, т.к. определенных нормативов для глубоко недоношенных детей не существует, а расчет индекса почечной массы также не является корректным в плане использования у глубоко и экстремально недоношенных детей ввиду их малых размеров.

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Ультразвуковое исследование почек является весьма информативным при комплексной оценке выраженности их повреждения. Характерными ультразвуковыми признаками острого повреждения почек у глубоко недоношенных детей в периоде новорожденности являются неравномерное диффузное повышение эхогенности, образование мелких анэхогенных аваскулярных включений (кист) паренхимы, обеднение почечного кровотока, возникновение реверсного диастолического кровотока и снижение скорости кровотока за счет преимущественно средней и минимальной, нарушение корково-медуллярной дифференцировки.

2. Эхографические изменения могут носить лабильный характер и меняться в короткие временные промежутки в зависимости от клинического течения заболевания. Изменчивый характер эхографических изменений при ОПП требует регулярного ультразвукового мониторинга при данном заболевании с интервалом в 2–4 дня.

3. Отсутствие анэхогенных образований в паренхиме почки через 1–5 месяцев наблюдения могут быть связаны с техническими ограничениями метода УЗ-исследования в распознавании фиброза, что требует дальнейшего медицинского наблюдения и сохранения настороженности педиатра и детского нефролога в отношении почечной патологии у недоношенных детей.

### **3.3.3 Особенности эхографической картины легких у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ**

В рамках данного исследования был проведен анализ количества рентгенологических исследований грудной клетки у недоношенных детей подгруппы Ie. Так, их среднее количество на одного ребенка составило 19, за время пребывания в стационаре на первом и втором этапах выхаживания. Несмотря на то, что рентгеновское исследование грудной клетки входит в обязательный стандарт диагностики при многих заболеваниях (патология органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, врожденных пороков сердца, контроля



положения центральных внутривенных катетеров, дренирующих устройств, оценки эффективности проведения респираторной терапии и др.), более широкое использование ультразвукового исследования может в значительной степени снизить объем лучевой нагрузки на недоношенных детей. Так, при детальном анализе выполненных повторных рентгенологических исследований органов грудной клетки у детей подгруппы Ie нами было выявлено, что более 30% из назначенных исследований можно было заменить ультразвуковым исследованием.

765 детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, было выполнено УЗИ легких, результаты которых представлены в таблице 3.37.

Ультразвуковое исследование легких включало оценку следующие данных: наличие А-линий, В-линий, симптом скольжения висцеральной плевры, линия плевры, пневматизация легких, скопление жидкости между листками плевры.

Таблица 3.37 – Результаты ультразвуковых исследований легких у детей подгруппы Ie

УЗ-признаки	ОНМТ (n=431)		ЭНМТ (n=325)	
	n	%	n	%
А-линии, единичные В-линии (до 3 в межреберье)	58	13,4%	7	2,1%
Множественные В-линии	204	47%	136	42%
Отсутствие симптома скольжения	7	1,6%	6	1,8%
Консолидация	101	23%	129	40%
Скопление жидкости между листками плевры	65	15%	58	18%

Как видно из таблицы, при проведении УЗИ легких практически в половине случаев у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, были выявлены множественные В-линии (более 3 в одном межреберье) – 47% и 42% соответственно, возникновение которых указывает на изменение количества жидкости в ткани легкого (рисунок 3.26). При выраженном интерстициальном отеке формируется паттерн «белого легкого». Целесообразно отметить, во всех случаях данные пациенты нуждались в респираторной поддержке: 64% – в ИВЛ, 36% – в

неинвазивной респираторной поддержке, кислородозависимость  $>25\%$  отмечалась у 32% детей. Подобная эхографическая картина характерна как для пневмонии, так и для транзиторного тахипноэ новорожденного. При этом в случае тяжелого течения данных состояний может наблюдаться скопление жидкости между листками плевры.

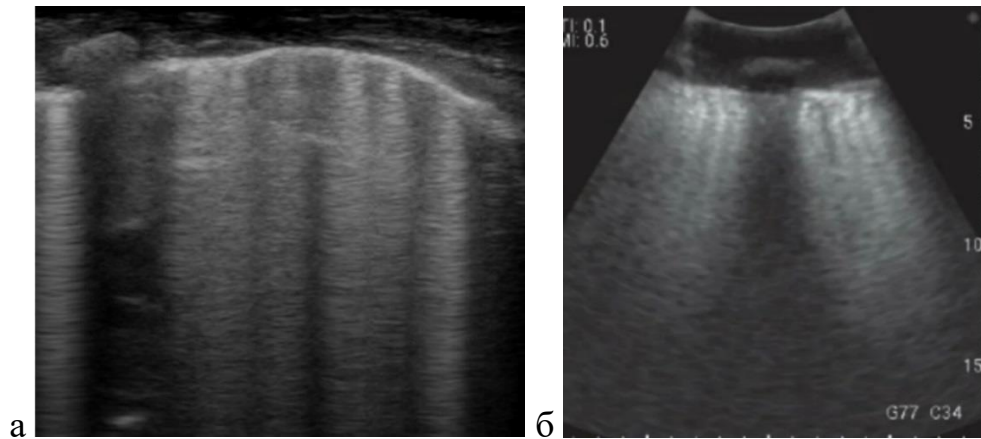


Рисунок 3.26 – Эхограмма легкого: а, б – ультразвуковая картина интерстициальной пневмонии. Множественные В-линии – ультразвуковая картина выраженного интерстициального синдрома

Зоны консолидации (рисунок 3.27), характеризующиеся двумя характерными ультразвуковыми признаками – Tissue-like sign (тканевый признак) и Shred sign (признак неровной, «рваной» границы), встречались у 23% детей, родившихся с ОНМТ, и практически вдвое чаще у детей, родившихся с ЭНМТ (40%).

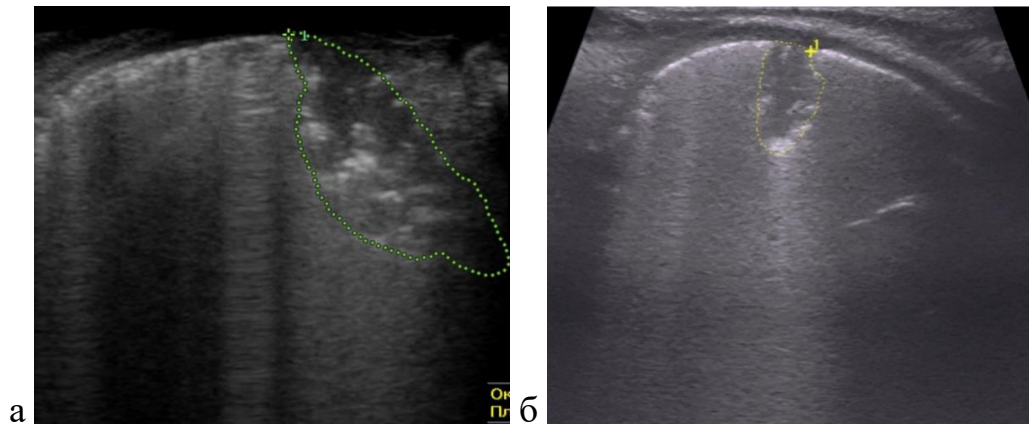


Рисунок 3.27 – Ультразвуковая картина консолидации легочной ткани при пневмонии; а, б – определяются участки консолидации очагового характера с наличием светящихся бронхиол (отмечены пунктиром)

Консолидация легочной ткани может являться признаком пневмонии, однако у недоношенных детей требуется проведение дифференциальной диагностики с РДС (рисунок 3.28), для которого характерно расположение участков консолидации по задней поверхности легких, что обусловлено худшей вентиляцией данных зон.

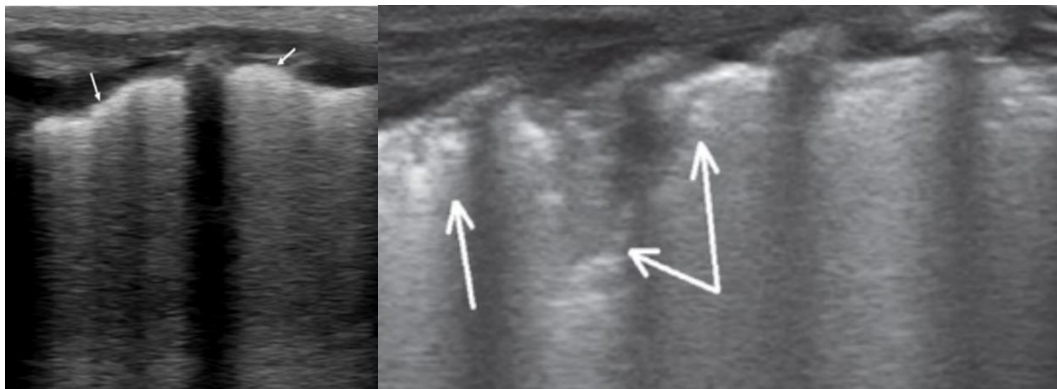


Рисунок 3.28 – Ультразвуковая картина альвеолярной консолидации при РДС: на фоне тяжелого интерстициального отека по задней поверхности определяются зоны консолидации, расположенные субплеврально (указаны стрелками)

У 66 детей с ОНМТ и 37 с ЭНМТ клинически отмечался РДС средней тяжести, при котором участки консолидации по данным УЗИ диагностировались сразу под плеврой, не распространялись вглубь легкого, при этом всегда данная

картина сочеталась с симптомом «белого легкого». В случае тяжелых форм РДС, который отмечался у 21 ребенка с ОНМТ и 92 с ЭНМТ, зоны консолидации распространялись вглубь легкого. Таким образом, двухстороннее наличие участков консолидации под плеврой, располагающихся преимущественно по задней поверхности в сочетании с профилем «белого легкого» (на фоне интерстициального отека) является признаком РДС. Данные эхопризнаки позволяют проводить дифференциальную диагностику с транзиторным тахипноэ новорожденных (ТТН), эхографическая картина которого характеризуется преобладанием В-линий, в том числе сливных, с обеих сторон, что весьма затруднительно при выполнении других диагностических методов.

Что касается ультразвуковой диагностики пневмоний, для которых помимо преобладания В-линий также характерно выявление зон консолидации, то при проведении дифференциальной диагностики следует учитывать, что «консолидации при пневмониях характеризуются неровными краями, различной формой и размерами, расположением в ткани легкого, асимметричностью, могут сопровождаться наличием В-линий или интерстициального синдрома в соседних с консолидацией участках легкого. Наличие светящихся бронхиол характерно для начала пневмонии, а их отсутствие для ателектаза. На ранних этапах развития пневмонии ультразвуковая картина может напоминать таковую при РДС. В этом случае дополнительными диагностическими критериями являются время появления консолидации и наличие лабораторных признаков воспаления» [188]. В нашем исследовании данная эхографическая картина была выявлена у 14 детей, родившихся с ОНМТ, что было подтверждено клиническо-лабораторными данными и данными инструментальных методов исследования (рентгенография органов грудной клетки).

Целесообразно отметить, что практически все дети с выявленными эхопризнаками консолидации при УЗИ легких нуждались в кислородной поддержке: 194 (84,3%) ребенка находились на ИВЛ, 34 (14,84%) ребенка нуждались в неинвазивной респираторной поддержке. На спонтанном дыхании

находилось только 2 (0,86%) детей. При этом кислородозависимость  $>25\%$  ( $FiO_2 > 0,25$ ) отмечалась 63% детей с УЗ-признаком консолидации.

Преобладание А-линий при отсутствии феномена скольжения легкого и В-линий указывает на пневмоторакс, который в М-режиме подтверждается симптомом «штрихкода», встречалось у 13 детей, 7 из которых родились с ОНМТ, а 6 – с ЭНМТ. У всех детей пневмоторакс был односторонним. В 80% (n=10) случаев данные пациенты нуждались в респираторной поддержке, а пневмоторакс осложнял течение врожденной пневмонии или РДС. У 3 детей (двое из которых были с ОНМТ и 1 с ЭНМТ) респираторную поддержку не проводили, а пневмоторакс был расценен как спонтанный, ненапряженный, который купировался без дополнительных медицинских вмешательств.

Плевральный выпот не является специфичным показателем и достаточно часто встречался у недоношенных детей, родившихся как с ОНМТ, так и с ЭНМТ (15% и 18% соответственно), и чаще был выявлен у детей с тяжелым течением пневмоний (чаще односторонний) и при сердечной недостаточности (чаще носит двусторонний характер), в том числе обусловленной легочной гипертензией на фоне БЛД. Для недоношенных детей, находящихся в условиях ОРИТН в вынужденном положении, при проведении УЗИ наибольшее скопление плеврального выпота чаще всего локализуется в задней части грудной клетке выше уровня диафрагмы. Измерение толщины плеврального выпота следует проводить в месте наибольшего скопления с указанием локализации.

Результаты нашего исследования демонстрируют достаточно высокую информативность УЗИ легких у недоношенных новорожденных, которое позволяет выявить и провести дифференциальную диагностику причин дыхательной недостаточности.

С целью диагностики заболеваний легких у новорожденных, особенно родившихся преждевременно, в комплексное лабораторно-инструментальное обследование целесообразно включить ультразвуковое исследование легких.

В отличие от рентгенологического метода исследования, которое дает в отношении легких преимущественно информацию о наличии или отсутствии

пневмонии и плеврального выпота, ультразвуковое исследование может быть более чувствительно в отношении определения локализации процесса и глубины поражения легочной ткани, что может значительно помочь в проведении дифференциальной диагностики РДС и ТТН у недоношенных детей. Более широкое использование УЗ-метода исследования в реанимационных отделениях новорожденных и неонатальных отделениях позволяет минимизировать лучевую нагрузку, к которой недоношенные новорожденные значительно более уязвимы. Динамическое ультразвуковое наблюдение позволяет оценивать динамику заболеваний и эффективность лечения.

«Немаловажным преимуществом этого метода исследования является и то, что ультразвуковая оценка состояния легочной ткани может быть использована для прогнозирования успешности отлучения ребенка от респираторной поддержки по мере восстановления паттерна "нормальное легкое"» [300].

Таким образом, считаем целесообразным проведение ультразвукового исследования легких у всех недоношенных детей в качестве рутинного скринингового метода диагностики с целью оценки состояния легочной ткани. В качестве наглядного примера эффективности данного метода приводим клиническое наблюдение ребенка Михаила Ю.

*Недоношенный мальчик, Михаил Ю., родившийся от 4-й беременности (1 беременность – своевременные роды, 2 и 3-я – неразвивающиеся беременности) с гестационным возрастом 28 недель, путем экстренного кесарева сечения, с массой тела 1200 г. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания в 1 и 2 триместрах (лечение – утрожестан 200 мг). Во 2 триместре была диагностирована ИЦН, по поводу которой была проведена хирургическая коррекция. Помимо этого, во втором триместре беременности мать перенесла новую коронавирусную инфекцию в легкой форме (с подъемом температуры до субфебрильных цифр).*

*При рождении состояние ребенка расценивалось как тяжелое, закричал не сразу, крик – слабый, отмечались признаки дыхательной недостаточности (раздувание крыльев носа, втяжение уступчивых мест грудной клетки,*

крепитирующие хрипы, ослабленное дыхание). Оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. Сразу после рождения ребенку была начата респираторная терапия – биназ СРАР, к концу первой и пятой минут жизни ЧСС более 100 в мин., нерегулярное самостоятельное дыхание, сохранялся диффузный цианоз, гипотония, гипорефлексия. Регулярное дыхание с 6 минуты жизни. Проведено введение экзогенного сурфактанта, после чего ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, где была продолжена респираторная терапия биназ СРАР.

На момент поступления в ОРИТН состояние ребенка тяжелое. Реакция на осмотр слабая, плач слабый, поза слабой полуфлексии. Мышечный тонус снижен. Отмечается быстрое истощение рефлексов. Кожные покровы с акроцианозом, мраморным рисунком. Мягкие ткани пастозны. Дыхание спонтанное, регулярное со значительным втяжением межреберий, подреберий. Аускультативно отмечалось ослабление дыхания по всем полям, с резким ослаблением в нижних долях легких с обеих сторон. В ОРИТН ребенку было проведено лабораторно-инструментальное обследование (НСГ, УЗИ органов брюшной полости и почек, ЭХО-КГ, РГ органов грудной клетки), результаты которых представлены в таблице 3.38.

Таблица 3.38 – Результаты выполненных исследований на базе ОРИТН родильного дома

Название исследования	Возраст	Результат
ЭХО-КГ	3 с.ж.	ОАП – 3,3 мм, V – 97,0 см/с. ООО – 4,1 мм со сбросом крови слева направо. Сократительная функция ЛЖ не нарушена. Насосная функция не нарушена
НСГ	1 с.ж.	Эхопризнаки субэпандимной кисты слева, выраженной ишемии перивентрикулярных отделов на фоне структурной незрелости. Нарушение гемодинамики
УЗИ ОБП и почек	1 с.ж.	Эхопризнаки небольшого количества свободной жидкости в брюшной полости
РГ органов грудной клетки	3 с.ж.	Двусторонняя пневмония на фоне СДР

Как видно из таблицы, в первые 3 суток жизни ребенку было проведено ультразвуковое исследование головного мозга, органов брюшной полости, почек и сердца, а также РГ органов грудной клетки, по результатам которого была заподозрена двусторонняя пневмония на фоне СДР.

После стабилизации состояния на 7 сутки жизни ребенок был переведен в ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» на долечивание. При поступлении состояние расценивалось как тяжелое. Отмечалась поверхностное дыхание с одышкой, участием вспомогательной мускулатуры и втяжением уступчивых мест грудной клетки; влажные проводные хрипы, крепитация; слизистая мокрота с геморражем. Ребенку была проведена интубация и начата ИВЛ, режим: SIMV. PIP 6 см; PEEP: 22 см; T<sub>in</sub>: 0,35 с; FiO<sub>2</sub>: 40%; Частота: 44/мин, MEAN: 11.

Сразу при поступлении в ОРИТН ребенку было проведено полное ультразвуковое обследование (которое во всех случаях включало исследование головного мозга, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, легких и сердца), результаты которого сведены в таблицу 3.39.

Таблица 3.39 – Результаты выполненных исследований на базе ОРИТН ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ»

Название исследования	Возраст	Результат
ЭХО-КГ	7 с.ж.	ООО – 3 мм со сбросом крови слева направо. Размеры полостей сердца в пределах нормы. Поперечные трабекулы, эктопическое крепление хорды митрального клапана в левом желудочке. Показатели систолической функции левого желудочка в пределах нормы. Клапанный аппарат без патологии. Выпота в полости перикарда нет
НСГ	7 с.ж.	Эхопризнаки гипоксически-ишемических изменений веществ головного мозга на фоне морфологической незрелости, мелкой кисты сосудистого сплетения слева, повышении показателей периферического сопротивления на ПМА
УЗИ ОБП и забрюшинного пространства	7 с.ж.	Эхопризнаки диффузных изменений печени и паренхимы почек



## Продолжение таблицы 3.39

УЗИ легких	7 с.ж.	Эхопризнаки врожденного порока нижней доли левого легкого (кистозно-аденоматозная мальформация?), интерстициальных изменений с участками консолидации в нижней доле правого легкого
------------	--------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Как видно из таблицы, по результатам ЭХО-КГ по сравнению с результатами, полученными при рождении, отмечается закрытие ОАП. По данным НСГ отмечается характерная эхографическая картина для недоношенных детей в виде выраженной морфологической незрелости структур головного мозга и гипоксически-ишемических изменений. По результатам УЗИ ОБП и забрюшинного пространства отмечаются диффузные изменения паренхимы печени и почек, что может быть обусловлено течением сопутствующих заболеваний и гипоксическим воздействием на организм в целом в том числе и на почки.*

*В свою очередь, при проведении УЗИ легких было выявлено, что нижняя доля левого легкого увеличена в размерах и представлена разнокалиберными множественными кистами с гиперэхогенными стенками (рисунок 3.29). При ЦДК дополнительных изолированных сосудов, подходящих к измененной части легкого, выявлено не было. В правом легком в области нижней с средней долей отмечались множественные сливные В-линии с участками консолидации. В плевральных полостях свободная жидкость на момент осмотра не определялась. По результатам исследования был заподозрен ВПР левого легкого – кистозно-аденоматозная мальформация и признаки интерстициальных изменений с участками консолидации правого легкого (на фоне пневмонии?).*

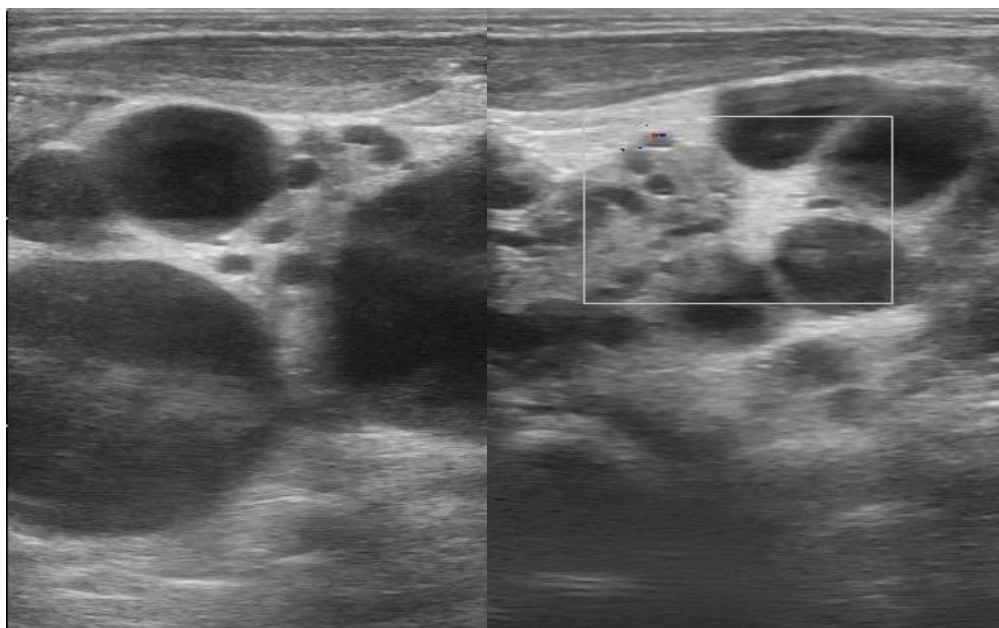


Рисунок 3.29 – Эхограмма левого легкого. Нижняя доля представлена множественными кистами. При ЦДК – кровоток (дополнительные изолированные сосуды) не выявлены

*После чего ребенку незамедлительно были проведены РГ и КТ органов грудной клетки. По данным РГ (7 с.ж) было отмечено смещение средостения вправо; асимметрия куполов диафрагмы: справа расположение на уровне Th10, слева купол нечеткий, расположен на уровне Th12, снижение пневматизации правого легкого и неоднородные участки дольковых вздутий левого легкого. По результатам исследования заподозрен ВПР левого легкого на фоне кистозных изменений и инфильтративные изменения.*

*По результатам однофотонной эмиссионной компьютерной томографии совмещенной с компьютерной томографией легких (7 с.ж) были получены следующие данные:*

*В правом легком пневматизация неравномерно снижена во всех отделах. На верхушках определяются множественные разнокалиберные очажки вздутия. В средней и нижней долях в задних отделах определяются выраженные изменения интерстиция, утолщения, отека, деформации легочного рисунка с очажками и зонами просветления на этом фоне. В средних задних субплевральных отделах определяются очажки вздутия с плотными стенками.*

*На этом фоне четко прослеживаются просветы главного и долевого бронхов, просвет сегментарных достоверно не прослеживаются.*

*Левое легкое увеличено в объеме, представлено множественными кистами различного размера с плотными стенками. Определяется главный бронх, верхнедолевой у основания и нижнедолевой, сужающийся в дистальном отделе плотными утолщенными стенками.*

*Средостение смещено вправо, не расширено.*

*Свободной жидкости в серозных полостях не определяется. Мягкие ткани грудной клетки не изменены.*

*Заключение: КТ-признаки врожденной кистозно-аденоматозной мальформации левого легкого. Выраженные интерстициальные изменения правого легкого с признаками интерстициального отека, вероятнее всего за счет перенесенного РДС и врожденной пневмонии.*

Как наглядно продемонстрировано в данном клиническом примере, своевременно проведенное УЗИ легких позволило установить диагноз, который не был заподозрен ни при пренатальном УЗИ, ни при РГ органов грудной клетки в ОРИТН родильного дома, при этом существенно отягощал общее состояние ребенка и в корне менял тактику его лечения и дальнейшего наблюдения. Целесообразно отметить, что рутинное УЗИ легких после рождения имеет особенно важное значение в группе недоношенных детей, т.к. пренатальная диагностика ВПР легких становится возможна только с 20-й недели гестации, при котором может определяться в легком участок повышенной эхогенности или наличие кистозных структур, до этого момента вероятность диагностики крайне низкая.

### **3.3.4 Ультразвуковое исследование мягких тканей у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ**

Не менее важным как для диагностики, так и для оценки эффективности лечения сосудистых гиперплазий мягких тканей является ультразвуковое

исследование. Инфантильные гемангиомы (ИГ) (сосудистые гиперплазии) характеризуются реактивным опухолеподобным ростом ткани, в основе которого лежит пролиферация клеток эндотелия капилляров [14].

У недоношенных детей распространенность ИГ коррелирует со степенью зрелости ребенка. В обширном исследовании «случай-контроль» [14, 135] было показано, что низкая масса тела при рождении (менее 2500 г) является самым существенным фактором риска развития ИГ. Для каждых 500 г дефицита массы тела при рождении риск ИГ увеличивается на 40%. Также у глубоко недоношенных детей чаще встречаются множественные гемангиомы.

Среди исследуемой нами группы детей, наблюдавшихся в ЦВЛ, инфантильные гемангиомы встречались у 681 (23%) ребенка, что практически в 7,5 раз чаще чем у доношенных (3,1%).

Всем детям было выполнено УЗИ мягких тканей. При проведении исследования в В-режиме фиксировались следующие данные: локализация сосудистой гиперплазии (в дерме, подкожно жировой клетчатке, в мышечной ткани, относительно поверхностной фасции), эхогенность (пониженная/средняя/повышенная), структура (неоднородная с гипо/анэхогенными очагами, мелкоячеистая, однородная), контуры (четкие/нечеткие, ровные/неровные) и размеры (рисунок 3.30).

В режиме ЦДК указывалась степень васкуляризации (гипер-, гипо-, аваскулярный, артерио-венозный шунт), локализации сосудов (центральная, периферическая, смешанная), вид кровотока (артериальный, венозный, смешанный), количество сосудов в одном ультразвуковом скане, наличие/отсутствие питающего сосуда, его диаметр и глубина, а также проводилось спектральное доплеровское картирование с оценкой показателей IR, Vmax, Vmin на питающем сосуде, на крупных сосудах, на сосудах среднего и мелкого диаметра.

Данная информация необходима для оценки эффективности проводимой терапии, в ходе которой отмечается уменьшение толщины сосудистой

гиперплазии, снижение скоростных показателей и увеличение показателя периферического сопротивления (IR).

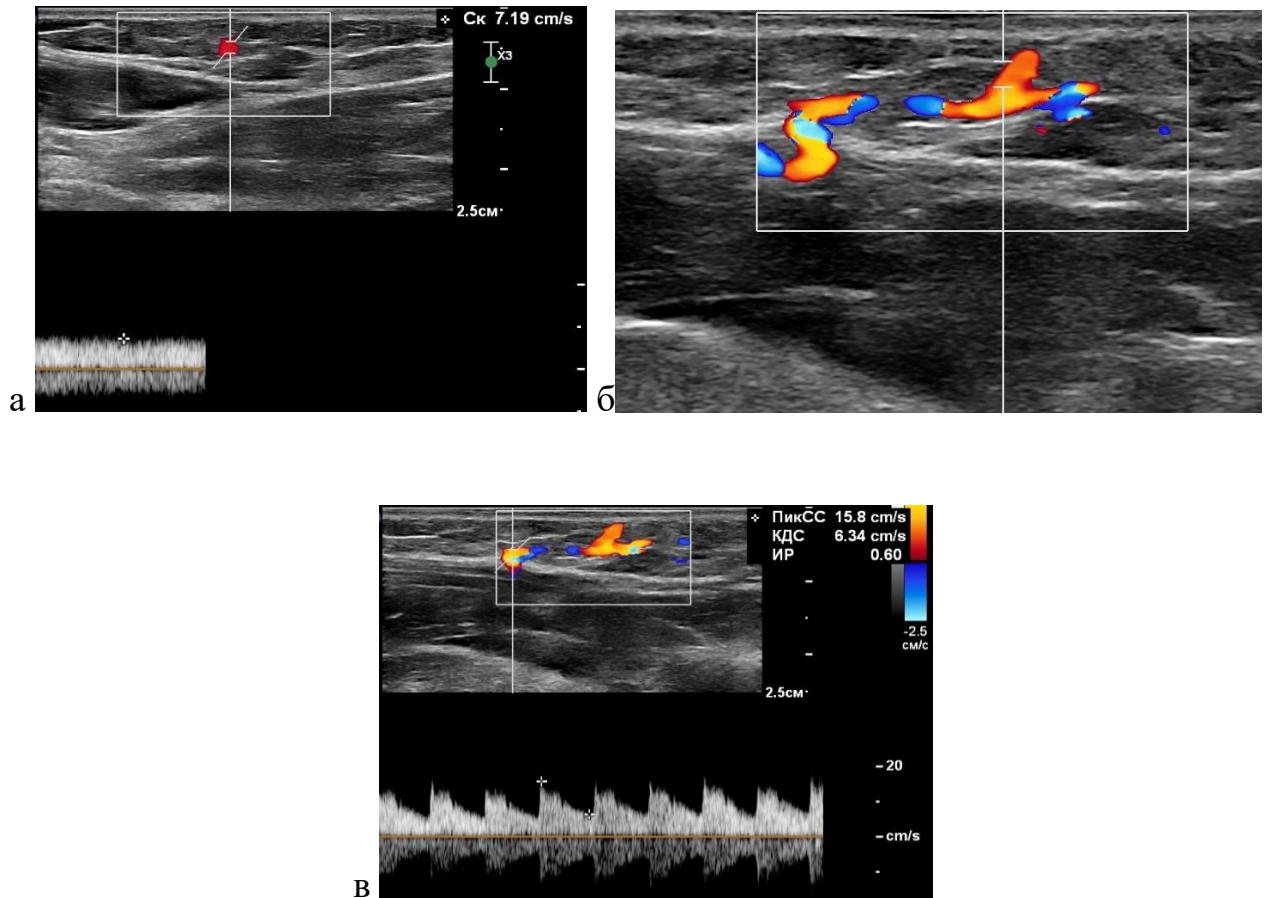


Рисунок 3.30 – Ребенок В., 6 месяцев. Исследование мягких тканей предплечья: а, б, в – в области подкожно-жировой клетчатки определяется дополнительная ткань, неоднородная по структуре. В режиме ЦДК – определяется обильная васкуляризация и питающий сосуд

Так, по данным нашего исследования, в 100% (n=76) случаев выявленных сосудистых гиперплазий, требующих медикаментозной коррекции к 36 месяцам скорректированного возраста, данные образования находились в стадии инволюции. Толщина сосудистых гиперплазий практически во всех областях не превышала 3 мм и только в околоушной области достигала 6 мм, при этом изначально имея крупные размеры. В стадии инволюции кровотоков был представлен единичными сосудами с высокими показателями периферического сопротивления (рисунки 3.31 – 3.34).



Рисунок 3.31 – Сосудистая гиперплазия мягких тканей до и после лечения: а–в – до лечения; г–д – после лечения. Отмечается уменьшение толщины сосудистой гиперплазии, снижение скоростных показателей и увеличение показателей периферического сопротивления

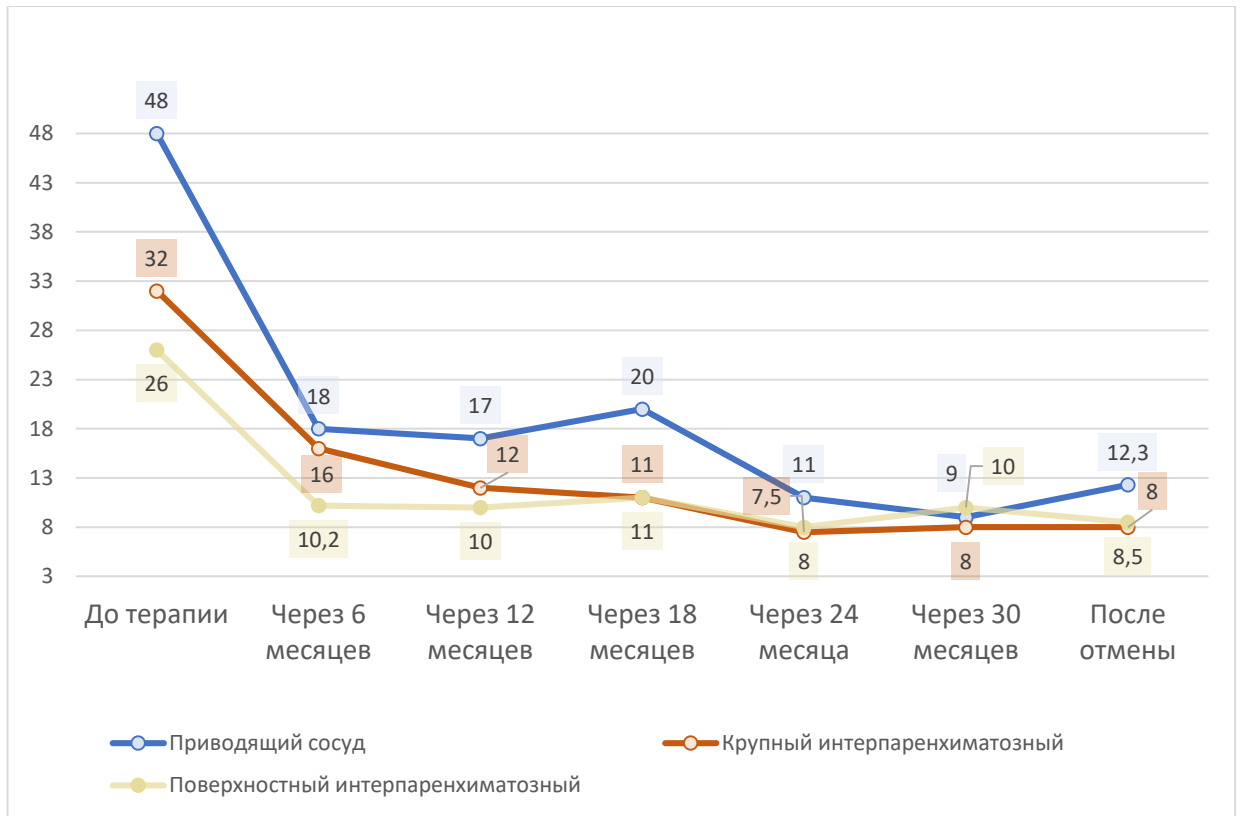


Рисунок 3.32 – Скорость кровотока в сосудах сосудистой гиперплазии на различных этапах лечения по данным УЗИ при ЦДК (см/с)

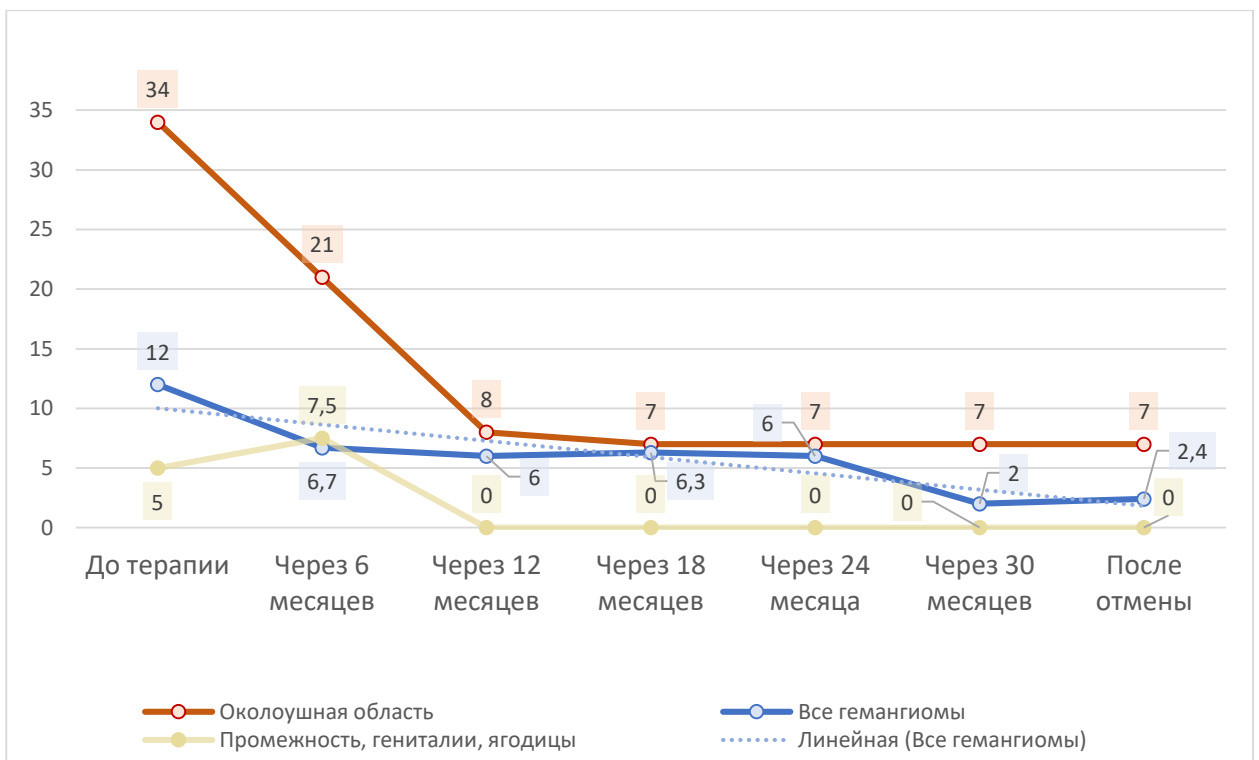


Рисунок 3.33 – Толщина сосудистой гиперплазии (мм) на различных этапах лечения по данным УЗИ

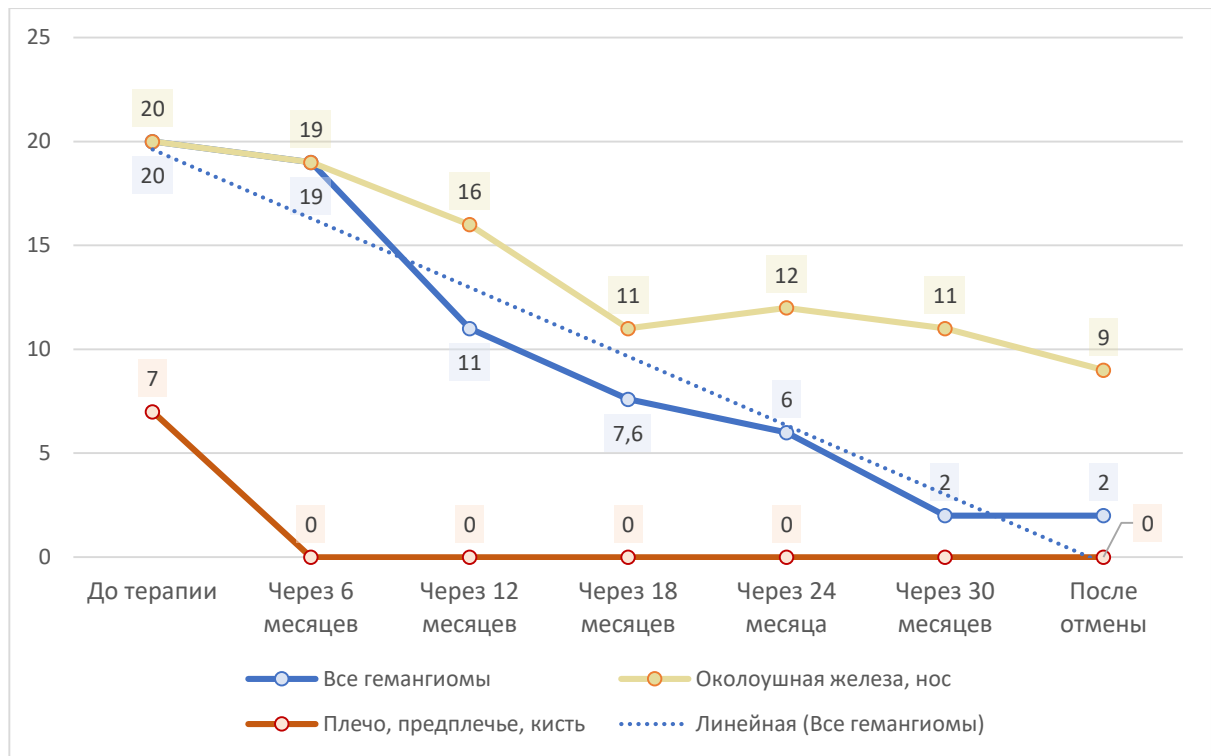


Рисунок 3.34 – Количество сосудов в сосудистой гиперплазии на различных этапах лечения по данным УЗИ при ЦДК в одном скане

Ввиду высокой частоты встречаемости сосудистых гиперплазий мягких тканей у педиатра должна сохраняться настороженность относительно диагностики гемангиом внутренних органов у данного контингента в постнеонатальном периоде. В нашем исследовании множественные гемангиомы печени встречались у 54 детей (1,8%) (рисунок 3.35).

При этом для гемангиом внутренних органов характерно более позднее проявление, и чаще они возникают именно в постнеонатальном периоде. Так, только у 12 детей они были выявлены на стационарном этапе выхаживания.



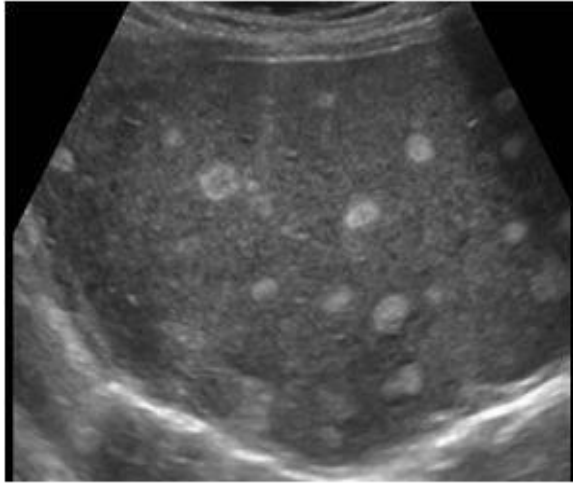


Рисунок 3.35 – Множественные гемангиомы печени у недоношенного ребенка в корригированном возрасте 4 месяца (первично диагностированные)

Все дети со множественными гемангиомами печени получили лечение пропранололом с положительной динамикой. В среднем через 3 месяца от момента начала лечения дополнительные очаговые изменения печени при проведении УЗИ внутренних органов выявлены не были.

Таким образом, ультразвуковое исследование мягких тканей при наличии инфантильных гемангиом имеющих тенденцию к росту после рождения является информативным методом диагностики и оценки эффективности проводимого лечения.

Всем детям с поверхностными младенческими гемангиомами на основании результатов нашего исследования можно рекомендовать проведение УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства в возрасте 4–6 месяцев жизни, несмотря на проведенные ранее исследования, для исключения сосудистых гиперплазий внутренних органов.

### **3.3.5 Ультразвуковое исследование паховых каналов у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ**

Другой серьезной проблемой у недоношенных младенцев, приводящей к летальности и увеличению сроков лечения, является паховая грыжа. Частота

заболеваемости паховой грыжей увеличивается с уменьшением массы тела и является самой высокой у детей с экстремально низкой массой тела [14]. Информация, полученная в исследовании W. Nelson [235], свидетельствует о том, что врожденные паховые грыжи у новорожденных и детей грудного возраста регистрируется в 0,88% – 4,4% случаев, однако этот показатель может достигать 40% у недоношенных новорожденных, чей вес составляет 500–1000 г.

В нашем исследовании частота паховых грыж составила 19% (n=143), из которых детей с ОНМТ было 89 (14%), с ЭНМТ – 84 (26%).

У недоношенных детей, имеющих малый гестационный возраст, низкую массу тела при рождении, малый вес во время операции, а также сопутствующие заболевания, такие как внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), открытый артериальный проток (ОАП), некротизирующий энтероколит (НЭК), бронхолегочная дисплазия (БЛД), зависимость от кислорода и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), противопоставление рисков ущемления после выписки из стационара и возможных послеоперационных осложнений в результате паховой герниотомии, требует своевременной диагностики [14, 89, 235]. У 10,5% – 24% пациентов происходит ущемление содержимого паховой грыжи, которое может привести к тяжелым осложнениям, таким как некроз сегмента кишечной трубки, гибель гонад (яичка или яичника), вплоть до летального исхода. Паховые грыжи у недоношенных детей особенно склонны к ущемлению [14].

Среди изучаемых нами детей ущемление паховой грыжи на первых этапах выхаживания было зафиксировано у 9% (n=13).

Ультразвуковое исследование паховых каналов позволяет безошибочно интерпретировать изображение и установить диагноз, а также оценить содержимое грыжевого мешка, что является важным для неонатологов и хирургов в определении тактики ведения и лечения таких пациентов (рисунок 3.36).

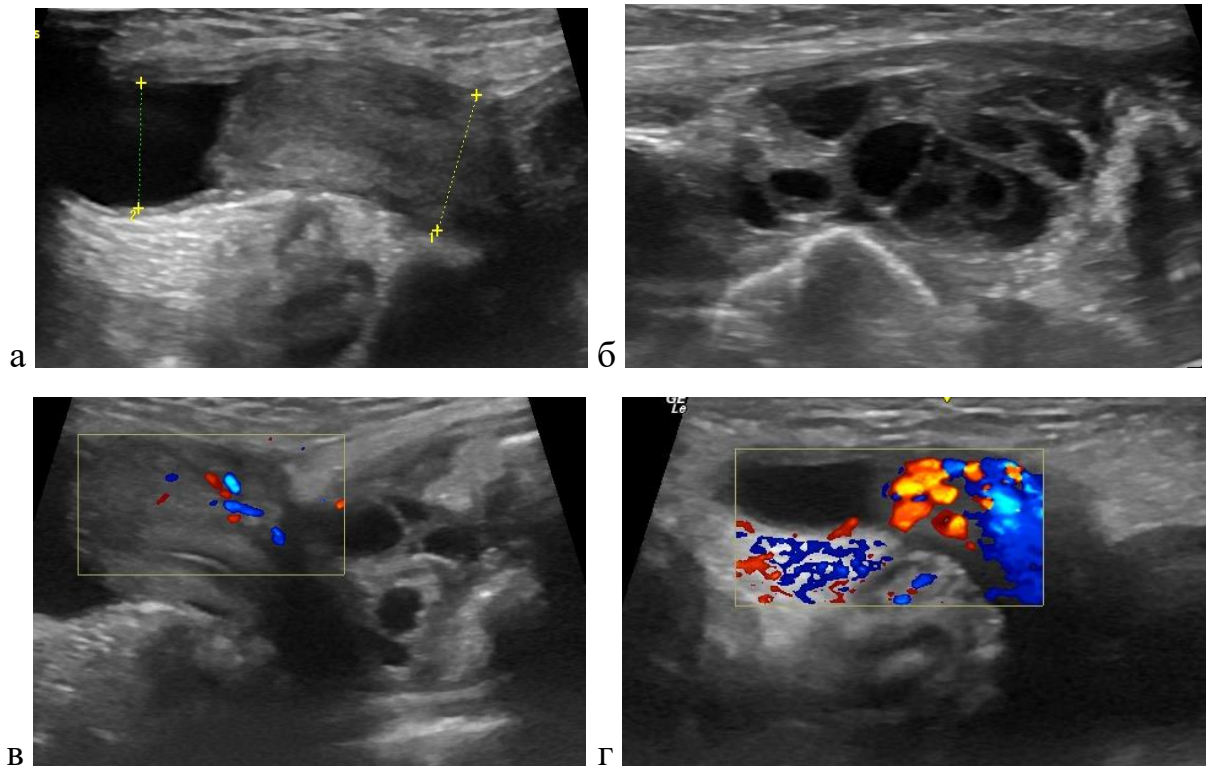


Рисунок 3.36 – Эхограммы паховых каналов недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в неонатальном и раннем постнеонатальном периоде. В просвет пахового канала входит грыжевой мешок: а – содержимое грыжевого мешка – петля кишки; б – в структуру грыжевого мешка входит петля кишки и яичник; в – в структуру грыжевого мешка входит петля кишки, яичник находится у входа в паховый канал; г – в режиме ЦДК определяется кровоток в стенке кишки, входящей с состав грыжевого мешка

В группу высокого риска попадают паховые грыжи, при которых в структуре грыжевого мешка находится яичник, что при ущемлении поможет привести к его повреждению. Своевременно установленный диагноз позволяет быстро определиться с тактикой лечения. Ультразвуковое исследование паховых каналов позволяет без труда диагностировать наличие/отсутствие паховой грыжи и провести оценку содержимого грыжевого мешка. Целесообразно всем недоношенным детям в рамках проведения первого ультразвукового обследования после рождения проводить исследование паховых каналов для исключения патологии.

### **3.4 Клинические проявления и отдаленные последствия COVID-19 у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ**

Проблема влияния новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на здоровье глубоко недоношенных детей в настоящее время остается малоизученной [133, 144]. В первую очередь, это связано с немногочисленной группой данного контингента в общей популяции (менее 2%) [133, 267]. В связи с этим клиническое течение заболевания и воздействие SARS-CoV-2 на организм инфицированных недоношенных детей как в неонатальном, так и в постнеонатальном периодах недостаточно хорошо охарактеризованы [256, 267].

При этом хорошо известно, что глубоко недоношенные дети угрожаемы по многим заболеваниям за счет выраженной морфофункциональной незрелости органов и систем на момент рождения и особенностей, связанных с «внеутробным» созреванием [67]. Это объясняет их высокий уровень заболеваемости в постнеонатальном периоде. 7% – 30% детей, родившихся с ОНМТ, и 35% – 80% детей, родившихся с ЭНМТ, страдают бронхолегочной дисплазией, что делает данную группу детей крайне уязвимой к респираторным вирусным инфекциям [145].

Коронавирусная инфекция у недоношенных детей представляет собой исключительную подгруппу от общего числа случаев заражения COVID-19 во всем мире со своими уникальными проблемами [254, 322].

Помимо этого, известно, что COVID-19, перенесенный женщиной во время беременности, может иметь неблагоприятные последствия как для плода, так и на течение беременности, в частности, спровоцировать преждевременные роды [218, 237].

### 3.4.1 Анализ работы Центра восстановительного лечения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, ДГКБ им. З. А. Башляевой

За период с марта 2020 г. по март 2022 г. в Центре восстановительного лечения (ЦВЛ) детей, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), для амбулаторного наблюдения было прикреплено 275 детей. Средний возраст первичного обращения в ЦВЛ составил 3 месяцев. В структуре причин преждевременных родов среди прикрепленных пациентов за данный период у 27 (9,8%) матерей (подгруппа Im) она была определена, как новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, которая была выявлена за период беременности. Все женщины имели COVID-19 позитивный статус.

8 женщин перенесли COVID-19 в первом триместре, 10 – во втором и 9 – в третьем. В таблице 3.40 представлены данные о сроке перенесенной коронавирусной инфекции и сроке гестации недоношенных детей.

Таблица 3.40 – Распределение детей по массе тела и гестационному возрасту при рождении от матерей, перенесших в разные сроки беременности COVID-19

Триместр беременности	Количество детей		Гестационный возраст	Масса тела при рождении
	n	%		
I	8	30%	28–32	1100–1480
II	10	37%	24–26	490–770
III	9	33%	26–32	520–1350

Дети, матери которых перенесли коронавирусную инфекцию во втором триместре, родились с гестационным возрастом 24–26 недель с экстремально низкой массой тела при рождении 490–650 г. У 8 женщин, которые перенесли COVID-19 в первом триместре (до 12–13 недель), роды наступили на 28–32 неделях гестации, и младенцы родились с очень низкой массой тела при рождении 1100–1480, при этом причиной являлась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. COVID-19, протекавший в третьем триместре, спровоцировал роды непосредственно в период течения инфекции, все

женщины переносили заболевание в тяжелой форме, в том числе 6 из них нуждались в ИВЛ. Дети матерей, перенесших коронавирусную инфекцию в III триместре, родились со сроком гестации от 26 до 32 недель как с экстремально низкой, так и с очень низкой массой тела при рождении (520–1350 г).

Во всех 27 (100%) случаях имело место оперативное родоразрешение. Причиной этому служили как отслойка плаценты, преждевременные роды на очень ранних сроках гестации, так и тяжелое течение COVID-19 у беременных. При выявлении заболевания у матери до начала родовой деятельности в родильных домах родоразрешение, уход за новорожденными детьми и оказание им медицинской помощи осуществляли при строгом соблюдении регламентируемых противоэпидемических мероприятий (включавшим родоразрешение в средствах индивидуальной защиты, разобщение ребенка с матерью сразу после родов, не проводились контакт кожа к коже, прикладывание к груди, дети вскармливались адаптированными молочными смесями). В данной группе детей антенатальный путь передачи SARS-CoV-2 зарегистрирован не был, результаты ПЦР на РНК SARS-CoV-2 (назофарингеальные мазки) на 1 и 2-е сутки жизни у всех детей были отрицательными.

Целесообразно отметить, что массо-ростовые показатели у всех детей соответствовали сроку гестации на момент рождения. Структура заболеваемости детей, родившихся от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, представлена в таблице 3.41.

Заболевания крови в 93% случаев были представлены поздней анемией недоношенных, протекающей преимущественно в легкой форме. Следующим доминирующим патологическим состоянием в структуре заболеваний у глубоко недоношенных детей являлось поражение ЦНС, преимущественно гипоксически-ишемического характера, у 8 (30)% детей в сочетании с геморрагическим поражением головного мозга (ВЖК I – у 5 детей (18%), ВЖК II – у 3 (11%)).

Таблица 3.41 – Структура заболеваемости детей родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности

Нозологическая группа	3–4 месяца (начало наблюдения)	
	n=27	(%)
Заболевания крови	25	93%
Заболевания ЦНС	19	70%
Заболевания органа зрения	11	41%
Заболевания бронхолегочной системы	6	22%
Заболевания ССС	5	18%
Заболевания ЖКТ	4	15%
Врожденные пороки развития	2	7,4%

Поражение зрительных анализаторов с развитием ретинопатии недоношенных имело место в 41% случаев. Вместе с тем у части детей к скорректированному возрасту 12 месяцев отмечались и другие заболевания глаз (у 2 детей – миопия и гиперметропия).

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) была диагностирована у 22% детей, и имела легкую степень тяжести.

У 15% глубоко недоношенных детей выявлялись изменения со стороны органов пищеварения, преимущественно в виде функциональных нарушений.

Врожденные пороки развития в данной группе детей встречались у 3 (11%) пациентов и все они были связаны с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком.

Вышеописанные состояния являются характерными для глубоко недоношенных детей. Целесообразно отметить, что процент заболеваемости у данной группы детей был ниже, чем данные по ЦВЛ в целом, что может объясняться нормальным течением беременности до момента инфицирования женщин SARS-CoV-2. В настоящее время все дети данной группы продолжают амбулаторное наблюдение в Центре, на момент наблюдения состояние всех детей стабильное, у всех детей отмечается положительная динамика в состоянии здоровья, инвалидизирующих состояний у детей данной группы не выявлено.

Среди всех детей (n=476), наблюдавшихся за период с марта 2020 г. по март 2022 г. в ЦВЛ, доказанная коронавирусная инфекция была выявлена у 49 (10%) пациентов (подгруппа In). Новая коронавирусная инфекция считалась доказанной при положительном результате ПЦР назофарингеального мазка на SARS-CoV-2. Во всех случаях были зафиксированы семейные очаги новой коронавирусной инфекции.

7 (14%) детей перенесли заболевание в бессимптомной форме, а диагноз был установлен путем лабораторной диагностики – мазок из носа и зева методом ПЦР, который был взят у них, когда кто-то из их родственников переносил COVID-19.

21 (43%) ребенка перенесли коронавирусную инфекцию в легкой форме, среди основных симптомов отмечались:

- лихорадка < 38,5 (у 33% детей);
- поражение верхних дыхательных путей – кашель, боль в горле, заложенность носа (46%);
- гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе и диарея) (17%).

19 (39%) глубоко недоношенных детей перенесли COVID-19 в среднетяжелой форме, а 2 (4%) ребенка – в тяжелой форме. У 20 из них (95%) был установлен диагноз БЛД. Целесообразно отметить, что среди недоношенных детей, перенесших COVID-19 в бессимптомной и легкой форме БЛД, была установлена только у 2 детей (4%) и протекала в легкой форме.

Что касается клинических проявлений у детей, перенесших коронавирусную инфекцию в среднетяжелой форме, то они были представлены следующими характерными признаками: лихорадкой, признаками интоксикации, катаральными симптомами, гастроинтестинальными изменениями и изменениями в легких.

2 (4%) ребенка перенесли новую коронавирусную инфекцию в тяжелой форме и получали лечение в стационаре. У обоих детей была отмечена коморбидная патология. Целесообразно отметить, что оба случая произошли за



период 2021–2022 гг., что возможно обусловлено проявлением новых штаммов вируса.

Возраст одного из детей на момент госпитализации составлял 1 год 3 месяца. Девочка родилась на 26 неделе гестации с массой тела при рождении 680 г. Среди сопутствующих заболеваний на момент поступления в стационар были гидроцефалия неуточненная, киста задней черепной ямки, БЛД.

Второй ребенок был госпитализирован в возрасте 1 месяца 29 дней. Мальчик был рожден на 32 неделе гестации с массой тела 1400 г, сопутствующими диагнозами при поступлении являлись перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС 1 ст., ВЖК I, синдром угнетения безусловно-рефлекторной деятельности (разрешение), синдром тонусных нарушений на фоне морфофункциональной незрелости, анемия недоношенных средней степени. Функционирующая фетальная коммуникация: открытое овальное окно. НК 0 ст.

У обоих детей отмечались быстро нарастающие симптомы острой респираторной инфекции с признаками дыхательной недостаточности и на момент поступления в стационар  $SpO_2$  составлял  $\leq 93\%$ , у обоих детей отмечались гастроинтестинальные симптомы (рвота, боль в животе и диарея). На рентгенограммах у обоих детей были выявлены изменения типичные для вирусного поражения легких. При УЗИ легких отмечались эхопризнаки выраженных интерстициальных изменений с участками консолидации.

Оба ребенка получали симптоматическую терапию; терапию, направленную на поддержание водно-электролитного баланса и противовирусную терапию.

Лечения в условиях ОРИТ никому из пациентов не потребовалось.

Для проведения корреляции и выявления особенностей клинических проявлений коронавирусной инфекции у недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, мы включили в исследование подгруппу доношенных детей (подгруппа Is, n=76) раннего возраста (до 3 лет), наблюдавшихся в амбулаторном консультативном отделении ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» за тот же период времени (с 2020 по 2022 гг.) и перенесших новую коронавирусную

инфекцию. Все дети, включенные в данную подгруппу, родились в срок и преимущественно не имели хронических заболеваний 96% (один из детей состоял на учете у нефролога с диагнозом ИМС, один – у кардиолога с диагнозом ВПС ДМЖП, а один наблюдался у гастроэнтеролога с диагнозом ГЭРБ). 82% (n=63) перенесли коронавирусную инфекцию в бессимптомной и легкой форме, 18% – в среднетяжелой форме (с лихорадкой выше 38,5°). Никто из указанных детей не нуждался в лечении в стационаре.

У детей подгруппы Is были оценены клинические проявления в период течения COVID-19, подтвержденного результатами ПЦР назофарингеального мазка на SARS-CoV-2 (таблица 3.42).

Таблица 3.42 – Клинические проявления COVID-19 у детей в периоде раннего возраста

Клиническое проявление	Подгруппа Im Недоношенные COVID+ n=49	Подгруппа Is Доношенные COVID+ n=76	Точный тест Фишера P-value
Лихорадка	36 (73,5%)	16 (21,1%)	<,0001
Интоксикация	38 (77,6%)	18 (23,7%)	<,0001
Катаральные симптомы	42 (85,7%)	59 (77,6%)	0,3533
Гастроинтестинальные симптомы	33 (67%)	17 (22%)	<,0001
Изменения в легких	20 (40,8%)	14 (18,4%)	0,0077
Кожные проявления	4 (8,2%)	5 (6,6%)	0,7366

Среди основных особенностей течения COVID-19 у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, обращает на себя внимание процентное соотношение степеней тяжести течения. Так, на долю бессимптомной и легкой формы течения заболевания у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, приходилось 57%, в то время как у доношенных детей ее частота составила 82%. Соответственно, в среднетяжелой и тяжелой формах заболевание у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, протекало у 43% по сравнению с 18% в подгруппе доношенных детей.

Что касается клинических проявлений, то они были представлены характерными признаками в обеих подгруппах, однако важно отметить, что у детей, родившихся недоношенными, почти в два раза чаще отмечались гастроинтестинальные изменения (67% и 22% соответственно), что, скорее всего, связано с исходной функциональной несостоятельностью у них органов ЖКТ.

В отношении течения пневмонии на фоне новой коронавирусной инфекции следует отметить достоверную тенденцию к затяжному течению заболевания у недоношенных детей, средняя длительность которого почти в два раза превышала аналогичную у доношенных (7–10 дн. vs 12–16 дн.,  $p < 0,0001$ ). Здесь же уместно отметить и более длительную элиминацию вируса COVID-19 у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, по сравнению с детьми, родившимися доношенными ( $12 \pm 2$  дн. vs  $7 \pm 1$  дн.). Это можно объяснить существенными различиями у детей обеих подгрупп в плане общей и местной иммунологической защищенности. Безусловно, немаловажное значение при этом имеет и более выраженный неблагоприятный преморбидный фон у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. В частности, обращает на себя внимание, что у всех детей, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой формах, был ранее установлен диагноз БЛД (95%).

Среди других клинических проявлений следует отметить также существенное преобладание у детей исследуемой группы изменения в виде увеличения маркера воспаления в коагулограмме в виде повышения D-димера.

### **3.5 Анализ причин инвалидизации детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ**

Как известно, глубоко недоношенные дети находятся в группе высокого риска формирования и прогрессирования тяжелых хронических заболеваний вплоть до развития инвалидизирующих состояний.

Одной из задач нашей работы была оценка показателей инвалидизации недоношенных детей, родившихся с ОНМТ (подгруппа Ib ( $n=1801$ ) и подгруппа Ia ( $n=1160$ )) к 36 месяцам скорректированного возраста, полученные данные представлены на рисунке 3.37.



Рисунок 3.37 – Инвалидность у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста (%)

Всего в группе детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ ( $n=2961$ ), к 36 месяцам скорректированного возраста инвалидность была установлена у 356 (12%). Так, среди детей, родившихся с ЭНМТ, к 3-летнему возрасту инвалидность имели 209 (18%) ребенка, а среди детей, родившихся с ОНМТ, – 147 (8,16%).

В зависимости от срока гестации на момент рождения частота инвалидизирующих состояний подразделялась следующим образом: дети, родившиеся ранее 28 недели гестации, – 231 (65%); дети, родившиеся на 28–32 недели гестации, – 125 (35%) (рисунок 3.38).

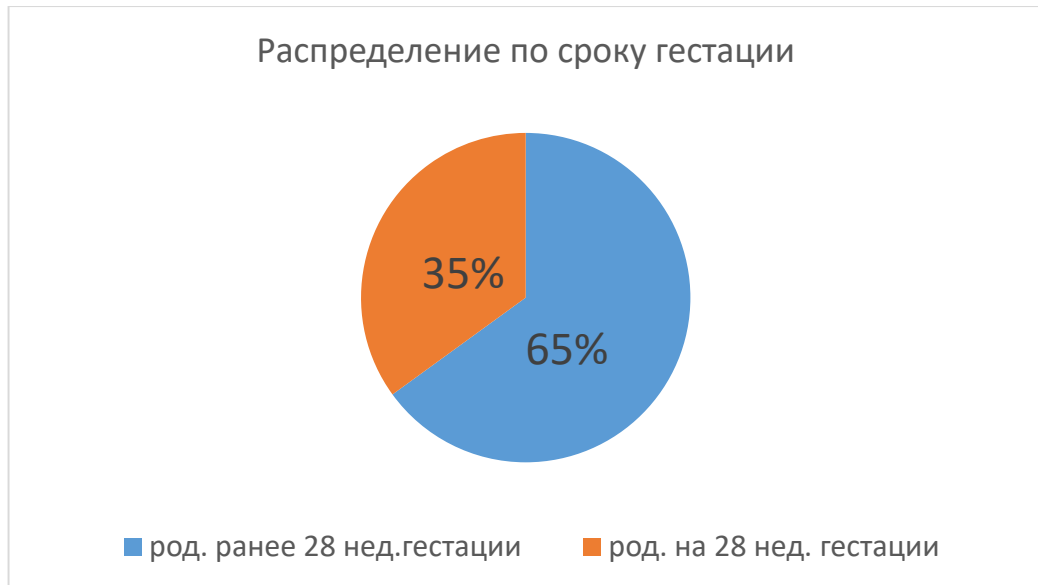


Рисунок 3.38 – Частота инвалидности у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в зависимости от гестационного возраста (%)

Проведенный анализ показал разницу показателей установления инвалидности в зависимости от возраста (рисунок 3.39).

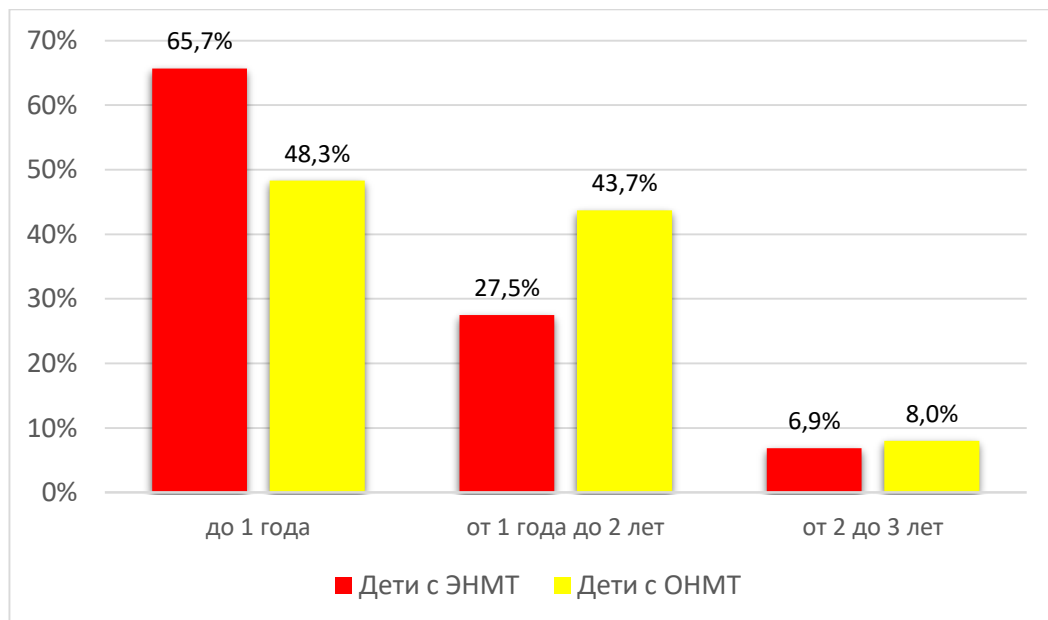


Рисунок 3.39 – Возраст установления инвалидности у детей с массой тела при рождении менее 1500 г (%)

Так, наибольшее количество инвалидизирующих состояний было установлено в возрасте до 1 года жизни – у 137 (65,55%) детей, родившихся с

ЭНМТ, и у 71 (48,30%) пациента, родившихся с ОНМТ. В возрасте от 1 года до 2 лет инвалидность была установлена у 58 (27,75%) детей, родившихся с ЭНМТ, и у 64 (43,7%) детей, родившихся с ОНМТ; в период от 2 до 3 лет инвалидизирующие состояния были установлены у 14 (6,7%) детей, родившихся с ЭНМТ, и у 12 (8%) детей с ОНМТ.

Распределение по гендерному признаку детей, у которых была установлена инвалидность представлена на рисунке 3.40.

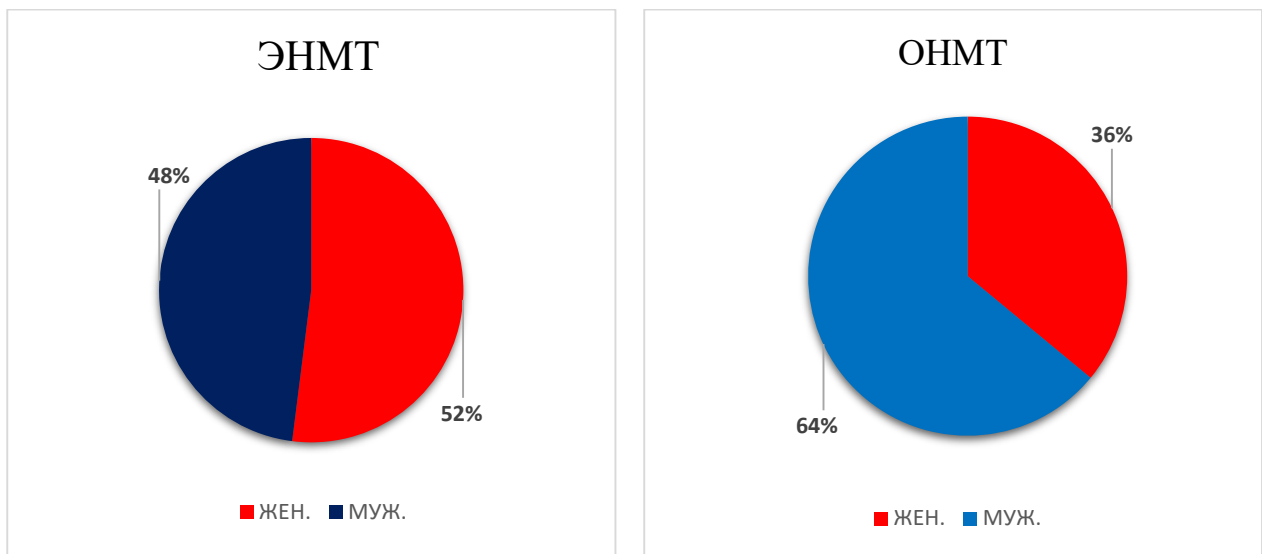


Рисунок 3.40 – Гендерные особенности детей-инвалидов в зависимости от массы тела при рождении (%)

По гендерному признаку среди детей, родившихся с ЭНМТ, соотношение практически не имело отличий: 109 (52%) мальчиков и 100 (48%) девочек. В группе детей с ОНМТ мальчиков, имевших инвалидность в возрасте 3 лет жизни, было достоверно больше – 94 (64%) и 53 (36%) соответственно.

Структура инвалидности по нозологиям I группы детей представлена в таблице 3.43 и на рисунке 3.41.

Таблица 3.43 – Структура инвалидизирующих состояний у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ (n, %)

Заболевание	n	%
Болезни ЦНС	232	65,2%
Болезни глаза и его придаточного аппарата	37	10,4%
Болезни органов дыхания	33	9,3%
ВПР и хромосомные нарушения	31	8,7%
Болезни уха	23	6,4%
Всего	356	100%
Всего (n=2961)	356 (12%)	

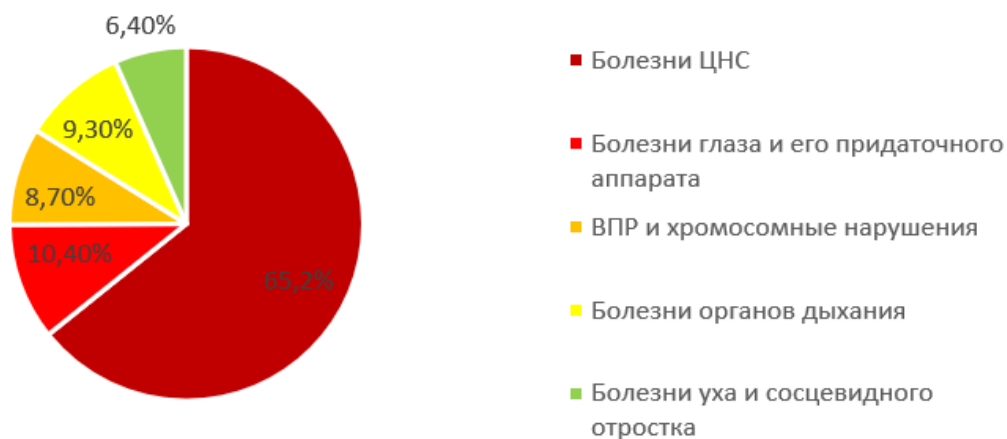


Рисунок 3.41 – Структура инвалидности детей с массой тела при рождении менее 1500 г по классам заболеваний (%)

Таким образом, в группе недоношенных детей (группа I) среди инвалидизирующих состояний преобладают заболевания нервной системы 232 (65,2%), на втором месте находятся заболевания глаз и его придаточного аппарата – у 37 (10,4%) пациентов. У 33 (9,3%) детей инвалидизирующие состояния были вызваны болезнями органов дыхания, у 31 (8,7%) ребенка – врожденными пороками развития и хромосомными нарушениями, у 23 (6,4%) пациентов – заболеваниями уха и сосцевидного отростка.

При этом в подгруппах Ia и Ib частота отдельных нозологий, которые привели к развитию инвалидизирующих состояний, имела между собой достоверные различия. Так, у детей обеих подгрупп ведущее место среди инвалидизирующих состояний занимали заболевания нервной системы, при этом у детей, родившихся с ОНМТ (подгруппа Ib), на их долю приходилось 74% (n=109), в то время как у детей, родившихся с ЭНМТ (подгруппа Ia), в структуре общей инвалидизации их доля была меньше и составила 59% (n=123) (таблица 3.44, рисунок 3.42). Это объясняется более высокой чувствительностью детей, родившихся с ЭНМТ, к заболеваниям органа зрения, в первую очередь ретинопатии недоношенных, а также поражениям органа слуха и легких (БЛД), более высокой тяжестью течения данных заболеваний и более неблагоприятным прогнозом, что приводит к более широкому спектру заболеваний, являющихся причиной развития инвалидизирующих состояний у детей данной группы [41, 85, 91, 151].

Таблица 3.44 – Структура инвалидности у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, за период 2012–2021 гг.

Заболевание	ЭНМТ n=1160	ОНМТ n=1801	Точный тест Фишера P-value
ВПП	11 (0,9%)	20 (1,1%)	0,7158
Заболевания глаза	28 (2,4%)	9 (0,5%)	<,0001
Сенсорно-невральная тугоухость	17 (1,5%)	6 (0,3%)	0,0009
БЛД	30 (2,6%)	3 (0,2%)	<,0001
Заболевания нервной системы	123 (10,6%)	109 (6,1%)	<,0001



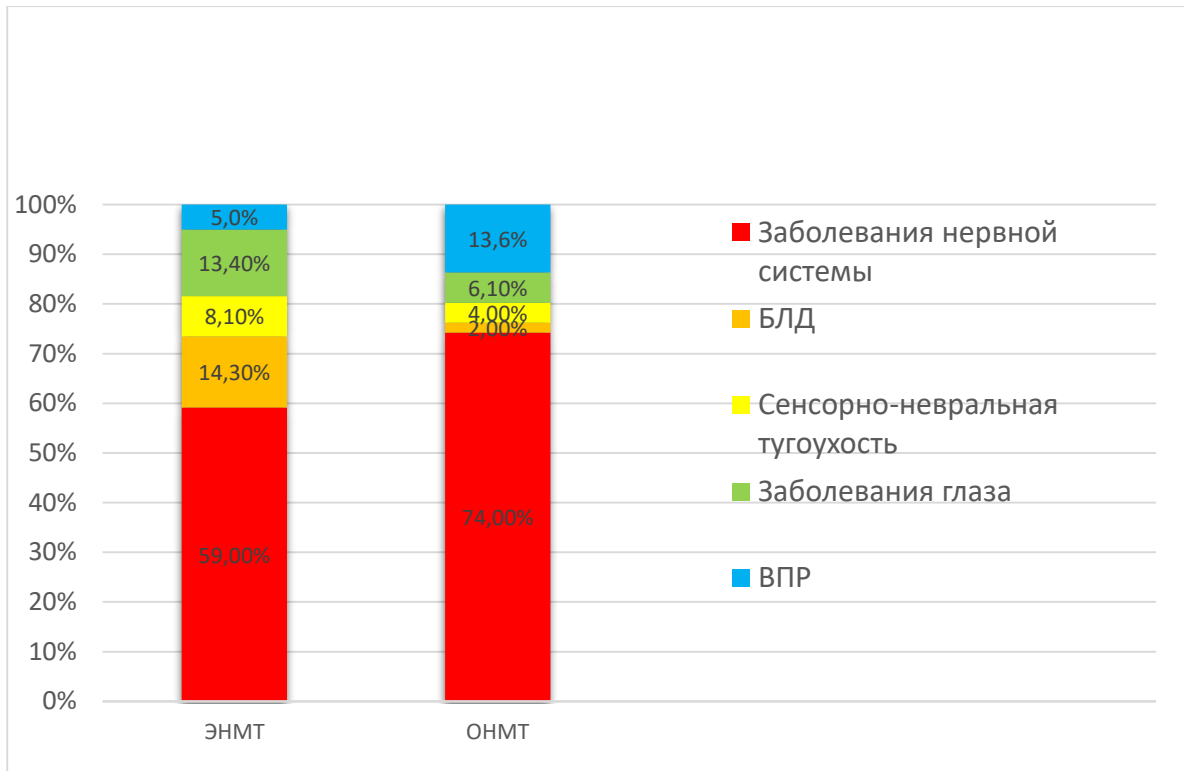


Рисунок 3.42 – Структура инвалидности детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении по классам заболеваний (%)

Также у детей, родившихся с ОНМТ, отмечался больший процент инвалидизирующих состояний, связанных с ВПР: 20 (13,6%) и 11 (5%) соответственно, при этом инвалидизирующих состояний, вызванных заболеваниями глаза ( $n=28$ , 13,4% и  $n=9$ , 6,1%), органов дыхания ( $n=30$ , 14,3% и  $n=3$ , 2%), и болезней уха ( $n=17$ , 8,1% и  $n=6$ , 4%), было достоверно выше в подгруппе экстремально недоношенных детей (Ia).

Структура нозологий, в связи с которой была установлена инвалидность в группе глубоко недоношенных детей, представлена в таблице 3.45.

Таблица 3.45 – Частота установления инвалидности у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, по отдельным нозологическим формам (n, %)

Заболевание	ЭНМТ n=1160 (209)		ОНМТ n=1801 (147)	
	n	%	n	%
ВПР	11	0,94%	20	1,11%
Миопия	7	0,6%	3	0,16%

Продолжение таблицы 3.45

Ретинопатия недоношенных	21	1,8%	6	0,3%
Сенсорно-невральная тугоухость	17	1,46%	6	0,3%
БЛД	30	2,6%	3	0,16%
Заболевания нервной системы	123	10,6%	109	6%
ДЦП	95	8,1%	59	3,2%
Гидроцефалия	11	0,9%	29	1,6%
Эпилепсия	17	1,46%	21	1,16%
Всего	209	18%	147	8,1%
Всего (ОНМТ + ЭНМТ)	356 (12%)			

Так, среди основных заболеваний ЦНС, приводящих к инвалидности, были ДЦП у 95 (8,1%) и 59 (3,2%) у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, гидроцефалия у 11 (0,9%) и 29 (1,6%), эпилепсия у 17 (1,46%) и 21 (1,16%), среди заболеваний органов зрения в обеих группах наиболее часто ретинопатия недоношенных являлась причиной инвалидизации и встречалась у 21 (1,8%) и 6 (0,3%) пациентов, реже встречалась миопия – 7 (0,6%) и 3 (0,16%), сенсорно-невральная тугоухость стала причиной инвалидности у 17 (1,46%) и 6 (0,3%) детей, среди органов дыхания причиной развития инвалидизирующих состояния была бронхолегочная дисплазия у 30 (2,6%) и 3 (0,16%) соответственно.

У детей с инвалидизирующими состояниями имели место следующие виды ограничения жизнедеятельности (рисунки 3.43–3.44).

Трудности в передвижении были выявлены у 142 (68%) детей с ЭНМТ и у 98 (66,6%) детей с ОНМТ, сложности в общении испытывали 115 (55%) детей с ЭНМТ и 56 (38%) детей с ОНМТ, проблемы с самообслуживанием возникали у 113 (54%) детей с ЭНМТ и 54 (36,7%) детей с ОНМТ, сложности с ориентацией испытывали 86 (41%) детей с ЭНМТ и 18 (12%) детей с ОНМТ, сложности в обучении возникали у 182 (87%) детей с ЭНМТ и 51 (34,6%) детей с ОНМТ и нарушение контроля за своим поведением возникало у 20 (9,5%) детей с ЭНМТ и 12 (8%) детей с ОНМТ.

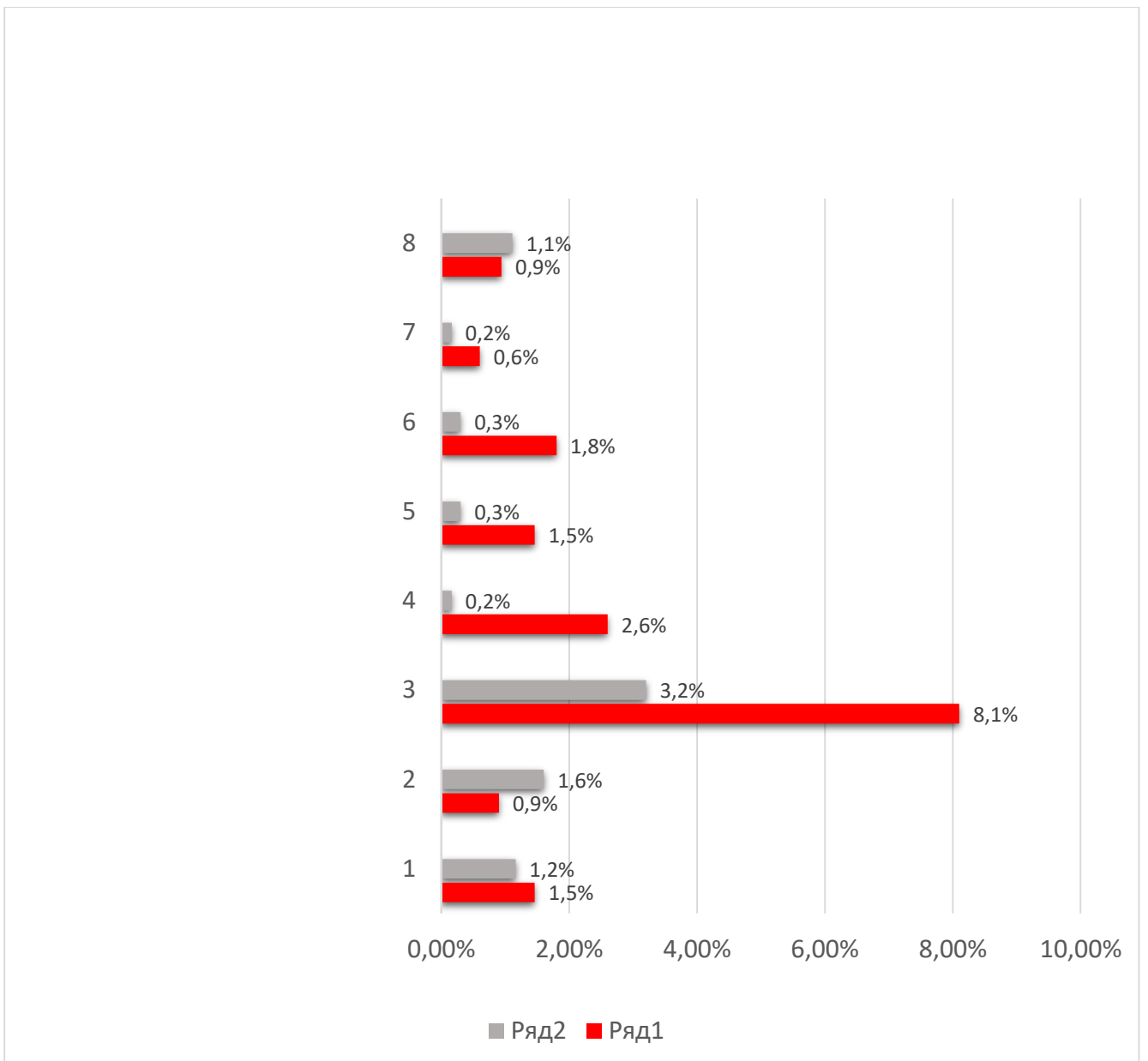


Рисунок 3.43 – Частота установления инвалидности у детей с ОНМТ и ЭНМТ по отдельным нозологиям, обусловившим инвалидность (%)

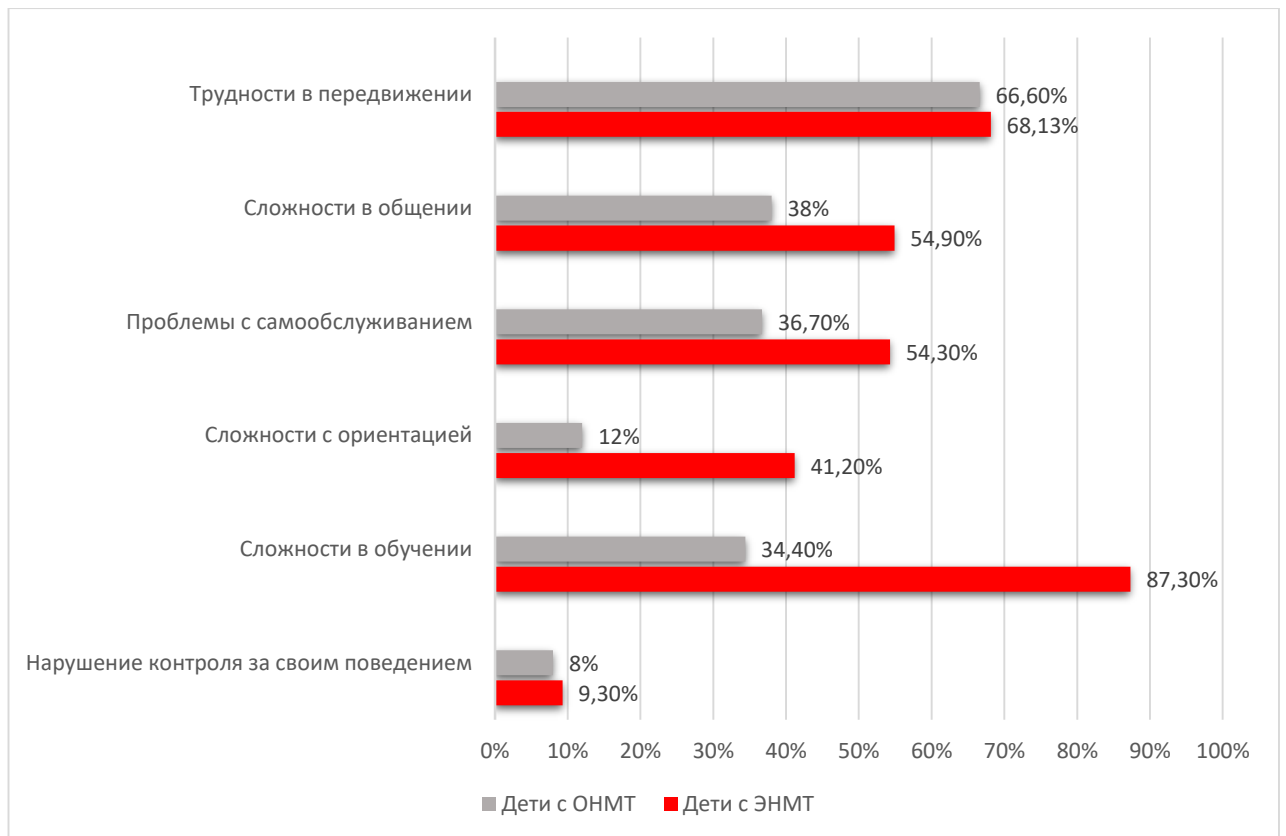


Рисунок 3.44 – Виды ограничения жизнедеятельности детей-инвалидов, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ (%)

При этом целесообразно отметить, что среди детей, состоящих на учете в ЦВЛ, за последние годы отмечается более чем трехкратное увеличение количества пациентов, родившихся с ЭНМТ и сроком гестации менее 28 недель (таблицы 3.46 – 3.47).

Таблица 3.46 – Вес при рождении детей, состоящих на учете в ЦВЛ за период 2012–2021 гг.

Периоды	Подгруппа Ia ЭНМТ n=1160	Подгруппа Ib ОНМТ n=1801	Всего: n=2961
2012–2016	255 (22%)	665 (37%)	920 (31%)
2017–2021	905 (78%)	1136 (63%)	2041 (69%)
всего 2012–2021 (n=2961)	1160 (100%)	1801 (100%)	2961(100%)

Таблица 3.47 – Вес и гестационный возраст на момент рождения у детей, наблюдавшихся в ЦВЛ

Периоды	ЭНМТ		ОНМТ	
	Вес при рождении (г) Median, IQR (25%, 75%)	Гестационный возраст (нед.) Median, IQR (25%, 75%)	Вес при рождении (г) Median, IQR (25%, 75%)	Гестационный возраст (нед.) Median, IQR (25%, 75%)
2012–2016	900 [810;940]	27 [28;30]	1350 [1250;1400]	31 [30; 33]
2017–2021	720 [680;790]	26 [27;29]	1250 [1100;1450]	30 [29; 32]

Таким образом, согласно данным таблицы, за период с 2012 по 2016 гг. в ЦВЛ было прикреплено 22% детей, родившихся с ЭНМТ со сроком гестации 28 недель и меньше, и 37% детей были рождены с массой тела 1000 г и более, а за последующие 5 лет процент детей, вставших на учет в ЦВЛ, родившихся с массой тела менее 1000 г и сроком гестации ранее 28 недель, увеличился в 3,5 раза и составил 78%. Данные демонстрируют не только увеличение количества детей, состоящих на учете в ЦВЛ, родившихся с ЭНМТ, но и снижение массы тела при рождении, средние показатели которой в данной группе соответствовали 720 г (по сравнению с 900 г в предыдущие пять лет), а также уменьшение средних показателей гестационного возраста в данной группе детей (26 и 27 недель соответственно).

При этом при оценке частоты инвалидности за данные периоды отмечено снижение инвалидизирующих состояний за последние пять лет (рисунок 3.45, таблицы 3.48–3.50).

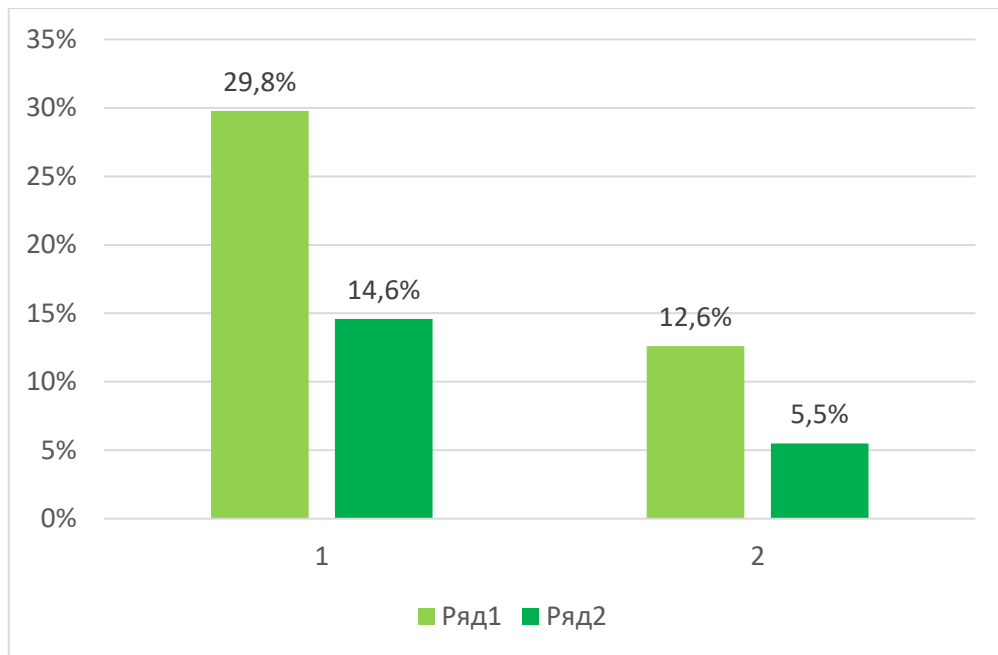


Рисунок 3.45 – Динамика частоты инвалидности у детей с массой тела при рождении менее 1500 г в зависимости от веса при рождении (%)

Таблица 3.48 – Динамика частоты инвалидизирующих состояний у детей с ОНМТ и ЭНМТ

Период	ЭНМТ (n=1160)		ОНМТ (n=1801)		Всего (n=2961)	
	n	%	n	%	n	%
2012–2016	76 (n=255)	29,8%	84 (n=665)	12,6%	160 (n=920)	17,4%
2017–2021	133 (n=905)	14,6%	63 (n=1136)	5,5%	196 (n=2041)	9,6%
2012–2021	209 (n=1160)	18%	147 (n=1801)	8%	356 (n=2961)	12%

Таблица 3.49 – Динамика частоты инвалидизирующих состояний у детей с ОНМТ и ЭНМТ

Логистическая регрессия, результаты			
Фактор	Степени свободы	Статистика Хи-квадрат Вальда	P-value
Период	1	56,0723	<,0001
Подгруппа	1	79,9972	<,0001
Взаимодействие «Период*Группа»	1	0	0,9957

Таблица 3.50 – Динамика частоты инвалидизирующих состояний у детей с ОНМТ и ЭНМТ

Оценки отношений шансов и доверительные интервалы Вальда			
Отношение шансов	Точечная оценка	95% доверительный интервал	
Период 2012–2016 vs 2017–2021 для Группа=ЭНМТ	2,465	1,78	3,413
Период 2012–2016 vs 2017–2021 для Группа=ОНМТ	2,462	1,749	3,465

Так, по нашим данным, частота инвалидизирующих состояний к возрасту 3 лет была установлена у 29,8% детей с ЭНМТ и у 12,6% с ОНМТ за период 2012–2016 гг. Так, общее число инвалидизирующих состояний за данный период составило 17,4%; за период 2017–2021 гг. инвалидность была установлена у 14,6% пациентов с ЭНМТ и 5,5% с ОНМТ, общий процент инвалидизирующих состояний за данный период составил 9,6%. Данные статистического анализа, представленные в таблицах, наглядно подтверждают достоверность показателей риска развития инвалидизирующих состояний у исследуемой группы недоношенных детей, при котором факторы периода (2012–2016 гг. и 2017–2021 гг.) и подгруппы (ЭНМТ и ОНМТ) имеют достоверные различия. Так, за период 2017–2021 гг. частота инвалидизирующих состояний в обеих подгруппах снизилась более чем в 2 раза. При этом показатель отношения шансов демонстрирует, что риск возникновения инвалидности был достоверно выше за период 2012–2016 гг. для детей обеих подгрупп.

Вместе с тем, несмотря на то, что количество детей, родившихся с ЭНМТ, состоявших на учете в ЦВЛ за период 2017–2021 гг., увеличилось более чем в 2 раза, число детей с инвалидизирующими состояниями в исходе имело тенденцию к уменьшению практически в 2 раза. Данное обстоятельство, безусловно, связано с улучшением качества оказания медицинской помощи недоношенным детям на всех этапах выхаживания. Но тем не менее факт увеличения количества детей с ЭНМТ в популяции и по-прежнему сохраняющийся достаточно высоким процент инвалидизирующих состояний у детей данной подгруппы (14,6% по сравнению с

детьми с ОНМТ 5,5%) определяет необходимость дальнейшего мониторингования состояния здоровья детей и оказания им медицинской помощи с целью укрепления их здоровья и снижения частоты инвалидизирующих состояний.

Таким образом, научный анализ показал не только достаточно высокую частоту формирования инвалидизирующих состояний, но и широкий спектр заболеваний, которые приводили к развитию инвалидизирующих состояний.

Динамика структуры инвалидности за данные временные периоды по нозологиям представлена в таблице 3.51, на рисунке 3.46.

Таблица 3.51 – Динамика структуры инвалидности детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ по классам заболеваний

Заболевание	ЭНМТ		ОНМТ	
	2012–2016 (n=255)	2017–2021 (n=905)	2012–2016 (n=665)	2017–2021 (n=1136)
Болезни ЦНС	31 (12,2%)	92 (10,2%)	60 (9,0%)	49 (4,3%)
Болезни глаза и его придаточного аппарата	16 (6,3%)	12 (1,3%)	8 (1,2%)	1 (0,1%)
ВПР и хромосомные нарушения	5 (2,0%)	6 (0,7%)	10 (1,5%)	10 (0,9%)
Болезни органов дыхания	18 (7,1%)	12 (1,3%)	3 (0,5%)	0 (0,0%)
Болезни уха	6 (2,4%)	11 (1,2%)	3 (0,5%)	3 (0,3%)

Примечание – Цветом выделены пары ячеек, сравнение временных периодов для которых оказалось статистически значимым, согласно точному критерию Фишера.



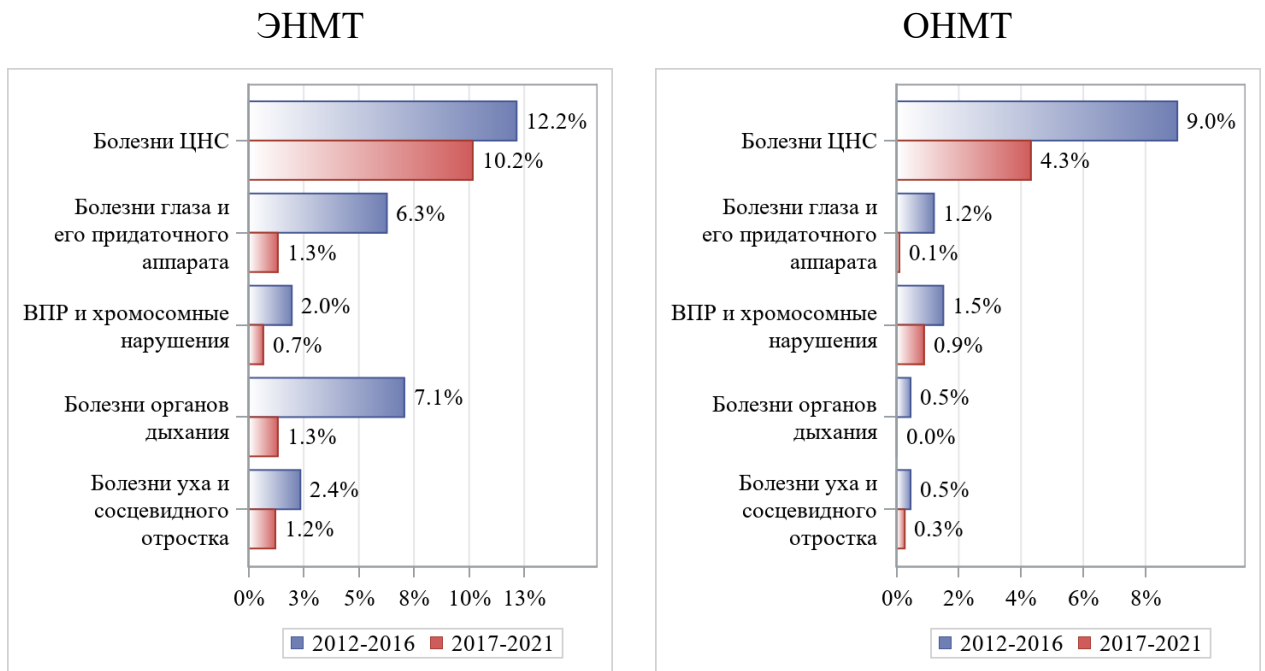


Рисунок 3.46 – Динамика структуры инвалидности детей с ЭНМТ и ОНМТ по классам заболеваний

Так, общее снижение инвалидности за период 2017–2021 гг. обусловлено снижением инвалидности в группе детей, родившихся с ОНМТ, за счет уменьшения количества инвалидизирующих состояний, вызванных заболеваниями ЦНС (9% и 4,3% соответственно) и заболеваниями глаза и его придаточного аппарата (6,3% и 2%). В то время как в подгруппе детей с ЭНМТ отмечается достоверное снижение инвалидизирующих состояний, вызванных заболеваниями органов дыхания (18,8% и 14% соответственно) и болезнями глаза (7,1% и 1,3%), при этом по другим органам и системам существенного снижения инвалидизации не выявлено. Также в группе детей с ЭНМТ отмечается увеличение инвалидизирующих состояний вызванных заболеваниями уха и сосцевидного отростка (6,2% и 13% соответственно), что может объясняться улучшением диагностики на всех этапах выхаживания, начиная с этапов неонатального скрининга, налаженной маршрутизацией пациентов данной группы в данный временной промежуток в ЦВЛ и со своевременным проведением полного комплекса сурдологических исследований пациентов и

ранней диагностики, что позволило выявлять заболевания данной группы в самые ранние сроки.

Таким образом, частота установления инвалидности к 3 годам жизни среди глубоко недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, составила 12%, что практически в 10 раз выше, чем в общей популяции.

Частота установления инвалидности была обратно пропорциональна сроку гестации и массе тела при рождении. Так, наиболее высокая частота инвалидизирующих состояний была установлена у детей, родившихся с ЭНМТ 209 (18%), в то время как у детей, родившихся с ОНМТ, частота инвалидизации составила 174 (8,2%).

У детей, родившихся как с ЭНМТ, на первом месте по частоте инвалидизации находятся заболевания органов ЦНС (в группе с ЭНМТ 10,6%, в группе с ОНМТ 6%). При этом у детей с ЭНМТ отмечается значительно более высокая инвалидизация в связи с заболеваниями органов дыхания (2,3% и 1,16%) и органов зрения (2,6% и 0,16% соответственно).

У детей с ЭНМТ по сравнению с детьми с ОНМТ выше частота установления инвалидности по таким заболеваниям, как ретинопатия недоношенных, БЛД и сенсоневральная тугоухость, что обуславливает более высокую частоту нарушения сенсорных функций и функций органов дыхания. Нарушение сенсорных функций наиболее часто в дальнейшем приводит к трудностям в обучении и общении.

В динамике за период 2012–2016 гг. и 2017–2021 гг. отмечается значительное снижение процента инвалидизирующих состояний в группе глубоко недоношенных детей в 1,8 раза в основном за счет снижения инвалидизации в связи с заболеваниями органов глаза, органов ЦНС и органов дыхания. Процент инвалидизирующих состояний снизился преимущественно в группе детей с ОНМТ.

Частота и риск развития инвалидизирующих состояний в группе детей с ЭНМТ за период 2017–2021 гг. выше, чем в группе с ОНМТ, а динамика снижения инвалидизирующих состояний менее значительная.

В литературе приводятся различные данные по частоте развития инвалидизирующих состояний у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, которая варьирует от 12% до 42 % [41, 68, 91]. Таким образом, в ЦВЛ, где инвалидность среди данного контингента составляла 356 (12%), достигнуты хорошие результаты в наблюдении, диагностике, лечении и абилитации данного контингента.

### **3.6 Структура причин летальности и клинико-морфологические параллели при патологических состояниях у недоношенных детей (по данным аутопсийного материала)**

Анализ структуры причин летальных исходов у недоношенных детей имеет важное практическое значение в плане дальнейшего совершенствования медицинской помощи данному контингенту детей. Это особенно важно для проведения разграничения между анатомо-физиологическими особенностями недоношенного ребенка, клиническими вариантами течения различных патологических процессов и причин летальных исходов. На это указывает также ряд исследований, в которых «глубокая недоношенность» указывается как основная причина смерти у данного контингента больных без верификации конкретного патологического процесса, послужившего истинной причиной летального исхода [126, 199].

Тем не менее среди как отечественных, так и зарубежных источников встречаются лишь немногочисленные исследования о непосредственных причинах смерти и их зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении. Достоверно известно, что частота смертельных исходов обратно пропорциональна сроку гестации на момент рождения, но данные о непосредственных причинах, влияющих на высокую смертность у детей с глубокой недоношенностью очень ограничены. Также целесообразно отметить, что совершенствование и внедрение новых технологий в перинатологию и

педиатрию приводит к изменениям как в структуре заболеваемости, так и в причинах летальных исходов в группе недоношенных детей.

В контексте изложенного считаем весьма актуальным проведение анализа причин летальных исходов по результатам аутопсий у недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

С этой целью нами проведено исследование, которое включало в себя анализ непосредственных причин смерти детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, а также зависимость причин летальных исходов от гестационного возраста. Помимо этого, для выявления клинко-патологоанатомических параллелей между основными причинами летальных исходов и структуры заболеваемости у недоношенных детей в группах I, II и III был проведен анализ не только основных, но и сопутствующих заболеваний.

Материалом исследования явились протоколы вскрытий умерших новорожденных. Летальный исход во всех случаях наступил в стационаре на первом этапе выхаживания.

Проведен клинко-морфологический анализ макро- и микроскопических исследований. Гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону.

Аутопсии детей, умерших в неонатальном периоде в различных медицинских учреждениях г. Москвы, проводились в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ».

Всего было исследовано 430 протоколов вскрытий (III группа), среди которых количество недоношенных детей составило 310 (подгруппа IIIa), а доношенных детей – 120 (подгруппа IIIb), которая была выбрана в качестве группы сравнения (таблица 3.52).

У всех указанных детей летальный исход наступил в неонатальном периоде (от 0 до 28 суток жизни). В обеих подгруппах по гендерному признаку преобладало количество мальчиков.

Таблица 3.52 – Распределение детей с летальным исходом по группам

Группа	Мальчики		Девочки		Всего n
	n	%	n	%	
Подгруппа III а (недоношенные дети)	186	60	124	40	310
Подгруппа III б (доношенные дети)	65	52	56	46	120

Так, в группе недоношенных детей мальчиков было 186, девочек – 124; в группе доношенных детей – 65 и 56 соответственно.

Срок гестации при рождении в исследуемых группах детей представлен в таблице 3.53.

Таблица 3.53 – Сроки гестации на момент рождения в исследуемых подгруппах

Группа	Срок гестации (нед.)											
	22–25		26–28		29–31		32–33		34–37		38 и более	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Подгруппа IIIа недоношенные	161	52	105	34	44	14	–	–	–	–	–	–
Подгруппа IIIб доношенные	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	120	100

Как видно из таблицы, среди детей подгруппы IIIа со сроком гестации 29–31 недель родились 14%, со сроком гестации 26–28 недель – 34%, а со сроком гестации 22–25 недель – 52%.

Группу доношенных детей составили дети, родившиеся на сроке гестации 38 недель – 41 неделя.

При анализе перинатального анамнеза установлено что практически у всех детей в обеих подгруппах он был отягощен (IIIа – 100%, IIIб – 94%): гестозы (О.10-О.16) – 82% и 54%, преэклампсия (О14.0-О14.9) – 72% и 61%, маловодие (О41.0) – 36% и 44%. Среди соматических заболеваний матерей преобладали анемия, хронический пиелонефрит, патология щитовидной железы. У части матерей (18% и 21%) также было выявлено носительство инфекций: цитомегаловирусной инфекции, вируса простого герпеса. Патология родов

включала дородовое излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток, слабость I-го периода родов. Оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения в группе недоношенных детей составила 73%, в группе доношенных – 21%.

Для выявления факторов риска неблагоприятных исходов нами был проведен сравнительный анализ течения перинатального периода у умерших детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, и у выживших детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, наблюдавшихся в ЦВЛ (группа I) (таблица 3.54).

Таблица 3.54 – Перинатальные и клинические характеристики детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ

Фактор	Выжившие n=2961	Умершие n=310	P- value	Однофакторный анализ ОШ (95%-й ДИ)	Многофакторный анализ ОШ (95%-й ДИ)
Состояли на учете в женской консультации	2902 (98,0%)	294 (94,8%)	0,0019	0,37 (0,21 – 0,66)	0,93 (0,68 – 1,18)
Искусственное оплодотворение	355 (12,0%)	34 (11,0%)	0,6455	0,90 (0,62 – 1,31)	
Многоплодные роды	829 (28,0%)	77 (24,8%)	0,257	0,85 (0,65 – 1,11)	
Гипертоническая болезнь беременных	651 (22,0%)	46 (14,8%)	0,0028	0,62 (0,45 – 0,86)	0,87 (0,52 – 1,22)
Послеродовое кровотечение	681 (23,0%)	105 (33,9%)	<,0001	1,71 (1,34 – 2,20)	1,12 (0,89 – 1,35)
Хориоамнионит	562 (19,0%)	87 (28,1%)	0,0002	1,67 (1,28 – 2,17)	0,78 (0,42 – 1,14)
Дородовые применение стероидов	2665 (90,0%)	254 (81,9%)	<,0001	0,50 (0,37 – 0,69)	0,85 (0,57 – 1,13)
Естественные роды	326 (11,0%)	46 (14,8%)	0,0482	1,41 (1,01 – 1,97)	0,91 (0,74 – 1,08)
Естественное родоразрешение при тазовым предлежании	148 (5,0%)	59 (19,0%)	<,0001	4,47 (3,22 – 6,20)	1,31 (0,75 – 1,87)
22–25 недель	266 (9,0%)	161 (51,9%)	<,0001	24,86 (17,39 – 35,54)	18,54 (10,89 – 26,19)
26–28 недель	888 (30,0%)	105 (33,9%)	<,0001	4,86 (3,38 – 6,97)	3,26 (2,16 – 4,36)
29–31 неделя	1807 (61,0%)	44 (14,2%)		Референс	Референс
Мужской пол	1687 (57,0%)	186 (60,0%)	0,3344	1,13 (0,89 – 1,44)	

Продолжение таблицы 3.54

Незрелый для гестационного возраста	296 (10,0%)	59 (19,0%)	<,0001	2,12 (1,56 – 2,88)	2,38 (1,35 – 3,41)
Показатель по шкале АПГАР < 7 через 5 минут	563 (19,0%)	183 (59,0%)	<,0001	6,14 (4,81 – 7,84)	5,71 (4,29 – 7,13)
Сепсис с ранним началом	57 (1,9%)	37 (11,9%)	<,0001	6,90 (4,48 – 10,64)	4,89 (3,24 – 6,54)
Сепсис с поздним началом	503 (17,0%)	71 (22,9%)	0,0118	1,45 (1,10 – 1,92)	0,96 (0,7 – 1,22)
Введение сурфактанта	2694 (91,0%)	294 (94,8%)	0,0193	1,82 (1,08 – 3,06)	0,94 (0,84 – 1,16)
Персистирующая легочная гипертензия у новорожденных	119 (4,0%)	59 (19,0%)	<,0001	5,61 (4,00 – 7,87)	5,02 (3,46 – 6,58)
Легочное кровотечение	89 (3,0%)	59 (19,0%)	<,0001	7,59 (5,33 – 10,80)	4,56 (2,52 – 6,6)
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	5 (0,2%)	22 (7,1%)	<,0001	45,16 (16,97 – 120,15)	15,69 (10,06 – 21,32)
ВЖК III степени	172 (5,8%)	122 (39,4%)	<,0001	10,52 (7,99 – 13,85)	3,84 (2,61 – 5,07)
НЭК III	59 (2,0%)	40 (12,9%)	<,0001	7,29 (4,79 – 11,09)	3,41 (2,52 – 4,3)
Примечание – n (%) – количество младенцев; среднее $\pm$ SD – медиана (квартили). Значимые переменные, определенные однофакторным анализом, вводятся в многомерный анализ. Показаны соотношения шансов и скорректированные коэффициенты шансов.					

Среди указанных в таблице неблагоприятных факторов установлено, что с экстремально низким гестационным возрастом был сопряжен наибольший риск летального исхода у недоношенных детей. Так, при использовании гестационного возраста 29–31 недели беременности в качестве референсного показателя у детей на 26–28 неделе и у детей на 22–25 неделе скорректированное отношение шансов (95%-й ДИ) составило 3,26 (2,16–4,36) и 18,54 (10,89–26,19) соответственно. Другим значимым критерием риска высокой летальности как при однофакторном, так и при многофакторном анализе был показатель оценки состояния ребенка по шкале Апгар, сохранявшийся на низком уровне на 5 минуте жизни.

В числе патологических состояний неонатального периода неблагоприятный прогноз в плане исхода заболевания чаще всего был связан с такими заболеваниями, как генерализованная инфекция с развитием сепсиса в

раннем неонатальном периоде, персистирующая легочная гипертензия, легочное кровотечение, массивные ВЖК, гипоксически-ишемическая энцефалопатия тяжелой степени и НЭК.

Многофакторный анализ выбора тактики родоразрешения в повышении риска летального исхода не выявил статически значимой зависимости, при том что однофакторный анализ продемонстрировал высокий коэффициент риска при естественных родах в тазовом предлежании. Аналогичным образом повышенная смертность, связанная с СДР (стадия гиалиновых мембран), вызванным введением сурфактанта, не был значим после многофакторного анализа.

Данные проведенного анализа причин летальных исходов обеих подгрупп продемонстрировали как схожесть, так и различия. Различия обусловлены, в первую очередь, выраженной морфологической незрелостью детей подгруппы Ша (таблица 3.55). Причины летальных исходов были оценены согласно МКБ-Х.

Таблица 3.55 – Структура основных причин летальных исходов у недоношенных и доношенных детей (n, %)

Код МКБ-Х	Нозология	Подгруппа Ша (n=310)	Подгруппа Шб (n=120)	Точный тест Фишера P-value	Relative Risk	RR Lower CL	RR Upper CL
Поражения плода и новорожденного, обусловленные состояниями матери, осложнениями беременности, родов и родоразрешения							
P37.9	Врожденная инфекционная или паразитарная болезнь неуточненная	84 (27,1%)	32 (26,7%)	1	1,02	0,72	1,44
P23	Врожденная пневмония, вызванная другими возбудителями	45 (14,5%)	11 (9,2%)	0,1533	1,58	0,85	2,96
P22.0	Синдром дыхательного расстройства у новорожденного	15 (4,8%)	0 (0,0%)	0,0148	–	–	–
P91.2	Тяжелая асфиксия при рождении	4 (1,3%)	4 (3,3%)	0,227	0,39	0,1	1,52
P52.2	Внутрижелудочковое (нетравматическое) кровоизлияние 3й степени у плода и новорожденного	118 (38,1%)	5 (4,2%)	<,0001	9,14	3,83	21,8



Продолжение таблицы 3.55

P28.1	Другой и неуточненный ателектаз у новорожденного	0 (0,0%)	2 (1,7%)	0,0774	–	–	–
Всего Р		266 (85,8%)	54 (45,0%)	<,0001	1,91	1,56	2,34
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения							
Q 20.1	Удвоение выходного отверстия правого желудочка	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q 20.3	Дискордантное желудочково-артериальное соединение	1 (0,3%)	9 (7,5%)	<,0001	0,04	0,01	0,34
Q 21.2	Дефект предсердно-желудочковой перегородки	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q 23.1	Врожденная недостаточность аортального клапана	2 (0,6%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q 25.4	Другие врожденные аномалии аорты	0 (0,0%)	4 (3,3%)	0,0058	–	–	–
Q 23.4	Синдром левосторонней гипоплазии сердца	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q 24.8	Другие уточненные врожденные аномалии сердца	1 (0,3%)	1 (0,8%)	0,4807	0,39	0,02	6,14
Всего	Врожденные пороки ССС	7 (2,3%)	14 (11,7%)	0,0002	0,19	0,08	0,47
Q 32.4	Другие врожденные аномалии бронхов	1 (0,3%)	1 (0,8%)	0,4807	0,39	0,02	6,14
Q 33.6	Гипоплазия и дисплазия легкого	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q 33.8	Другие врожденные аномалии легкого	1 (0,3%)	2 (1,7%)	0,1895	0,19	0,02	2,11
Всего	Врожденные пороки бронхолегочной системы	3 (1,0%)	3 (2,5%)	0,3552	0,39	0,08	1,89
Q 43.8	Другие уточненные врожденные аномалии кишечника	0 (0,0%)	2 (1,7%)	0,0774	–	–	–
Q 60.5	Гипоплазия почки неуточненная	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q 79.0	Врожденная диафрагмальная грыжа	1 (0,3%)	13 (10,8%)	<,0001	0,03	0	0,23
Q 89.7	Множественные врожденные аномалии, не классифицированные в других рубриках	21 (6,8%)	31 (25,8%)	<,0001	0,26	0,16	0,44
Q 90.9	Другие уточненные врожденные аномалии	8 (2,6%)	2 (1,7%)	0,7328	1,55	0,33	7,19

Продолжение таблицы 3.55

Всего	ВПР	41 (13,2%)	65 (54,2%)	<,0001	0,24	0,18	0,34
Q 91.7	Синдром Дауна	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q 90.9	Синдром Патау неуточненный	2 (0,6%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q 91.2	Трисомия 18, транслокация	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,2791	–	–	–
Всего Q		44 (14,2%)	66 (55,0%)	<,0001	0,26	0,19	0,35

Так, как видно из таблицы, по результатам анализа аутопсийного материала практически в 2 раза чаще в подгруппе IIIa (85,8%) к летальному исходу привели поражения плода и новорожденного, обусловленные состояниями матери, осложнениями беременности, родов и родоразрешения, в то время как в подгруппе IIIb они встречались практически в 2 раза реже и составили 45%. При этом у недоношенных детей среди данных состояний ведущее место занимали ВЖК 3 степени (38,1%), которые в подгруппе доношенных детей привели к летальному исходу в 9 раз реже, лишь у 4,2%. Это объясняется особенностями строения сосудистой стенки в субэпендимальной зоне у недоношенных детей на фоне выраженной морфологической незрелости. Прогенераторы-олигодендроциты более чувствительны к повреждению, чем зрелые олигодендроциты вследствие низкого содержания антиоксидантных ферментов в незрелых клетках глии. Чувствительность преолигодендроцитов к повреждающим факторам возрастает у недоношенного ребенка в условиях внеутробной жизни, а наличие герминального матрикса и нестабильная гемодинамика увеличивают риск ВЖК.

При этом целесообразно отметить, что у 84% (n=80) недоношенных детей, причиной смерти которых являлось ВЖК, отмечались респираторные нарушения, которые у части детей являлись осложнениями, а у других выступали как коморбидные заболевания. Врожденные пневмонии чаще явились причиной смерти в подгруппе недоношенных детей – 14,5%, в то время как среди доношенных их доля была существенно меньше – 9,2%.

Врожденные инфекционные или паразитарные болезни в структуре причин смерти в обеих подгруппах были практически в одинаковом количестве (Ша – 27,1%, Шб – 26,7%). Синдром дыхательных расстройств был причиной летальных исходов у 4,8% недоношенных детей и не участвовал в структуре причин летальных исходов у доношенных детей.

Ведущее место в структуре причин летальных исходов в подгруппе доношенных детей составили ВПР – 54,2%, в то время как среди недоношенных детей встречались в 4 раза реже – 13,2%.

Такие данные можно объяснить тем фактом, что «груз» других заболеваний у недоношенных детей, которые могут приводить к летальному исходу, значительно выше, чем у доношенных детей. В качестве наглядного примера может служить следующий вариант клинического диагноза у одного из недоношенных детей: внутрижелудочковое кровоизлияние III ст. Врожденная пневмония. Врожденный порок развития сердца – декстрокардия. То есть у данного ребенка потенциально высокий риск летального исхода связан прежде всего с ВЖК и инфекцией. В то же время у доношенных детей значительно меньше сочетанной патологии, поэтому на первое место выступают аномалии развития, сопряженные с высоким риском летального исхода.

Это подтверждается результатами, полученными в группе Шб доношенных детей, у которых основными причинами младенческой смертности также являлась патология перинатального периода, но с ведущей ролью врожденных пороков развития (54,3%), которые в данной подгруппе, как было отмечено выше, встречались в 4 раза чаще, чем в подгруппе недоношенных детей.

Среди ВПР, ставших причиной смерти, в обеих подгруппах преобладали множественные врожденные неклассифицированные аномалии развития (Ша – 47%, Шб – 26%). Следующее место занимали аномалии ССС (Ша – 12%, Шб – 16%), среди которых в подгруппе недоношенных детей встречались: удвоение выходного отверстия правого желудочка, дискордантное желудочково-артериальное соединение, дефект предсердно-желудочковой перегородки, врожденная недостаточность аортального клапана, синдром левосторонней

гипоплазии сердца и другие уточненные врожденные аномалии сердца. В подгруппе доношенных детей среди ВПР ССС были установлены дискордантные желудочково-артериальные соединения.

Доля врожденных пороков развития бронхолегочной системы в обеих подгруппах была небольшой и составила среди недоношенных 1%, а среди доношенных была в 2,5 раза выше (2,5%). Среди доношенных детей врожденная диафрагмальная грыжа встречалась в 11% случаев, в то время как среди недоношенных только в 1%.

Таким образом, анализ причин летальных исходов показал, что как у недоношенных, так и у доношенных детей основной причиной младенческой смертности являлась патология перинатального периода. При этом в группе недоношенных детей значительно преобладали ВЖК 3 степени, а в группе доношенных – ВПР. Второе место по частоте встречаемости в структуре причин смерти занимали врожденные инфекционная или паразитарные болезни, которые в обеих подгруппах встречались практически в одинаковом количестве (Ша – 27%, Шб – 26%). Дыхательные нарушения, которые находились по частоте встречаемости на третьем месте в обеих подгруппах встречались в два раза чаще в подгруппе недоношенных детей (20,6% и 11,7% соответственно).

Несмотря на то, что врожденные пороки развития являлись причиной летальных исходов в 4 раза реже в подгруппе недоношенных детей, целесообразно отметить, что как в структуре заболеваемости детей, так и по результатам аутопсий общая частота ВПР была выше в подгруппах недоношенных детей.

Более детальный анализ результатов аутопсии, включая гистологическое исследование также показал высокую частоту поражения нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, и мочевой систем, а также органов ЖКТ, что коррелирует с частотой и структурой заболеваний в нео- и постнеонатальном периодах у недоношенных детей I группы.

Патологоанатомическая характеристика поражения ЦНС представлена в таблице 3.56.

Таблица 3.56 – Поражение центральной нервной системы у новорожденных по результатам аутопсий (n, %)

Код МКБ-Х	Заболевание	Подгруппа IIIa (n=310)	Подгруппа IIIb (n=120)	Точный тест Фишера P-value	Relative Risk	RR Lower CL	RR Upper CL
<b>P52 Внутричерепные кровоизлияния*</b>							
P52.0-P52.3	ВЖК I-III	230 (74,2%)	17 (14,2%)	<,0001	5,24	3,36	8,17
P52.4	Кровоизлияние в мозг (нетравматическое) у плода и новорожденного	0 (0,0%)	4 (3,3%)	0,0058	–	–	–
P52.5	Субарахноидальные кровоизлияния	19 (6,1%)	1 (0,8%)	0,0194	7,35	1	54,33
P52.6	Кровоизлияния в мозжечок и ЗЧЯ (нетравматическое у плода и новорожденного)	16 (5,2%)	1 (0,8%)	0,05	6,19	0,83	46,19
P52.8	Другие внутричерепные (нетравматические) кровоизлияния у плода и новорожденного	4 (1,3%)	0 (0,0%)	0,5799	–	–	–
Всего		269→249 (80,3%)	23 (19,2%)	<,0001	4,19	2,89	6,08
<b>P90 – P96 Другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде*</b>							
P91.1	Перивентрикулярные кисты (приобретенные)	19 (6,1%)	5 (4,2%)	0,4923	1,47	0,56	3,85
P91.2	Церебральная лейкомаляция у новорожденного	56 (18,1%)	1 (0,8%)	<,0001	21,68	3,03	154,84
Всего		75 (24,2%)	6 (5,0%)	<,0001	4,84	2,16	10,82
<b>G00 – G99 Воспалительные болезни центральной нервной системы*</b>							
G02	Менингит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках	82 (26,5%)	4 (3,3%)	<,0001	7,94	2,97	21,17
G04	Энцефалит, миелит и энцефаломиелит	17 (5,5%)	10 (8,3%)	0,2743	0,66	0,31	1,4
G93.6	Отек мозга	23 (7,4%)	3 (2,5%)	0,0696	2,97	0,91	9,7

Продолжение таблицы 3.56

G91, G91.1	Гидроцефалия	9 (2,9%)	4 (3,3%)	0,7616	0,87	0,27	2,77
Всего		131 (42,3%)	21 (17,5%)	<,0001	2,41	1,6	3,64
C71	Злокачественное новообразование головного мозга	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,2791	–	–	–
Q00 – Q07 Врожденные аномалии нервной системы, из них*							
Q05, Q05.2, Q05.4	Spina bifida	2 (0,6%)	6 (5,0%)	0,0072	0,13	0,03	0,63
Q07.0	Синдром Арнольда-Киари	1 (0,3%)	4 (3,3%)	0,0229	0,1	0,01	0,86
Q04.4	Врожденная аномалия мозолистого тела	2 (0,6%)	1 (0,8%)	1	0,77	0,07	8,46
Q04.3	Другие редукционные деформации мозга	4 (1,3%)	7 (5,8%)	0,0133	0,22	0,07	0,74
Q02	Микроцефалия	9 (2,9%)	0 (0,0%)	0,0675	–	–	–
Всего		18→17 (5,5%)	18→14 (11,7%)	0,0363	0,47	0,24	0,92
Примечание – У части пациентов отмечалось сочетание нескольких заболеваний.							

В частности, анализ результатов аутопсий показал значительно более высокую частоту внутрочерепных кровоизлияний (ВЧК) в подгруппе недоношенных детей 249 (80%) по сравнению с подгруппой доношенных 23 (19%), при этом у 20 детей подгруппы IIIa было выявлено сочетание различных видов ВЧК. В структуре ВЧК среди умерших недоношенных детей преобладали ВЖК III (ВЖК I – 14%, ВЖК II – 33% и ВЖК III – 53%) (рисунок 3.47).

Как было отмечено выше, у детей подгруппы IIIa ВЖК III явились причиной смерти в 38% случаев, в то время как у доношенных данная причина летальных исходов была констатирована только у 3,6% детей. В то же время анализ основной группы недоношенных детей (группа I) также показал высокий уровень ВЖК (49%), при этом в процентном соотношении степени располагались в обратном порядке: ВЖК I – 61%, ВЖК III – 27%, а на долю ВЖК III приходилось 12% среди всех ВЖК. Дальнейшее наблюдение за этими детьми подтвердило, что чем выше степень ВЖК, тем более неблагоприятный прогноз в

плане развития тяжелой неврологической патологии. Проводя клинимоρφологические параллели, хочется подчеркнуть, что ВЖК III является еще и значимым критерием высокого риска летальности – 3,84 (2,61–5,07).

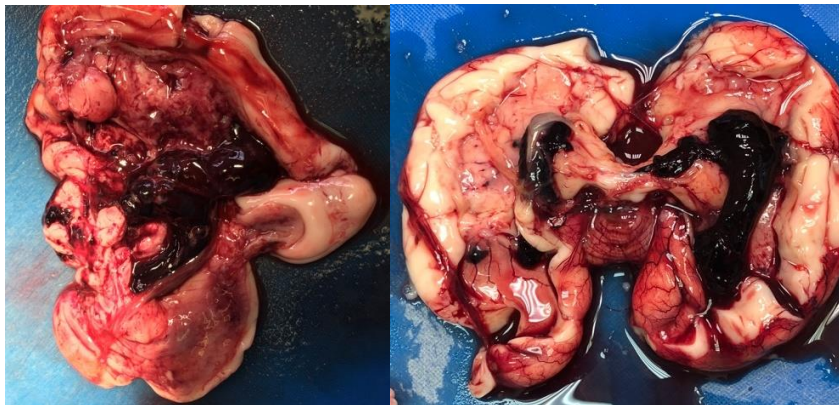


Рисунок 3.47 – Макропрепараты. Гестационный возраст 27–28 недель, постконцептуальный возраст 30–31 неделя ВЖК III

Среди других ВЧК в подгруппе недоношенных детей наиболее часто встречались субарахноидальные, а также кровоизлияния в области ЗЧЯ (6,1% и 5,2% соответственно). Данные кровоизлияния часто сочетаются с ВЖК III, что было выявлено и в нашем исследовании у 20 детей.

Как известно, для недоношенных детей наиболее характерной является диффузная лейкомаляция, проявляющаяся колликвационным некрозом, при котором происходит поражение всех отделов белого вещества обоих полушарий мозга. Так, в подгруппе IIIa отмечается высокий процент церебральной лейкомаляции – 18%, в то время как кисты встречаются значительно реже – 6%.

Отдельное место в структуре заболеваний ЦНС у недоношенных детей занимало поражение головного мозга воспалительного характера практически в три раза превышающее данный показатель среди доношенных детей (32% и 11,6% соответственно), что связано с незрелостью гематоэнцефалического барьера.

Что касается врожденных пороков развития головного мозга, то их частота была в 2 раза выше в подгруппе доношенных (11,6%) по сравнению с

недоношенными детьми (5,4%). Проведенный анализ их структуры показал, что в подгруппе IIIa у 2 (0,64%) детей были выявлены spina bifida, у 0,64% – аномалии мозолистого тела, у 3,55% – микроцефалия и у 1,3% – другие редукционные аномалии мозга (микрогирия, пахирия, гипоплазия части мозга у 2 детей).

В подгруппе доношенных детей среди ВПР нервной системы преобладали спинномозговые грыжи (5%), которые у части детей сочетались с аномалией Арнольда-Киари II типа, у 5,8% пациентов были выявлены другие редукционные деформации мозга, среди которых были микрополигирия, лиссэнцефалия и агирия, у одного пациента была диагностирована агенезия мозолистого тела (рисунок 3.48).

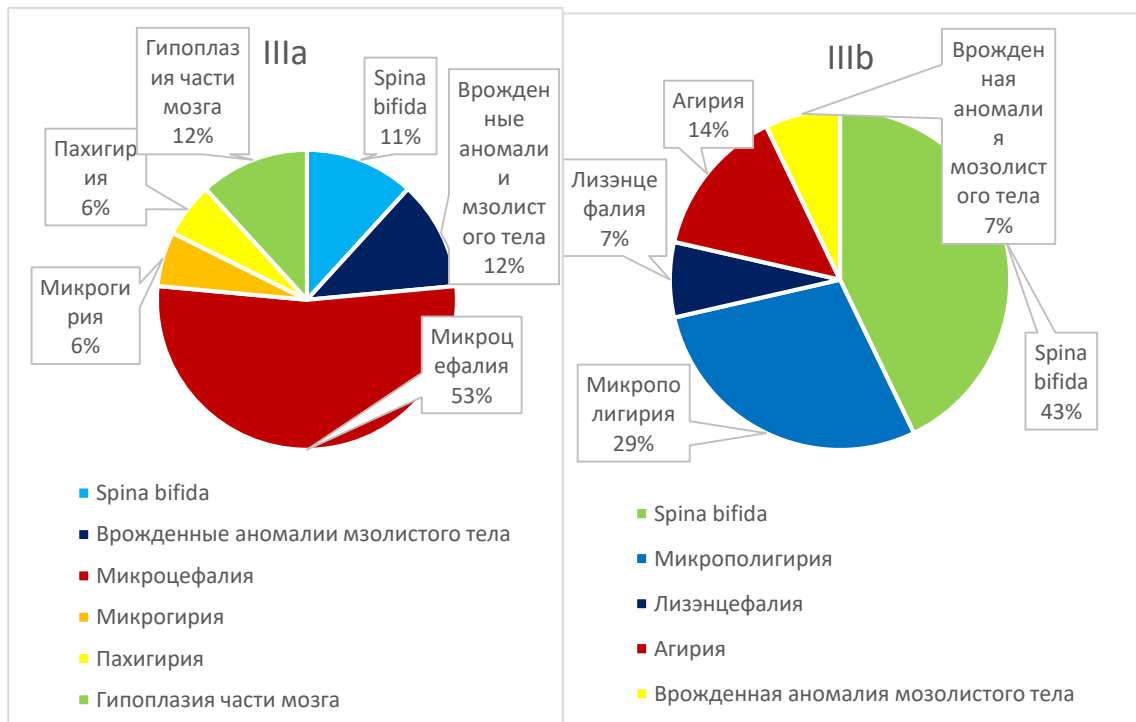


Рисунок 3.48 – Структура врожденных пороков развития нервной системы в подгруппах IIIa и IIIb

Указанные макроскопические изменения были сопоставимы с результатами гистологических исследований, при которых у всех недоношенных детей были выявлены признаки незрелости мозга, а у 80 (26%) детей – нарушение citoархитектоники в коре больших полушарий. Также практически у всех детей



обеих подгрупп отмечались полнокровие сосудов мозга (100% у недоношенных и 94% доношенных детей), у более чем 1/3 детей были выявлены признаки перипицеллюлярного (51% и 43,23%) и периваскулярного (44,48% и 50%) отека, а также отек мягкой мозговой оболочки (92% и 62%) с очагами кровоизлияний (34% и 32%) мягкой мозговой оболочки, что отражает имеющиеся гипоксические состояния (рисунок 3.49).

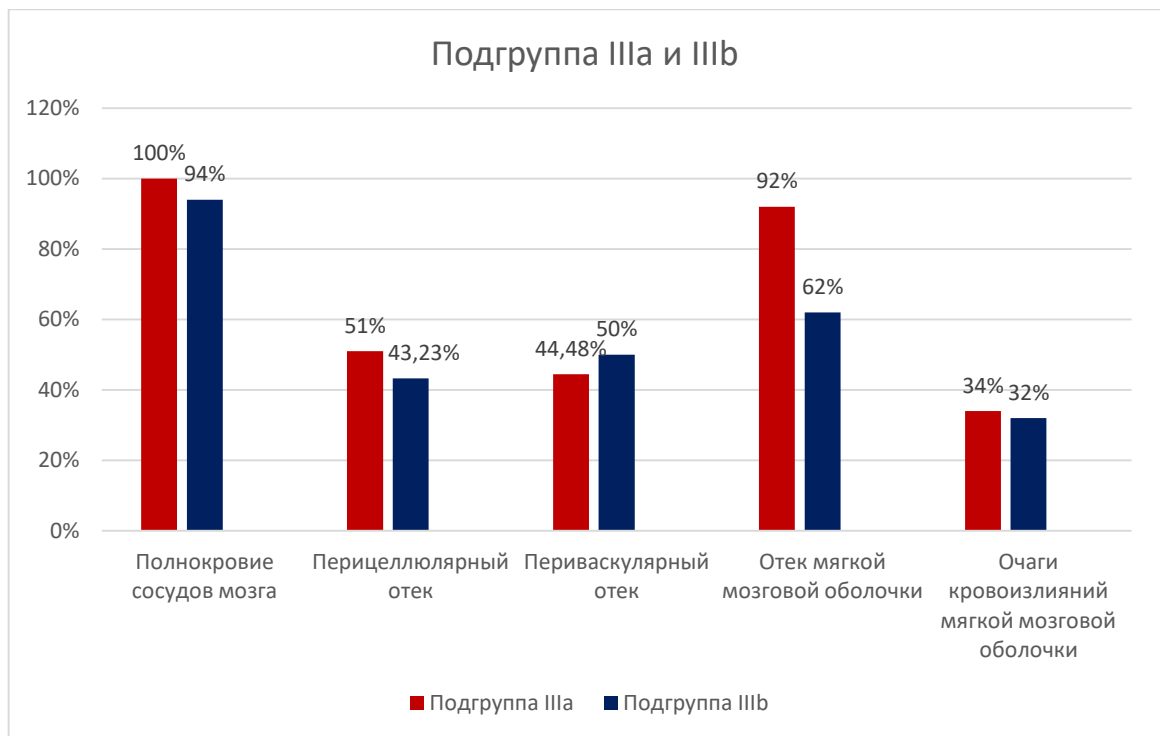


Рисунок 3.49 – Структурные изменения головного мозга детей из подгрупп IIIa и IIIb по результатам гистологических исследований

При проведении анализа результатов вскрытий в структуре морфологических изменений также отмечается значительно более высокая частота поражения органов дыхания в группе недоношенных детей (таблица 3.57).

Таблица 3.57 – Поражение дыхательной системы у новорожденных по результатам анализа аутопсий (n, %)

Код МКБ-Х	Заболевание	Подгруппа IIIa (n=310)	Подгруппа IIIb (n=120)	Точный тест Фишера P-value	Relative Risk	RR Lower CL	RR Upper CL
P23.0-P23.9	Врожденная пневмония	80 (25,8%)	14 (11,7%)	0,0011	2,21	1,31	3,75
J94.8	Другие уточненные плевральные состояния (гидроторакс)	41 (13,2%)	2 (1,7%)	0,0001	7,94	1,95	32,3
J90	Плеврит	33 (10,6%)	17 (14,2%)	0,3169	0,75	0,44	1,3
P28.0-P28.0	Ателектаз у новорожденного	70 (22,6%)	8 (6,7%)	<,0001	3,39	1,68	6,82
P27.0, P27.8	Легочная гипертензия	5 (1,6%)	0 (0,0%)	0,3282	–	–	–
P27.1	Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде	2 (0,6%)	0 (0,0%)	1	–	–	–

При этом, как указано в таблице, ведущее место среди патологоанатомических диагнозов в группе недоношенных детей занимали врожденные пневмонии (26%), в том числе с плевритами, которые были диагностированы в 10,64%. В подгруппе доношенных детей врожденных пневмоний было диагностировано значительно меньше (11,6%).

Следующее место по частоте встречаемости занимали ателектазы, которые среди недоношенных детей встречались также значительно чаще (22,5% и 6,6% соответственно), среди которых у 28 (9,03%) детей ателектазы были связаны с гипоплазией легких и бронхиального дерева на фоне недоношенности и выраженной морфологической незрелости, у 8 (2,6%) детей отмечалось нарушение лобуляции легких.

При гистологическом исследовании в легочной паренхиме выявлялись признаки перенесенной асфиксии и незрелости легочной ткани, касающиеся как выстилки альвеол, так и состояния сосудистой системы (рисунок 3.50). Патология у 94,15% проявлялись кровоизлияниями, которые у доношенных детей

встречались более чем в 2 раза реже (45,31%), наличием эозинофильных масс в просвете бронхов (35,48% у недоношенных и 25% у доношенных), полнокровием сосудов (37,74% и 21,06% соответственно), утолщением межальвеолярных перегородок (20,23% и 8%), отечностью плевры (10,32% и 4,5%), недоразвитием хрящевой основы бронхов (9,58% и 1,56%), мелкоочаговой продуктивной инфильтрацией (5,81% и 2,1%), дислектазами с преобладанием ателектазов (51,56% и 3,23%), гладкомышечной гипертрофией стенок бронхов (2,9% и 3,13%).

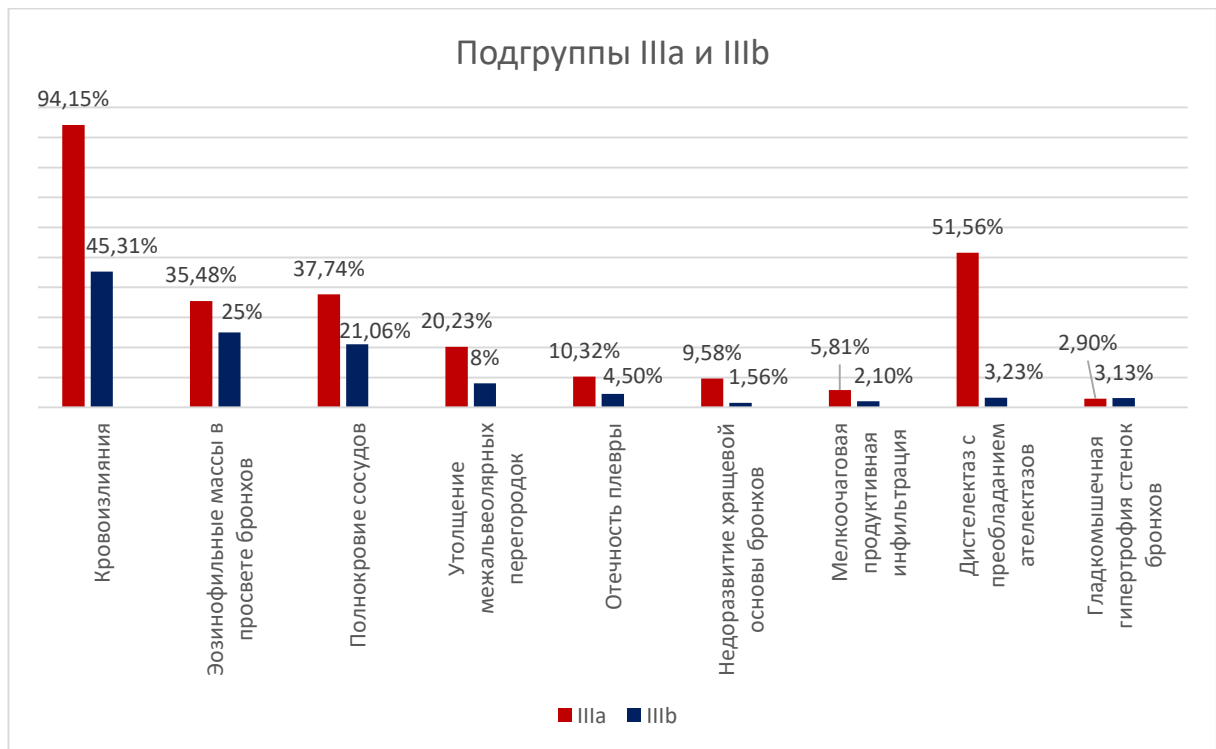


Рисунок 3.50 – Структурные изменения бронхолегочной системы у детей из подгрупп IIIa и IIIb по результатам гистологических исследований

У 127 экстремально недоношенных детей, родившихся с массой тела 500–600 г, микроскопически определялась глубоко незрелая легочная паренхима. Так, респираторные бронхиолы 1, 2, 3 порядков у них имели овальную форму и были выстланы однослойным кубическим эпителием. Незрелость легочной паренхимы характеризовалась наличием вместо альвеолярных ходов, множественных железистых и тубулярных образований, выстланных кубическим

эпителием, с широкими прослойками рыхлой соединительной ткани, что соответствует ранней каналикулярной стадии развития легких (рисунок 3.51).

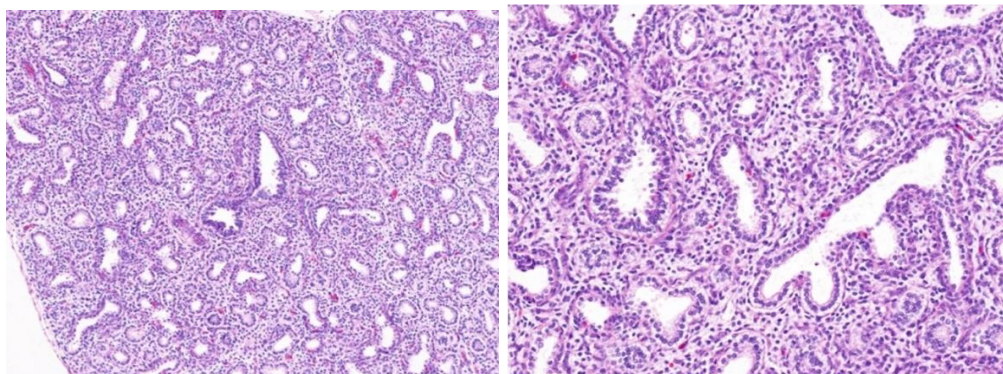


Рисунок 3.51 – Ранняя каналикулярная фаза: Ребенок с гестационным возрастом 22–23 недели, постконцептуальный возраст 23–24 недели. Отмечается большое количество мезенхимы, альвеолярные ходы не расправлены. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

При такой морфологической незрелости легочная ткань не способна полноценно осуществлять функцию газообмена, что приводит к развитию в постнатальном периоде респираторного дистресс-синдрома.

У 34 недоношенных детей с массой тела 600–700 г при рождении морфологически в респираторной паренхиме были выявлены примитивные ацинусы, мелкие альвеолы, выстланные кубическим эпителием и широкие межальвеолярные перегородки (рисунок 3.52).

У 83 недоношенных новорожденных с массой тела 751–999 грамм при сроке гестации 25–28 недель паренхима легких имела соответствовала каналикулярной фазе строения. Так, в паренхиме определялись примитивные ацинусы, имелись раскрытые альвеолы щелевидной или округлой формы. Встречались выстланные кубическим эпителием железистые и тубулярные образования, эластические волокна были развиты слабо (рисунок 3.53).

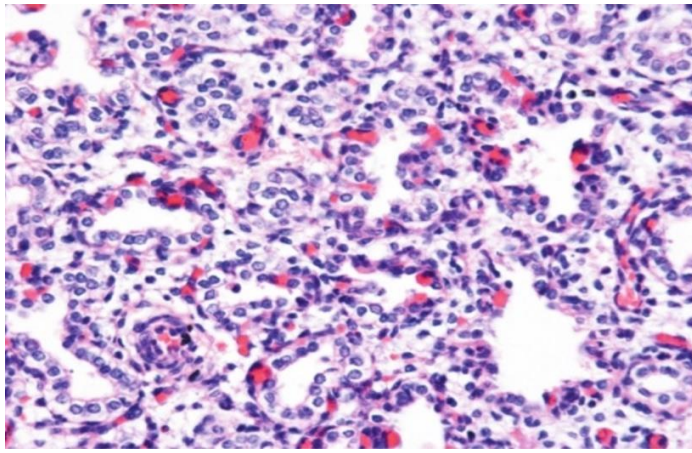


Рисунок 3.52 – Ребенок с гестационным возрастом 26–27 недель, постконцептуальный возраст 29–30 недель. Воздушные пространства выстланы преимущественно кубовидным, в некоторых местах присутствующим невакуолизированным эпителием. Многие капилляры расположены напротив эпителиальных клеток и выступают между ними. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

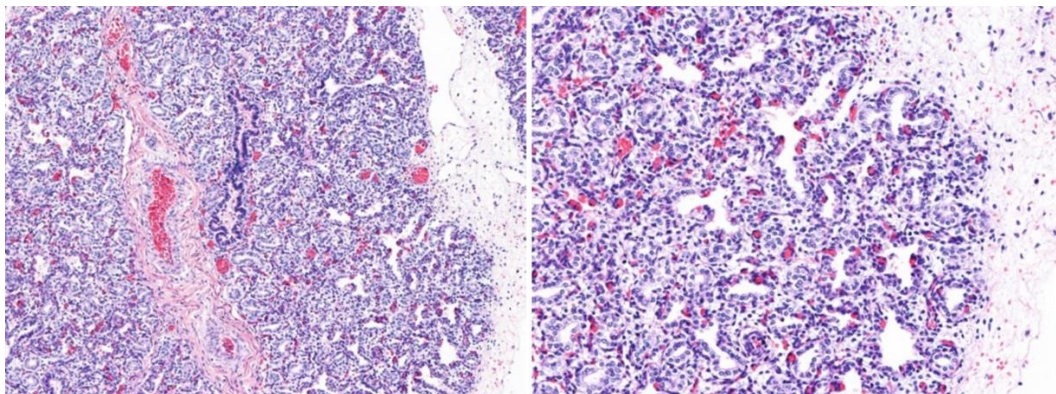


Рисунок 3.53 – Каналикулярная фаза: Ребенок с гестационным возрастом 24–25 недель, постконцептуальный возраст 27–28 недель. Отмечается более сложное строение альвеол, интерстициальная мезенхима менее выражена, дистальные дыхательные пути дифференцированы, воздушные пространства имеют слегка волнистые очертания, отмечается примитивная капиллярная сеть. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

В 1/3 случаев наблюдений отмечалось несоответствие степени дифференцировки легочной ткани сроку гестации. Как известно, к 26 неделям

гестации в легком должны быть сформированы альвеолы, с выстилкой из пневмоцитов II и I типа, в то время как у 1/3 детей этой группы респираторная паренхима легких имела строение, характерное для каналикулярной фазы эмбрионального периода [233, 303, 321] с наличием примитивных ацинусов, тубул выстланных кубическим эпителием и незначительной капилляризацией, т.е. имелась «внутриутробная незрелость». Указанное отставание развития легочной ткани с большой вероятностью могло быть связано с неблагоприятным антенатальным влиянием на внутриутробное развитие ребенка различного спектра патологических состояний и заболеваний матери во время беременности, частота и структура которых нами была описана выше.

При этом следует отметить, что не у всех детей была одинаково выражена гипоплазия легочной ткани. В частности, у 45 детей паренхима легких имела более дифференцированное альвеолярное строение, характерное уже для саккулярной стадии. При этом на обширных участках отмечались фрагменты нерасправленной легочной паренхимы с широкими альвеолярными перегородками, количество которых было снижено и большинство из них имели щелевидную форму (рисунок 3.54).

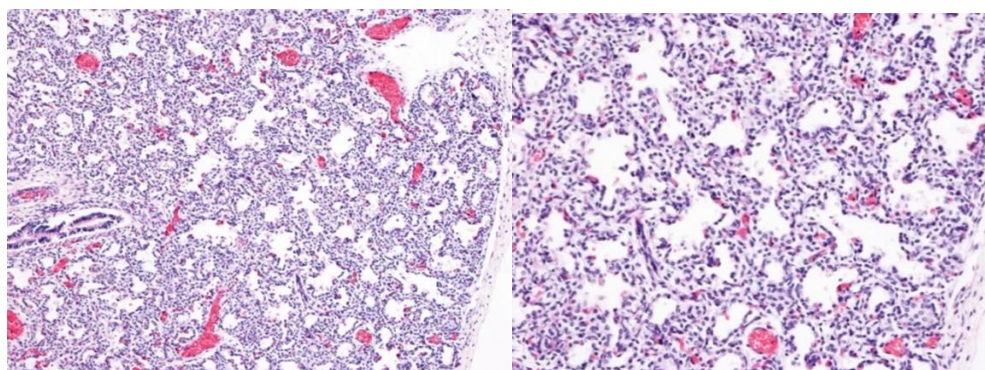


Рисунок 3.54 – Ребенок с гестационным возрастом 28 недель, постконцептуальный возраст – 14 дней. Ранняя саккулярная стадия. Определяется более сложное строение альвеол с меньшим количеством интерстициальной мезенхимы и расширяющейся капиллярной сетью. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Для данной группы детей были характерны признаки дистелектаза. Это проявлялось тем, что легочная ткань, находящаяся в состоянии ателектаза, чередовалась с частично расправленной. При этом просветы расправленных альвеол в ряде случаев содержали отечную жидкость.

Таким образом, при анализе морфологических изменений бронхолегочной системы по результатам аутопсийного материала у недоношенных детей была установлена достоверно более высокая частота ее поражения по сравнению с доношенными детьми, с преобладанием среди причин смерти пневмоний и респираторного дистресс-синдрома.

Данные результаты являются закономерными для указанной группы детей, учитывая крайне низкую резистентность недоношенных к инфекционным агентам, ввиду как морфологической незрелости бронхолегочной ткани, так и сниженной общей и местной иммунологической резистентности. Полученные данные подтверждаются результатами исследований аутопсийного материала бронхолегочной ткани. Кроме того, у значительной части детей имеет место задержка созревания легочной ткани относительно их гестационного возраста, что может быть обусловлено внутриутробной асфиксией на фоне неблагоприятного акушерско-гинекологического анамнеза.

При исследовании аутопсийного материала мы также прицельно изучали характер изменений со стороны ССС, структура поражения которой представлена в таблице 3.58.

Таблица 3.58 – Поражение сердечно-сосудистой системы у новорожденных по результатам анализа аутопсийного материала (n, %)

Код МКБ-Х	Заболевание	Подгруппа Ша (n=310)	Подгруппа Шб (n=120)	Точный тест Фишера P-value	Relative Risk	RR Lower CL	RR Upper CL
Q21.0	Дефект МЖП	12 (3,9%)	4 (3,3%)	1	1,16	0,38	3,53
Q21.1	Дефект МПП	8 (2,6%)	3 (2,5%)	1	1,03	0,28	3,83
Q25.4	Другие врожденные аномалии аорты (коарктация аорты)	12 (3,9%)	6 (5,0%)	0,597	0,77	0,3	2,02

Продолжение таблицы 3.58

Q24.0	Декстрокардия	4 (1,3%)	0 (0,0%)	0,5799	–	–	–
Q25.3	Стеноз аорты	2 (0,6%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q 20.1	Удвоение выходного отверстия правого желудочка	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q 20.3	Дискордантное желудочково-артериальное соединение	1 (0,3%)	9 (7,5%)	<,0001	0,04	0,01	0,34
Q 23.1	Врожденная недостаточность аортального клапана	2 (0,6%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q 23.4	Синдром левосторонней гипоплазии сердца	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q 24.8	Другие уточненные врожденные аномалии сердца	1 (0,3%)	1 (0,8%)	0,4807	0,39	0,02	6,14
Q20 – Q28	Врожденные аномалии (пороки развития) системы кровообращения	44 (14,2%)	23 (19,2%)	0,2354	0,74	0,47	1,17
Q25.0	ОАП	301 (97,1%)	11 (9,2%)	<,0001	10,59	6,03	18,61
I51.7	Кардиомегалия (гипертрофия миокарда)	40 (12,9%)	38 (31,7%)	<,0001	0,41	0,28	0,6
I40 – I40.1	Миокардит	44 (14,2%)	3 (2,5%)	0,0002	5,68	1,8	17,94
I31.3	Перикардиальный выпот	31 (10,0%)	8 (6,7%)	0,3507	1,5	0,71	3,17
Примечание – * У некоторых пациентов имелось несколько патологий.							

Результаты исследования аутопсийного материала также указывают на высокую частоту поражения ССС как у недоношенных, так и у доношенных детей. У недоношенных детей в структуре поражения ССС преобладали миокардиты (14,2%) и ВПС (12,6%). Так, частота миокардитов в группе недоношенных почти в 7 раз превышала таковую у доношенных детей (14,9% и 2,5%). Что касается ВПС, то несмотря на то, что их частота была несколько выше в подгруппе доношенных детей (19% и 14% соответственно), при этом можно



отметить значительное преобладание гемодинамически значимых ОАП в группе недоношенных младенцев ( $p=0,0000$ ).

Анализ результатов гистологического исследования, представленных в таблице 3.59, демонстрирует различные патологические изменения со стороны ССС, являющиеся как проявлениями самостоятельных заболеваний, так и следствием поражения других органов и систем.

Таблица 3.59 – Результаты гистологического исследования поражения ССС (n, %)

Морфологический признак	Подгруппа Ша (n=310)	Подгруппа Шб (n=120)	Точный тест Фишера P-value	Relative Risk	RR Lower CL	RR Upper CL
Некрозы различной распространенности	149 (48,1%)	10 (8,3%)	<,0001	5,77	3,15	10,56
Очаговые контрактурные повреждения кардиомиоцитов	124 (40,0%)	19 (15,8%)	<,0001	2,53	1,64	3,9
Острые очаговые ишемические повреждения миокарда	99 (31,9%)	14 (11,7%)	<,0001	2,74	1,63	4,6
Геморрагические нарушения (кровоизлияния, тромбозы сосудов)	211 (68,1%)	34 (28,3%)	<,0001	2,4	1,79	3,23
Воспалительные изменения (инфильтрация нейтрофилами, лимфоцитами, гистиоцитами)	62 (20,0%)	14 (11,7%)	0,0482	1,71	1	2,94
Гипертрофия кардиомиоцитов	12 (3,9%)	29 (24,2%)	<,0001	0,16	0,08	0,3
Вакуольная дистрофия кардиомиоцитов	223 (71,9%)	53 (44,2%)	<,0001	1,63	1,32	2,02
Очаговый липоматоз миокарда желудочков	25 (8,1%)	5 (4,2%)	0,2055	1,94	0,76	4,94
Отек интерстиция миокарда	37 (11,9%)	29 (24,2%)	0,0026	0,49	0,32	0,77
Очаговый/диффузный интерстициальный склероз миокарда	37 (11,9%)	38 (31,7%)	<,0001	0,38	0,25	0,56
Фиброэластоз эндокарда	0 (0,0%)	10 (8,3%)	<,0001	–	–	–

Как видно из таблицы, по результатам гистологического исследования у недоношенных детей в сравнении с доношенными отмечено преобладание некрозов различной распространенности (48% и 8% соответственно), очаговых ишемических повреждений миокарда (32% и 12%), значительное преобладание очаговых контрактурных повреждений кардиомиоцитов (40% и 16%). Причинами фатальных изменений в сердце могут являться инфекционные болезни перинатального периода, бактериальный сепсис, врожденные пороки сердца. Преобладание геморрагических нарушений (68% и 28%) помимо вышеперечисленных причин могут быть связаны с перенесенными ВЖК 2–3 степени, которые также в несколько раз чаще встречаются у недоношенных детей.

Целесообразно отметить, что ВПС составили достаточно существенную часть в структуре причин летальности как у недоношенных, так и у доношенных детей (16% и 12% соответственно). При этом высокая частота и разнообразная структура патологии со стороны ССС является важным компонентом, как отягощающим общее состояние пациентов, так и участвующим в танатогенезе. В свою очередь, изменения со стороны органов ССС могут являться следствием других заболеваний, что наглядно подтверждают результаты гистологического исследования.

Учитывая достаточно высокую уязвимость ЖКТ недоношенного ребенка, при анализе аутопсийного материала нами прицельно был изучен характер патологических изменений органов пищеварения, структура которых представлена в таблице 3.60.

Таблица 3.60 – Поражение желудочно-кишечного тракта у новорожденных по результатам анализа аутопсийного материала (n, %)

Код МКБ-Х	Заболевание	Подгруппа Ша (n=310)	Подгруппа Шб (n=120)	Точный тест Фишера P-value	Relative Risk	RR Lower CL	RR Upper CL
Q38-Q45	Другие врожденные аномалии органов пищеварения	25 (8,1%)	7 (5,8%)	0,5406	1,38	0,61	3,11

## Продолжение таблицы 3.60

P77	Некротизирующий энтероколит у плода и новорожденного	49 (15,8%)	6 (5,0%)	0,002	3,16	1,39	7,19
P78.0	Перфорации кишечника в перинатальном периоде	18 (5,8%)	2 (1,7%)	0,0763	3,48	0,82	14,79

Ведущее место среди заболеваний органов ЖКТ занимали поражения кишечника в виде НЭК и ВПР органов ЖКТ.

При этом НЭК (рисунок 3.55) у недоношенных детей встречался в 3 раза чаще, чем в группе доношенных (15,8% и 5% соответственно).



Рисунок 3.55 – Макропрепарат. Недоношенный ребенок, гестационный возраст 28 недель, постконцептуальный возраст – 31 неделя. НЭК

Это также может свидетельствовать о меньшей выживаемости недоношенных детей с НЭК по сравнению с доношенными детьми и о более тяжелом течении заболевания. При анализе структуры заболеваемости основной группы недоношенных детей (группа I) и группы сравнения (группа II) мы также получили высокую частоту поражения НЭК среди недоношенных детей (7% и 2,3% соответственно) ввиду большей их уязвимости к поражению кишечной

стенки на фоне выраженной морфофункциональной незрелости. При этом у 35 (71%) детей подгруппы Ша, перенесших НЭК, основной причиной смерти являлись инфекционные заболевания, как и среди недоношенных детей основной группы (группа I) манифестация НЭК отмечалась преимущественно на фоне течения генерализованных инфекций, что, безусловно, существенно отягощает состояние пациентов и существенно ухудшает дальнейший прогноз ввиду высокого риска летальности.

По данным результатов аутопсий пороки развития ЖКТ у доношенных детей встречались в 5,8% случаев, а у недоношенных детей данный процент был выше и составлял 8,3% (таблица 3.61).

Таблица 3.61 – Структура врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у доношенных и недоношенных новорожденных по данным аутопсий (n, %)

Код МКБ-Х	Заболевание	Подгруп па Ша (n=310)	Подгруп па Шб (n=120)	Точный тест Фишера P-value	Relative Risk	RR Lower CL	RR Upper CL
Q43.0	Дивертикул Меккеля	2 (0,6%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q42.3	Врожденные отсутствие, атрезия и стеноз заднего прохода без свища	1 (0,3%)	1 (0,8%)	0,4807	0,39	0,02	6,14
Q42.3, Q41.0	Атрезия ануса + Атрезия 12-перстной кишки	2 (0,6%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q42.3, Q42.1	Атрезия ануса + атрезия прямой кишки	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q43.2	Другие врожденные функциональные аномалии ободочной кишки	2 (0,6%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q39.1	Атрезия пищевода с трахеопищеводным свищем	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,2791	–	–	–
Q39.0	Атрезия пищевода	3 (1,0%)	0 (0,0%)	0,5632	–	–	–
Q41.0	Атрезия 12-перстной кишки	2 (0,6%)	1 (0,8%)	1	0,77	0,07	8,46
Q79.3	Гастрошизис	3 (1,0%)	1 (0,8%)	1	1,16	0,12	11,05
Q40.0	Пилоростеноз	3 (1,0%)	0 (0,0%)	0,5632	–	–	–
Q43.3	Врожденные аномалии фиксации кишечника (синдром Ледда)	3 (1,0%)	3 (2,5%)	0,3552	0,39	0,08	1,89

Продолжение таблицы 3.61

Q43.1	Болезнь Гиршпрунга	4 (1,3%)	0 (0,0%)	0,5799	–	–	–
	МВПР: ВПР ЖКТ+ВПР других органов и систем	15 (4,8%)	3 (2,5%)	0,421	1,94	0,57	6,57
	Всего	25 (8,1%)	7 (5,8%)	0,5406	1,38	0,61	3,11

Среди ВПР органов ЖКТ по данным результатов аутопсий у доношенных детей встречались: в 1 случае (0,8%) – атрезия ануса, в 1 (0,8%) – атрезия пищевода, в 1 (0,8%) – атрезия 12-перстной кишки, в 1 (0,8%) – гастрошизис, в 3 (2,5%) – синдром Ледда. Сочетанные пороки развития встречались у 5 (4,1%) детей.

У недоношенных детей по данным аутопсийного материала была отмечена не только выраженная частота ВПР органов ЖКТ (8,3%), но и достаточно разнообразная их структура.

Так, у 2 (0,64%) детей встречался дивертикул Меккеля, у 1 (0,32%) – атрезия ануса, в том числе в сочетании с атрезией двенадцатиперстной кишки у 2 (0,64%) детей, а у одного ребенка в сочетании с атрезией прямой кишки (0,32%). Кроме того, у 2 (0,64%) встречались аномалии ободочной кишки, у 3 (1%) – атрезия пищевода, у 2 (0,64%) – атрезия 12-перстной кишки, у 3 (1%) – гастрошизис, у 3 (1%) – пилоростеноз, у 3 (1%) – синдром Ледда и у 4 (1,3%) – болезнь Гиршпрунга.

При этом важно отметить, что в 5% случаев пороки развития различных отделов ЖКТ сочетались с пороками других органов и систем. Чаще всего при этом встречались ВПР сердца – у 8 детей, ВПР сердца и головного мозга – у 2 детей, у трех детей, помимо порока развития ЖКТ, был выявлен ВПР почек, у одного ВПР спинного мозга – *spina bifida*, и у одного – диафрагмальная грыжа. Это может обуславливать меньшую выживаемость недоношенных детей с ВПР ЖКТ, особенно в сочетании с пороками развития других органов и систем по сравнению с доношенными детьми, у которых в свою очередь множественные пороки развития в сочетании с ВПР органов ЖКТ отмечалось в 2 раза реже (2,5%).

Результаты аутопсии продемонстрировали также высокий уровень поражения органов мочевой системы в обеих подгруппах детей, с преобладанием в 1,5 раза среди недоношенных детей – 46,7% и 31% соответственно (таблица 3.62).

Таблица 3.62 – Поражение органов мочевой системы у новорожденных по результатам аутопсийных данных (n, %)

Код МКБ-Х	Заболевание	Подгруппа Ша (n=310)	Подгруппа Шб (n=120)	Точный тест Фишера P-value	Relative Risk	RR Lower CL	RR Upper CL
Q60-Q64	Врожденные аномалии мочевыделительной системы						
Q61.4	Дисплазия почек	15 (4,8%)	0 (0,0%)	0,0148	–	–	–
Q63.1	Аномалии сращения	4 (1,3%)	1 (0,8%)	1	1,55	0,17	13,71
Q63.2	Эктопия почки	3 (1,0%)	0 (0,0%)	0,5632	–	–	–
Q62.0	Гидронефротическая трансформация почки	2 (0,6%)	1 (0,8%)	1	0,77	0,07	8,46
Q62.5, Q63.0	Удвоение почки и мочеточников	1 (0,3%)	1 (0,8%)	0,4807	0,39	0,02	6,14
Q62.2	Мегалоуретер	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1	–	–	–
Q61.5	Мультикистозная трансформация почек	1 (0,3%)	3 (2,5%)	0,0678	0,13	0,01	1,23
Q60.0	Агенезия почек	0 (0,0%)	3 (2,5%)	0,0213	–	–	–
N0-N99	Болезни мочеполовой системы						
N00.8	Пиелюктазия	38 (12,3%)	5 (4,2%)	0,0115	2,94	1,19	7,3
N00.8	Нефромегалия	24 (7,7%)	3 (2,5%)	0,0468	3,1	0,95	10,09
N00.8	Пиелонефрит	12 (3,9%)	4 (3,3%)	1	1,16	0,38	3,53
N00.8	Продуктивный пиелит	9 (2,9%)	5 (4,2%)	0,5475	0,7	0,24	2,04
N12	Продуктивный тубулоинтерстициальный нефрит	18 (5,8%)	2 (1,7%)	0,0763	3,48	0,82	14,79
	Всего	145 (46,8%)	37 (30,8%)	0,0032	1,52	1,13	2,03

Заболевания, указанные в таблице, встречались как изолированно, так и в комбинации с другими врожденными аномалиями развития.

Как известно, врожденные пороки органов мочевой системы относятся к наиболее частым в структуре всех пороков и составляют при этом 35% – 40% от аномалий всех органов и систем.

По нашим данным, в обеих группах частота врожденных пороков развития почек и мочевыводящих путей была достаточно высокой и составила в группе Ша – 27 (8,7%), а в группе Шб – 9 (7,5%). Их структура была также разнообразна, в подгруппе недоношенных детей у 15 (4,8%) была выявлена дисплазия почек, аномалии сращения – подковообразная, L-образная почка встречалась у 4 (1,3%), эктопия почки – у 3 (1%), гидронефротическая трансформация – 2 (0,64%), удвоение почек или мочеточников, мегауретер и мультикистоз почек – у 1 (0,32%).

В группе доношенных детей у 3 (2,5%) детей встречались мультикистозная трансформация почек и агенезия почек, а у 1 (0,8%) – гидронефротическая трансформация и удвоение почек или мочеточников.

В группе недоношенных детей преобладали пиелозктазии – в 38 (12,25%) случаях, в группе доношенных детей данное состояние встречалось практически в 3 раза реже – 5 (4,1%). Такие различия могут быть обусловлены выраженной морфологической незрелостью почечной паренхимы у недоношенных детей.

Так, многочисленные работы как отечественных, так и зарубежных авторов демонстрировали, что около 60% постнатально выявленных пиелозктазий с передне-задним размером до 10 мм к возрасту 12 месяцев жизни при углубленном исследовании органов мочевой системы не имели каких-либо патологических структурных изменений, проходили самостоятельно и не требовали какого-либо вмешательства [126, 169, 209, 224, 281].

Обращают на себя внимание различия в показателях нефромегалии, которая встречалась в группе недоношенных детей в три раза чаще, чем у доношенных (7,7% и 2,5%). Вероятнее всего, это связано с последствиями ОПП в группе недоношенных детей, которое по статистике встречалось в разы чаще именно

среди данного контингента больных и, возможно, приводило на более поздних стадиях к увеличению объема почек.

Что касается воспалительных заболеваний ОМС, вызванных бактериальной флорой, то их частота практически не отличалась в обеих подгруппах. В частности, пиелонефрит в группе недоношенных встречался в 3,8% случаев, в группе доношенных – в 3,3%; продуктивный пиелит – 2,9% и 4,1% соответственно.

В то же время интерстициальное поражение почек в виде продуктивного интерстициального нефрита почти в 4 раза чаще было выявлено в подгруппе недоношенных детей (5,8% и 1,6% соответственно), что являлось одним из исходов острого повреждения почек (рисунок 3.56).

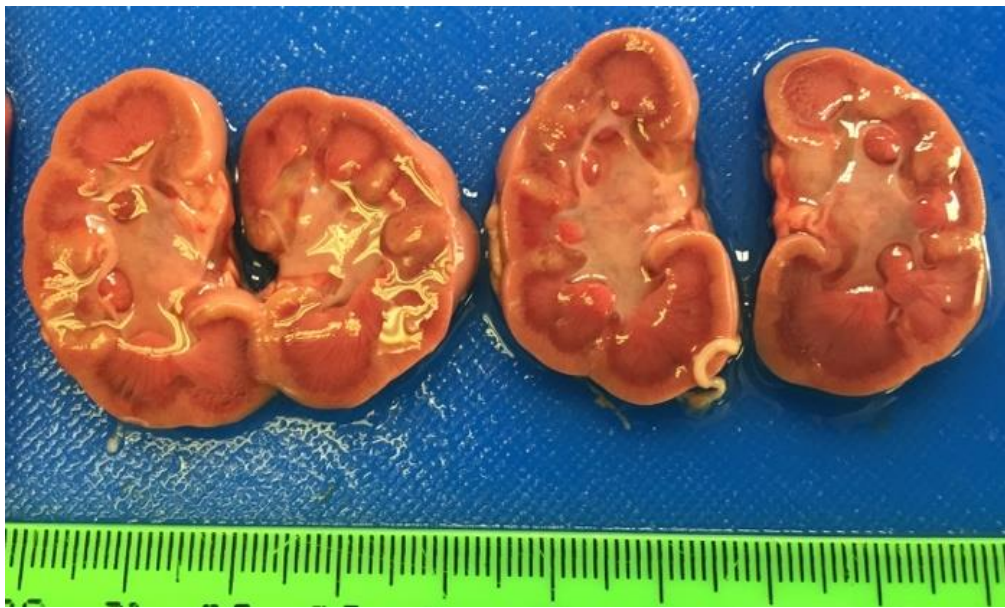


Рисунок 3.56 – Макропрепарат. Недоношенный ребенок, гестационный возраст 27 недель, постконцептуальный возраст 30 неделя. Острое повреждение почек

При гистологическом исследовании изменения в почечной ткани были выявлены у всех недоношенных детей, при котором отмечались признаками незрелости почечной ткани: множественные эмбриональные клубочки в корковом слое (преимущественно под капсулой), гроздьевидно расположенные гломерулы, штампованными канальцами, очагами мезонефральной паренхимы, а также



полнокровием сосудов интерстиция мозгового слоя и сосудистых петель клубочков, очаговыми мелкими кровоизлияниями в интерстиции коркового и мозгового слоев, в лоханках почек, мутным набуханием эпителия извитых канальцев почек, как проявлением белкового диспротеиноза.

У 53 (17%) умерших детей, помимо вышеописанных изменений, отмечались единичные мелкие канальцевые кисты, выстланные уплощенным кубическим эпителием (рисунок 3.57 – 3.59).

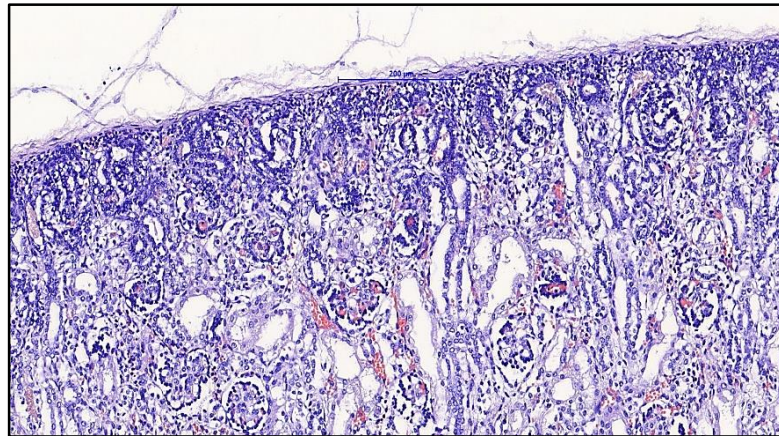


Рисунок 3.57 – Ребенок С., роды на 24–25 неделе гестации, постконцептуальный возраст 27–28 недель. Эмбриональные клубочки в корковом слое. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

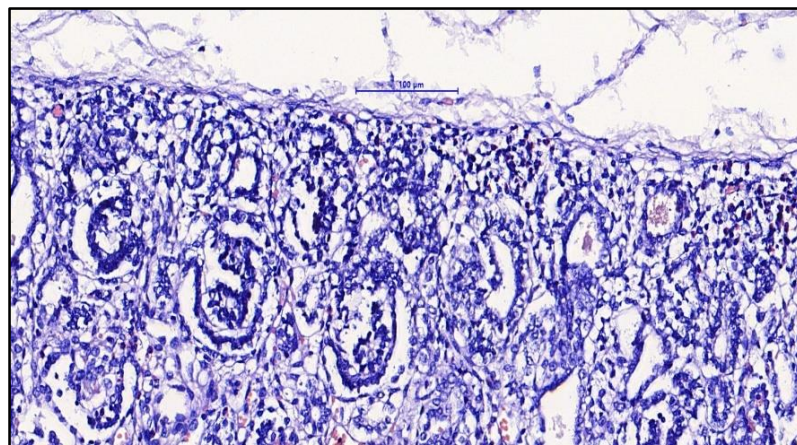


Рисунок 3.58 – Ребенок С., роды на 24–25 неделе гестации, постконцептуальный возраст 27–28 недель. Эмбриональные клубочки в корковом слое. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

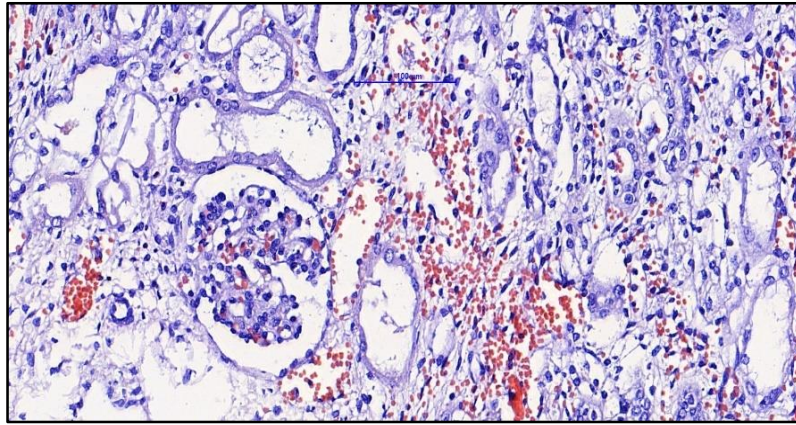


Рисунок 3.59 – Ребенок С., роды на 24–25 неделе гестации, постконцептуальный возраст 27–28 недель. Каналы, выстланные уплощенным кубическим эпителием, кровоизлияния в интерстиции, канальцевые кисты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Вместе с тем обнаруженные изменения не являются специфичными и не позволяют однозначно трактовать данные изменения как проявление кистозной дисплазии почек. Однако, чем более незрелым является ребенок, тем более неопределенным будет и прогноз для состояния почечной паренхимы и сохранения функции почек в старшем возрасте, в том числе и за счет отсутствия нормальной дифференцировки почечной ткани.

Таким образом, результаты исследования аутопсийного материала органов и систем у недоношенных детей демонстрируют достаточно высокую частоту и разнообразную структуру их поражения по сравнению с доношенными детьми, ведущими из которых являются ВПР органов мочевой системы и тубуло-интерстициальный нефрит. При этом результаты гистологических исследований подтверждают эту картину и демонстрируют достоверно высокую частоту морфологической незрелости органов и систем с выраженными признаками структурного дизэмбриогенеза.

## ГЛАВА 4. ИММУНОПРОФИЛАКТИКА У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ОНМТ И ЭНМТ

### 4.1 Тактика повышения охвата вакцинацией детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела с использованием персонализированного подхода

Роль вакцинопрофилактики в детском возрасте трудно переоценить, особенно у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, с учетом их высокой восприимчивость к различным вакциноуправляемым инфекциям.

Установлено, что данные инфекции у недоношенных детей могут иметь особенно тяжелое течение, вплоть до летального исхода [37, 78, 84]. Кроме того, недоношенные дети входят в группу высокого риска тяжелых форм течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ), в связи с чем им показано проведение иммунизации против РСВ помимо вакцинации согласно Национальному календарю прививок.

В настоящее время отечественными авторами полностью признана и поддерживается позиция ВОЗ и других стран по поводу необходимости вакцинации недоношенных детей начиная с возраста 2 месяцев жизни (8 недель жизни) соответственно паспортному возрасту с учетом некоторых особенностей, изложенных ниже. В России, как и в других странах, Национальный календарь профилактических прививок РФ утверждается на государственном уровне (Приказ Минздрава РФ №125н от 21 марта 2014 г., Приказ Минздрава РФ №1122н от 6 декабря 2021 г.) [48, 49].

В соответствии с Методическими рекомендациями Союза педиатров России [37], вакцинация указанной группы детей должна проводиться в соответствии с Национальным календарем прививок (Приказ №1122 от 06.12.2021), при условии отсутствия медицинских отводов. При проведении вакцинации принимают во внимание хронологический возраст, который считают со дня рождения ребенка, так же как у доношенного.

В настоящее время, несмотря на разработанные рекомендации по вакцинации недоношенных детей, охват вакцинацией детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в нашей стране сохраняется на низких позициях [78, 84]. Причины этого до конца не изучены и назрела необходимость изменения ситуации. В связи с этим одной из задач настоящего исследования явился анализ состояния вакцинопрофилактики для повышения охвата вакцинацией детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

#### **4.2 Персонализированный подход к тактике повышения охвата вакцинацией детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела**

Нами был проведен анализ вакцинации недоношенных детей на базе ЦВЛ.

С данной целью среди пациентов основной группы недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ (группа I n=2961) и наблюдавшихся в центре, было выделено две подгруппы:

– **Подгруппа I<sub>n</sub>** (n=207) – дети, наблюдавшиеся в Центре восстановительного лечения (ЦВЛ) за период 2015–2018 гг., от момента постановки на учет ( $3\pm 1$  месяц жизни) до достижения ими 36 месяцев скорректированного возраста.

У данной подгруппы детей были оценены сроки начала и объем вакцинации согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ, а также были проанализированы медицинские отводы и причины отказов от вакцинации. Вакцинация у данной группы детей проводилась в амбулаторных условиях по месту прикрепления.

– **Подгруппа I<sub>ii</sub>** включила в себя 1654 ребенка, которые состояли на учете в ЦВЛ за период их наблюдения с 2018 по 2021 гг. и имели возможность вакцинироваться непосредственно на базе Центра в соответствии с Национальным календарем прививок по индивидуальному графику.

Среди детей подгруппы I<sub>n</sub> 142 (68,6%) ребенка родились с ОНМТ, а 65 (31,4%) – с ЭНМТ (таблица 4.1). Значимых гендерных различий в данной

подгруппе выявлено не было, но при этом преобладали мальчики: мальчиков с ОНМТ – 78 (55,1%), девочек – 64 (44,85%); мальчиков с ЭНМТ – 37 (56,5%), девочек – 28 (43,5%).

Таблица 4.1 – Распределение обследованных детей по массе тела при рождении и полу

	Девочки	Мальчики	Всего
ЭНМТ	28 (43,5%)	37 (56,5%)	65 (31,4%)
ОНМТ	63 (44,4%)	79 (55,6%)	142 (68,6%)
Всего	91 (44%)	116 (56%)	207 (100%)

У данной подгруппы пациентов были оценены сроки начала и объем вакцинации при постановке на учет в ЦВЛ и при последующем наблюдении (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Сроки начала вакцинации детей подгруппы Іп от вакциноуправляемых инфекций согласно Национальному календарю профилактических прививок

Вакциноконтролируемые инфекции	ОНМТ			ЭНМТ		
	Возраст введения (месяцы жизни)					
	<6 мес.	6–12 мес.	>12 мес.	<6 мес.	6–12 мес.	>12 мес.
Туберкулез	0	4(4)	7(7)	0	2(2)	3(3)
Коклюш, дифтерия, столбняк	0	3(9)	1(3)	0	2(5)	1(3)
Вирусный гепатит В	0	2(4)	0	0	2(5)	1(3)
Эпид. паротит, корь	0	0	3(3)	0	0	1(1)
Пневмококковая инфекция	0	1(2)	0	0	0	0
Краснуха	0	0	3(3)	0	0	2(2)
Полиомиелит	0	3(9)	1(3)	0	2(5)	1(3)
Гемофильная инфекция	0	3(9)	1(3)	0	2(5)	1(1)
Ротавирус	0	0	0	0	0	0
Всего детей, начавших вакцинацию	32 (19%)			7 (10,7%)		
Примечание – * n – количество детей, начавших вакцинацию в указанном возрасте; (n) – количество полученных вакцин среди детей подгруппы Іп в указанном возрастном интервале.						

Проведенный анализ продемонстрировал, что ни один из 207 недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, до 6-месячного возраста не был вакцинирован от туберкулеза, дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, пневмококка, гемофильной инфекции, полиомиелита. Отмечен также низкий процент охвата вакцинацией против перечисленных инфекций у данной группы детей и после 6 месяцев жизни. В группе пациентов с ОНМТ в течение первых 12 месяцев жизни вакцинация была начата лишь у 32 детей (19%), а в группе пациентов с ЭНМТ – всего у 7 (10,7%).

Таким образом, 168 (81%) детей из подгруппы Іп, среди которых детей, родившихся с ОНМТ, было 110 (77%), а с ЭНМТ – 58 (89%), до 24 месяцев вакцинацию не начинали. Среди причин столь низкого охвата вакцинацией (рисунок 4.1) на первом месте стояли медицинские отводы 93 (45%) в связи с сопутствующими заболеваниями различных органов и систем.

Почти в половине случаев низкий охват вакцинацией был связан с отказом родителей – 75 (45%), среди которых 63 ребенка родились с ОНМТ, а 12 детей – с ЭНМТ.

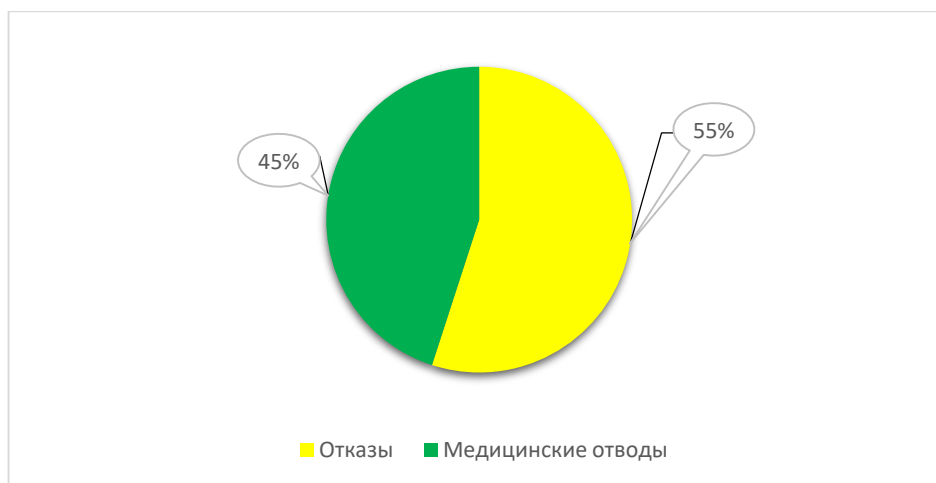


Рисунок 4.1 – Причины низкого охвата вакцинацией детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ

Нами проанализирована структура заболеваний у детей подгруппы Іп выявленная при рождении и последующем динамическом наблюдении (рисунок

4.2). При детальном сборе вакцинального анамнеза и оценке медицинской документации, предоставленной родителями в ЦВЛ, было установлено что часть из указанных заболеваний послужила причиной медотводов от вакцинации согласно Национальному календарю прививок.

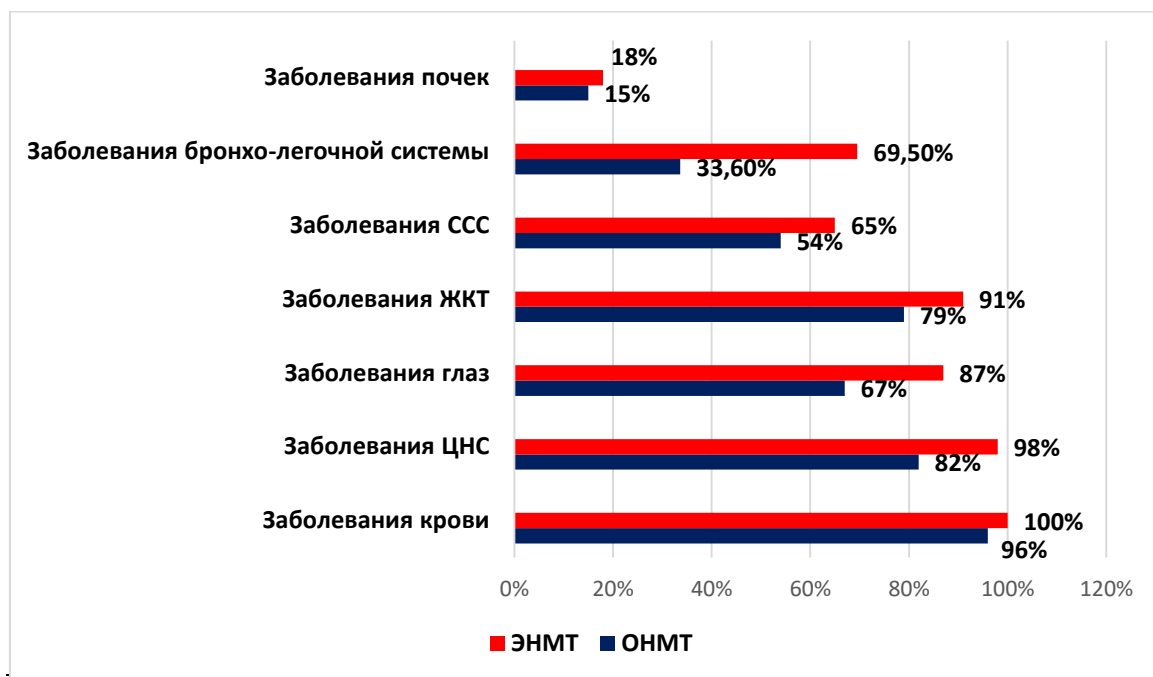


Рисунок 4.2 – Структура заболеваемости у детей подгруппы Іh

Заболевания нервной системы встречались у 82% детей с ОНМТ и практически у каждого ребенка с ЭНМТ (98%), которые сопровождались неонатальными судорогами, потребовавшими лечения на постгоспитальном этапе: у 10,2% детей с ОНМТ и 36,2% с ЭНМТ. Вентрикулоперитонеальное шунтирование в связи с окклюзионной гидроцефалией было выполнено у 4 (6,1%) детей с ЭНМТ.

У 67% детей с ОНМТ и у 91% с ЭНМТ встречались заболевания глаз, из которых у 71% детей – ретинопатия недоношенных, с последующим проведением лазеркоагуляций по показаниям.

У 87 (61,2%) детей с ОНМТ и 62 (95,6%) детей с ЭНМТ в раннем неонатальном периоде были диагностированы заболевания бронхолегочной

системы (пневмония, РДС) и БЛД (33,6% и 69,5% случаев соответственно) на момент постановки на учет в ЦВЛ.

Заболевания органов ЖКТ были диагностированы у 79% и 91% детей на момент постановки на учет в ЦВЛ, и чаще были представлены функциональными нарушениями. При этом некротический энтероколит 1–2 стадии у недоношенных детей подгруппы Іh на первом и втором этапах выхаживания по данным анамнеза имел место в 33 (16%). Пищевая аллергия выявлена в 25,5% (n=36) случаев у детей с ОНМТ и 39,1% (n=25) у детей с ЭНМТ, дефицит веса – у 9 (13,0%) младенцев ЦВЛ с ЭНМТ, у 8 (5,1%) детей с ОНМТ.

Заболевания ССС были выявлены у 54% детей с ОНМТ и 65% с ЭНМТ, среди которых у 10 пациентов (8,4%) выявлены врожденные пороки развития сердца с НК, которые нуждались в поддерживающей консервативной терапии (дигоксин, верошпирон), а 1 ребенку потребовалось радикальное оперативное лечение порока. Младенческие гемангиомы, требующие медикаментозного лечения были диагностированы у 4 (2,6%) пациентов с ОНМТ и 3 (4,3%) с ЭНМТ.

Непосредственные причины, ставшие медицинскими отводами у детей подгруппы Іh, по мнению наблюдавших их врачей-педиатров по месту жительства, представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Причины медицинских отводов от вакцинации у детей подгруппы Іh

Причина медотвода	ЭНМТ		ОНМТ	
	n	%	n	%
Недоношенность	18	9%	4	2%
Заболевания ЦНС, из них:				
Перенесенное ВЖК 1–3	6	3%	11	5,3%
Последствия перинатального поражения ЦНС	3	1,5%	6	3%
Эпилепсия в состоянии клинико-медикаментозной ремиссии	1	0,5%	–	–
Неонатальные судороги в анамнезе	7	3,4%	13	6%
Всего	17	8%	30	15%
Белково-энергетическая недостаточность	6	2,4%	2	1%
БЛД	4	2%	2	1%
ВПР	1	0,5%	4	2%



## Продолжение таблицы 4.3

Пищевая аллергия			3	1,5%
Другие заболевания	–		2	1%
Всего	46	22%	47	23%

Таким образом, проведенный анализ показал, что среди медицинских отводов, которые составили 45% (n=93), ведущее место занимали заболевания ЦНС, ставшие причиной медотводов у 47 (23%) детей, помимо которых другими наиболее частыми причинами являлись: глубокая недоношенность – у 22 (11%) детей, дефицит веса – 8 (3,4%), БЛД – 6 (3%), ВПР – 5 (2,5%), пищевая аллергия – 3 (1,5%). Другие заболевания составили 1% (n=2) (рисунок 4.3).

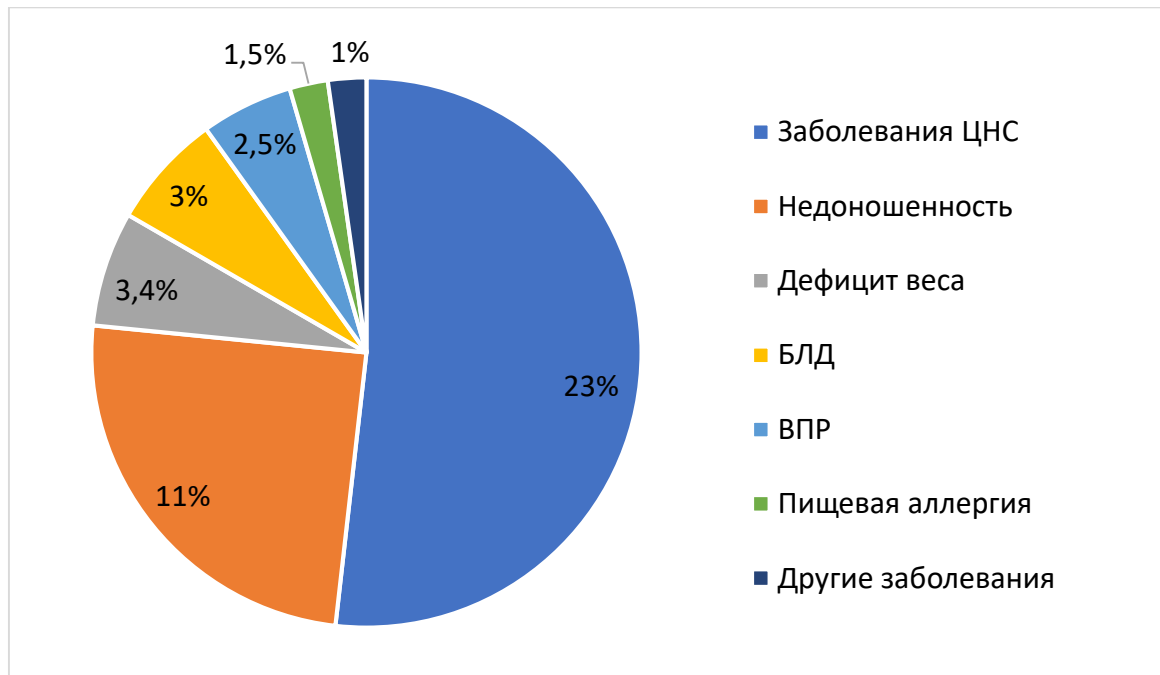


Рисунок 4.3 – Заболевания, послужившие причинами медицинских отводов в подгруппе Ia

Помимо этого, у детей подгруппы Ia, начавших вакцинацию до 12 месяцев жизни, обращали на себя внимание длительные медицинские отводы у детей после перенесенных острых инфекционных заболеваний, которые нерационально увеличивали интервалы между последующими введениями вакцин, тем самым нарушая график вакцинопрофилактики.

Таким образом, среди детей подгруппы I<sub>n</sub> родившихся с ЭНМТ 72% (n=47) не получали вакцинацию именно по причине медицинских отводов. Среди детей, родившихся с ОНМТ, по причине медотводов к вакцинации не приступили 32% (n=46) детей.

При этом надо отметить, что все вышеперечисленные медотводы являются необоснованными и не соответствуют инструкциям к вакцинным препаратам, применяемым для вакцинопрофилактики.

Вместе с тем, согласно Приказу Минздрава России от 21.03.2014 №125н «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изм. и дополн. от 16.06.2016, 13.04.2017) и Приказу Департамента здравоохранения г. Москвы от 18.11.2019) № 975н «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», ни один из перечисленных выше диагнозов не может служить абсолютным противопоказанием к вакцинации (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Абсолютные противопоказания к проведению вакцинации согласно нормативным документам МЗ РФ [39]

Вакцина	Противопоказания
Все вакцины	Сильная реакция или поствакцинальное осложнение на предыдущее введение. Непереносимость компонента вакцины, выражающаяся в тяжелых системных аллергических или анафилактических реакциях
Все живые вакцины, в т.ч. оральная полиомиелитная вакцина, ротавирусная вакцина	Иммунодефицитное состояние (первичное, подтвержденное). Иммуносупрессия, злокачественное новообразование. Инвагинация кишечника в анамнезе, пороки развития желудочно-кишечного тракта (только для ротавирусной вакцины)
БЦЖ	Масса тела ребенка при рождении менее 2000 г. Келоидный рубец после предыдущей вакцинации. Генерализованная БЦЖ-инфекция, выявленная у других детей в семье. ВИЧ-инфекция с обнаружением нуклеиновых кислот. ВИЧ-инфекция у матери, не получавшей трехэтапную химиопрофилактику
АКДС (цельноклеточная)	Прогрессирующее заболевание нервной системы. Афебрильные судороги в анамнезе. Возраст старше 3 лет 11 мес. 29 дней

## Продолжение таблицы 4.4

АаКДС (бесклеточная)	Энцефалопатия неясной этиологии, развившаяся в течение 7 дней после предыдущего введения любой коклюшной вакцины. Прогрессирующая энцефалопатия
Живая коревая вакцина, живая паротитная вакцина, краснушная вакцина, а также комбинированные ди-/тривакцины (корь – паротит / корь – краснуха – паротит)	Анафилактическая реакция на белок перепелиного яйца (кроме краснушной), аминогликозиды. Анафилактическая реакция на белок куриного яйца (кроме краснушной), аминогликозиды
Вакцина против вирусного гепатита В	Анафилактическая реакция на пекарские дрожжи
Вакцины АДС, АДС-м, АД-м	Постоянных противопоказаний нет

В данном контексте уместно отметить, что несмотря на огромную работу по совершенствованию эффективности и безопасности вакцинных препаратов, сохраняется настороженность и предубеждение врачей против иммунизации детей с указанными выше заболеваниями, влекущая за собой необоснованно высокий процент медотводов как при вакцинации согласно Национальному календарю профилактических прививок, так и проводимой по эпидемиологическим показаниям.

Таким образом, медицинский анализ показал необоснованно высокий процент медицинских отводов (45%) от вакцинации недоношенных детей в разрез с нормативной документацией МЗ РФ и ДЗМ.

Согласно Методическим рекомендациям Союза педиатров России (2019 г.), начинать вакцинацию недоношенных детей можно уже на втором этапе выхаживания при достижении ребенком массы тела более 1500–2000 г и при соответствующем мониторинговании жизненно важных функций [37].

На этом же этапе выхаживания начинается проведение и пассивной сезонной иммунизации недоношенных детей против РСВ инфекции паливизумабом. Продолжение курса паливизумаба проводится амбулаторно в специализированных центрах. При этом важно отметить, что пассивная иммунизация против РСВ не должна влиять на выполнение основного графика вакцинопрофилактики и может

проводиться параллельно с активной иммунизацией, предусмотренной Национальным календарем прививок. Это согласовывается с опытом вакцинации недоношенных детей, включая детей с низкой массой тела, отраженным также и в международных рекомендациях: прививать в соответствии с паспортным возрастом, по обычным схемам в стандартных дозировках [206].

Однако при анализе сроков начала вакцинации в подгруппе Іh ни один из детей не получал вакцинацию на базе второго этапа выхаживания в стационаре.

В контексте изложенного весьма актуальной является разработка персонализированного подхода к иммунизации недоношенных детей с использованием современных комбинированных вакцин, снижающих инъекционную нагрузку и обладающих высоким профилем безопасности и иммуногенности. Данная задача является приоритетной в сфере защиты от инфекционных заболеваний детей, родившихся преждевременно.

Существуют подробные Методические рекомендации по иммунопрофилактике инфекционных болезней у недоношенных детей [37]. При этом отсутствует четко прописанная единая позиция по вакцинации недоношенных детей.

После выписки из стационара дети исследуемой подгруппы Іh должны были получить вакцинацию в поликлинике по месту прикрепления, но наш анализ показал крайне низкий охват (в течение первых 12 месяцев жизни вакцинация была начата лишь у 32 детей (19%), а в группе пациентов с ЭНМТ – всего у 7 (10,7%)). В этой связи дополнительным и эффективным ресурсом для проведения вакцинопрофилактики детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, могут служить катамнестические центры или кабинеты катамнеза недоношенных детей на базе многопрофильных стационаров (при их наличии). Это позволяет более тщательно оценить состояние здоровья ребенка с выявлением истинных медицинских отводов к вакцинации с учетом потенциально отягощенного преморбидного фона.

В нашем Центре проведение вакцинации детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, стартовало в 2018 году. Всего за период 2018–2021 гг. вакцинацией были охвачены 1191 (72%) детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, из 1654 детей,

состоящих на учете в центре на указанный период. Данные пациенты составили подгруппу Ii (n=1654), среди которых 901 (54%) с ОНМТ при рождении и 753 (46%) с ЭНМТ. Существенных различий по гендерному признаку в подгруппе Ii выявлено не было, но отмечалось недостоверное преобладание мальчиков 53%, так же как и в подгруппе Ih (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Распределение обследованных детей в центре по массе тела при рождении и полу

	Девочки	Мальчики	Всего
ЭНМТ	320 (42%)	433 (58%)	753 (46%)
ОНМТ	463 (51%)	438 (49%)	901 (54%)
Всего	783 (47%)	871 (53%)	1654 (100%)

Учитывая, что средний возраст прикрепления к ЦВЛ приходился на 3–4 месяца жизни, то вакцинация, соответственно, тоже начиналась в этот период. Следует подчеркнуть, что из указанного количества детей только у 14-ти (0,8%), все, из которых родились с массой тела более 1000 г, вакцинация была начата до момента постановки на учет в ЦВЛ. Им была проведена частичная вакцинация (6 детей от пневмококка, 5 от ротавирусной инфекции и 3 от столбняка, коклюша, дифтерии, полиомиелита, вирусного гепатита В и гемофильной инфекции типа b). Указанные показатели еще раз подтверждают крайне низкий охват вакцинацией недоношенных детей и тенденцию к ее отсроченному началу.

Оценка структуры заболеваемости в подгруппе Ii также продемонстрировала высокую частоту поражения органов нервной, бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем и ЖКТ, наиболее выраженную среди детей, родившихся с ЭНМТ (рисунок 4.4).

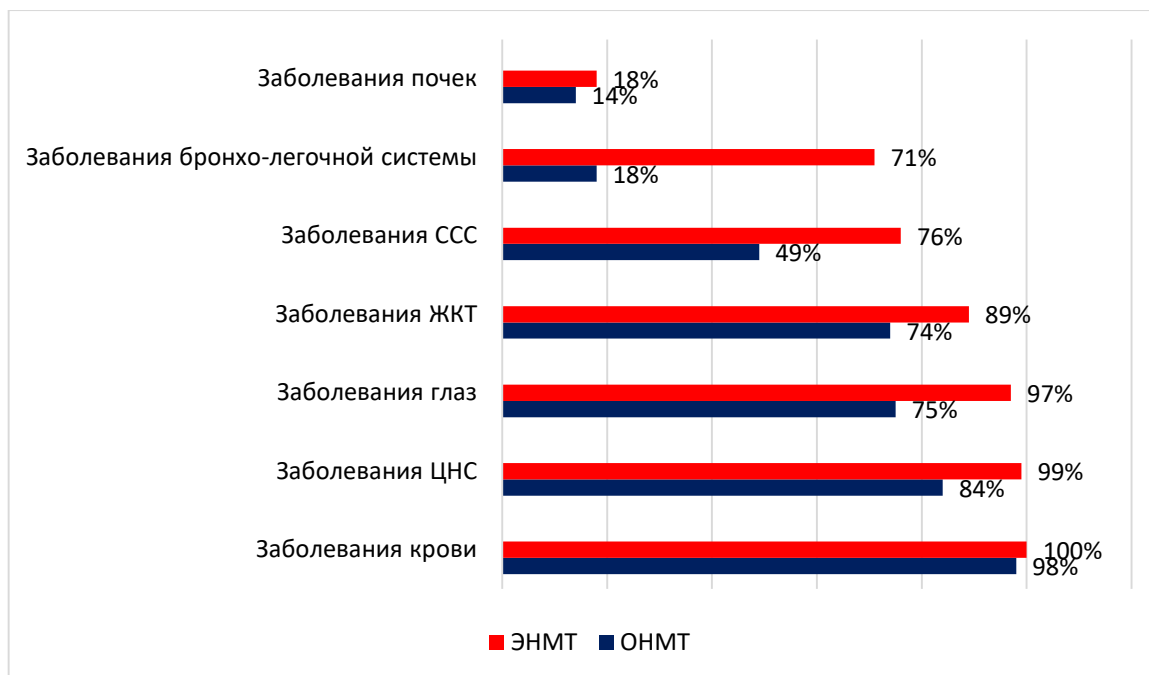


Рисунок 4.4 – Структура заболеваемости детей подгруппы II

Как видно на рисунке, структура заболеваемости в подгруппе II существенно не отличалась от подгруппы II. Среди заболеваний также преобладали заболевания крови (98% и 100%), представленные преимущественно анемиями, заболевания нервной системы (84% и 99%) и органов зрения (75% и 97%). БЛД среди детей с ОНМТ было меньше, чем подгруппе II (18% и 33,6% соответственно), а среди детей с ЭНМТ практически не изменилось (71% и 69,5% соответственно).

При планировании и проведении вакцинации мы руководствовались принципом максимально персонализированного подхода.

Перед началом вакцинации обязательным был осмотр педиатра и выполнение клинических анализов крови и мочи. Врач педиатр на первом приеме составлял индивидуальный график прививок, направленный на максимально быстрое восстановление графика согласно Национальному календарю прививок. При этом им же определялись показания для консультации узких специалистов с последующим выполнением необходимых дополнительных лабораторных и инструментальных исследований с учетом отягощенности преморбидного фона.

Все индивидуальные графики вакцинации составлялись с учетом возможных сроков начала вакцинации (в зависимости от момента постановки на учет в ЦВЛ), при этом мультидисциплинарный подход позволял минимизировать все возможные риски.

Учитывая большой процент детей, перенесших врожденную пневмонию и детей с формированием БЛД, а также достаточно высокий процент детей с ВПС, то вакцинация нами чаще начиналась с введения вакцин против пневмококка и гемофильной инфекции. Такой подход позволяет минимизировать риск развития острых заболеваний дыхательной системы, к которым дети из указанной группы особенно уязвимы.

Кроме того, в случае возможности начала вакцинации до 3-месячного возраста, целесообразным является начало вакцинации с вакцины против ротавирусной инфекции из-за высокого риска тяжелого течения и развития осложнений при данном заболевании. В последующем проводилась вакцинация против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и гемофильной инфекции.

Следует отметить, что при проведении ревакцинация против столбняка, коклюша, дифтерии, полиомиелита, пневмококковой инфекции, гемофильной инфекции, вакцинация против вирусного гепатита А нам удалось войти в сроки вакцинации, установленные Национальному календарю прививок у 879 (53%) детей.

Что касается сезонной вакцинации против гриппа, то она может проводиться у данной группы детей в установленном порядке перед эпидемическим сезоном с 6-месячного возраста.

***Приводим клинические примеры персонализированного подхода в выборе тактики вакцинопрофилактики у детей подгруппы Ii.***

*Клиническое наблюдение ребенка Б. Арсения, д.р. 22.05.19. Ребенок от женщины 32 лет, ранее страдавшей бесплодием и получающей по данному поводу лечение в протяжении 3-х лет. От 2-й беременности (1 б-с/п выкидыш на ранних сроках в 2016 г.), протекавшей на фоне угрозы прерывания на всем протяжении беременности, 2/3 АГ, 3/3 ЗВУР 2 ст., ВПС плода. Роды 1-е*

*оперативные по поводу отслойки нормально расположенной плаценты на 32–33 неделе гестации. Вес при рождении 1130 г. Рост 40 см. Оценка по шкале Апгар при рождении 5/6/7б. Состояние при рождении тяжелое за счет дыхательной недостаточности и синдрома угнетения ЦНС, недоношенности. Переведен в ОРИТН. Проводилась поликомпонентная терапия. ИВЛ 27 дней. СРАР 5 дней. В дальнейшем был переведен в «ОПН НМИЦ Здоровья детей» где проходил дальнейшее обследование и лечение. В возрасте 2 месяцев 15 дней была проведена операция: суживание легочной артерии.*

*Выписан с диагнозом: недоношенность 32–33 нед.*

*Сопутствующий диагноз: ВУИ: врожденная пневмония. БЛД классическая форма. Транзиторный субклинический гипотиреоз. Паховая грыжа с 2-х сторон. Тяжелая анемия. ВПС: ДМЖП.НК 2А, 2 ФК по Росс. Врожденный гидронефроз слева.*

*В возрасте 5 месяцев 2 дня (корректированный возраст 3 месяца 14 дней) Встали на учет в ЦВЛ ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». Наблюдался специалистами.*

*Невролог – в корректированном возрасте 4 месяцев 19 дней: психоэмоциональное развитие по возрасту. Задержка темпов моторного развития на фоне соматической патологии. В возрасте 2 года 9 месяцев – ЗППР. Кардиолог – ВПС: ДМЖП НК 2а, 2 ФК по Росс. Состояние после операции: суживание легочной артерии. Сурдолог – 2 года 3 месяцев: патологии нет. Слух в норме. Пульмонолог – БЛД, классическая форма. Ортопед – в возрасте 6 месяцев: Физиологическая незрелость т/б суставов. В возрасте 2 лет 5 месяцев: Деформация грудной клетки смешанная. ПВС. Офтальмолог – в возрасте 6 месяцев: Здоров, снят с учета по ретинопатии недоношенных. Гастроэнтеролог – в возрасте 5 месяцев: недостаточность питания 2 ст. Уролог – в возрасте 6 месяцев: гидронефротическая трансформация левой почки. В возрасте 2 г. 3 мес.: Гидронефротическая трансформация левой почки, без отрицательной динамики. Получал профилактику РСВ-инфекции препаратом паливизумаб. На фоне стабильной прибавки веса, отсутствии изменений в анализах крови и мочи, снятия*



медотвода от вакцинации врачом кардиологом и отсутствии противопоказаний со стороны других врачей узких специальностей в возрасте 10 месяцев начата вакцинопрофилактика. В связи с тем, что ребенок перенес врожденную пневмонию, страдал БЛД было решено начать иммунизацию с вакцины против пневмококковой инфекции («Превенар 13»), которая была выполнено в возрасте 10 месяцев жизни. Ребенок перенес вакцинацию хорошо, общих и местных реакций в поствакцинальном периоде не отмечалось. Вторая иммунизация против пневмококковой инфекции вакциной «Превенар 13» была выполнена в возрасте 13 месяцев, на фоне которой также общей и местной реакции в поствакцинальном периоде не отмечалось. В возрасте 1 года 3 месяцев было выполнено первое введение комбинированной вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции, гепатита В препаратом «Инфанрикс Гекса» (общих и местных реакции в поствакцинальном периоде не отмечалось). Второе введение комбинированной вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гепатита В, без гемофильного компонента вакциной «Инфанрикс Гекса» было выполнено в возрасте 1 года 6 месяцев. Общих и местных реакций в поствакцинальном периоде также не отмечалось. В возрасте 1 года 9 месяцев было выполнено третье введение комбинированной вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гепатита В вакциной «Инфанрикс Гекса», после которой местных реакций в поствакцинальном периоде выявлено не было, но было отмечено субфебрильное повышение температуры тела до  $37,4^{\circ}$  к концу первых суток. На вторые сутки после вакцинации температура тела нормализовалась до  $36,7^{\circ}$ . В возрасте 24 месяцев жизни ребенок был вакцинирован живой комбинированной вакциной MMR-2 против кори, паротита, краснухи. Каких-либо общей и/или местных реакций в поствакцинальном периоде не отмечалось. Таким образом, в возрасте 2-х лет ребенку, родившемуся с ОНМТ, с ВПР сердца вакцинация против столбняка, дифтерии, коклюша, полиомиелита, гепатита В, гемофильной инфекции, пневмококковой инфекции, кори, паротита, краснухи была полностью завершена.

*На 3-м году жизни ребенок получал ревакцинацию против вышеперечисленных инфекций согласно Национальному календарю профилактических прививок.*

*Девочка И. Мария родилась у матери 30 лет от 1 беременности протекавшей в 1 и 2 триместрах без особенностей, в 3 тр с нарастанием ФПН и ЗВУР плода после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Роды на 31 нед путем экстренного кесарева сечения в связи с нарастанием ФПН. Вес при рождении 1130 гр, рост 42 см ОША 6/7 б после рождения ребенку введен Куросурф, на ИВЛ 4 суток, СРАР 5 суток, перенесла врожденную пневмонию, ВЖК 1 ст, ретинопатия недоношенных 1 стадии. Встала на учет в ЦВЛ в 3 месяца жизни.*

*В возрасте 3 месяцев жизни (1 месяц скорректированного возраста) начата вакцинация против Ротавирусной инфекции вакциной Рота тек, в 4 месяца жизни – против пневмококковой инфекции вакциной «Превенар 13» и против гепатита В вакциной «Комбиотекс», в 6 мес. жизни против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции вакциной «Пентаксим». Вакцинация проводилась согласно Национальному календарю прививок, без осложнений и в возрасте 7 месяцев жизни (5 месяцев КВ) против вышеперечисленных инфекций закончена.*

*Девочка Д. Таисия родилась у матери 40 лет, страдающей наследственной тромбофилией, целиакией, ГЭРБ имеющей отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (синехии в полости матки, бесплодие 7 лет) от 4 беременности (1 – ср роды 2002 г, 2-замершая 2012 г., 3 – преждевременные роды в 2013 г., ребенок погиб) протекавшей с угрозой прерывания в 1 триместре и ИЦН во 2 триместре, 3 преждевременных родов путем экстренного кесарева сечения на 25–26 неделе беременности вследствие дородового излития околоплодных вод, вес при рождении 600 гр, рост 34 см ОША 5/6 б, введен Куросурф, ИВЛ 6 суток, СРАР 21 сутки перенесла врожденную пневмонию, сформировалась БЛД, ВЖК 1 ст., введение ингибиторов СЭФР по поводу агрессивного течения ретинопатии недоношенных. Выписана из ОПН в 3,5 месяца жизни, повторно госпитализирована через 2 недели с тяжелым течением*

*бактериально-аллергического колита, длительно получала смесь на основе аминокислот, попытки введения прикормов сопровождались обострением пищевой аллергии, ГЭР, недостаточной прибавкой веса, часто болела ОРВИ, перенесла пневмонию, COVID-19, неоднократно острый катаральный средний отит, после перенесенных инфекций длительно сохранялся субфебрилитет. Вакцинацию удалось начать с инактивированных вакцин после проведенного обследования на туберкулез в 11 месяцев жизни (8 месяцев КВ) против пневмококковой инфекции «Превенар 13», в 1 год 8 мес. закончен курс «Превенар 13» и вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции.*

Таким образом, описанная тактика повышения охвата вакцинацией детей с ОНМТ и ЭНМТ позволила войти в рамки Национального календаря прививок уже к 1,5–2-летнему возрасту указанных групп детей (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Сроки начала вакцинации детей подгруппы Ii от вакциноуправляемых инфекций согласно Национальному календарю профилактических прививок

Вакциноконтролируемые инфекции	ОНМТ			ЭНМТ		
	Возраст введения (месяцы жизни)					
	<6 мес.	6–12 мес.	>12 мес.	<6 мес.	6–12 мес.	>12 мес.
Туберкулез	10 (10)*	108 (108)*	117 (117)*	6 (6)*	104 (104)*	135 (135)*
Коклюш, дифтерия, столбняк	161 (193)	150 (263)	178 (534)	71 (94)	152 (397)	52 (156)
Вирусный гепатит В	161 (208)	150 (263)	178 (534)	71 (94)	152 (397)	52 (156)
Эпид. паротит, корь	0	0	154 (462)	0	0	347 (347)
Пневмококковая инфекция	231 (342)	75 (130)	97 (291)	102 (153)	88 (146)	45 (90)
Краснуха	0	0	154 (462)	0	0	347 (347)
Полиомиелит	141 (193)	150 (263)	178 (534)	71 (94)	152 (397)	52 (156)
Гемофильная инфекция	141 (193)	150 (263)	178 (534)	71 (94)	152 (397)	52 (156)
Ротавирус	58 (91)	0 (39)	0	12(24)	0 (18)	0

## Продолжение таблицы 4.6

Всего детей, начавших вакцинацию	430 (26%)	282 (17%)	=	191 (11,5%)	236 (14%)	52 (3%)
Примечание – *n – количество детей, начавших вакцинацию в указанном возрасте; (n) – количество полученных вакцин среди детей подгруппы Іі в указанном возрастном интервале.						

Как видно из таблицы, среди детей, родившихся с ОНМТ, 430 (26%) детей начали вакцинацию в ЦВЛ до 6 месяцев жизни, еще 282 (17%) детей – до 12 месяцев жизни. Среди детей, родившихся с ЭНМТ, 191(11,5%) детей начали вакцинацию до 6 месяцев и 236 (14%) – до 12. Еще 52 (3%) ребенка, родившихся с ЭНМТ, приступили к вакцинации сразу после 12 месяцев жизни, что позволило войти в рамки Национального календаря прививок до двухлетнего возраста.

Таким образом, количество детей из подгруппы Іі, получавших вакцинацию в ЦВЛ, составило 72% (n=1191), среди которых детей, родившихся с ОНМТ, было 675 (75%), а детей с ЭНМТ – 479 (64%).

При этом медицинские отводы от вакцинации были установлены лишь у 2% (36) детей и исключительно по заключению невролога по причине подозрения на эпилепсию и грубые задержки психомоторного развития. Среди этих детей преобладали пациенты, родившиеся с ЭНМТ – 30 (4%), родившихся с ОНМТ было 6 (0,7%) детей.

Помимо этого, были определены временные медицинские отводы кардиологами, гематологами, неврологами и пульмонологами у 245 (15%) детей, которые начали вакцинацию после 6 месяцев жизни (ЭНМТ – 167, ОНМТ – 78 детей).

Как известно, одной из распространенных причин низкого охвата вакцинацией детей вообще, является отказ родителей, которые в исследуемой группе (Іі) составили 26% (n=427). Результаты нашего исследования при этом демонстрируют уменьшение вдвое отказов родителей от вакцинации в подгруппах Ін и Іі более чем в 2 раза (с 55% до 26%).

Это стало возможным также благодаря дополнительному комплексу мероприятий, проводимых в ЦВЛ: индивидуальные беседы разных специалистов с родителями, персонализированный подход и наблюдение за ребенком, комплексная оценка состояния здоровья и оценка рисков, регулярное проведение школ для родителей («мамина школа», «недоношенный ребенок», «инфекционные заболевания у недоношенного ребенка и их профилактика»), с особым акцентом на профилактику инфекционных заболеваний. Данная целенаправленная работа одновременно сопровождалась всесторонней информационной поддержкой. Для этого были изданы специальные популярные буклеты и руководства для родителей, в которых были освещены все возможные риски и осложнения у невакцинированного недоношенного ребенка. Кроме того, для подкрепления указанного эффекта активно использовались ресурсы социальных сетей, в том числе с возможностью для родителей в режиме on-line дистанционно задавать вопросы любому специалисту. Ежегодно, в ноябре, на базе ЦВЛ проводится комплекс мероприятий, приуроченных к международному Дню недоношенного ребенка, где также большое внимание уделяется вопросам вакцинопрофилактики. У 147 (9%) детей причиной позднего начала вакцинации (после 6 месяцев жизни) являлись отказы родителей. Однако в процессе активной работы с родителями стало возможным начать вакцинацию у данной группы детей после 6-месячного возраста.

Таким образом, в результате комплексных скоординированных действий удалось достичь охвата вакцинацией в объеме 72% (n=1191). При этом важно отметить, что после 6 месяцев жизни медицинские отводы от вакцинации в исследуемой подгруппе детей были зафиксированы только в 36 (2%) случаев, против 55% ранее установленных медицинских отводов (в подгруппе I<sub>h</sub>) (рисунок 4.5).

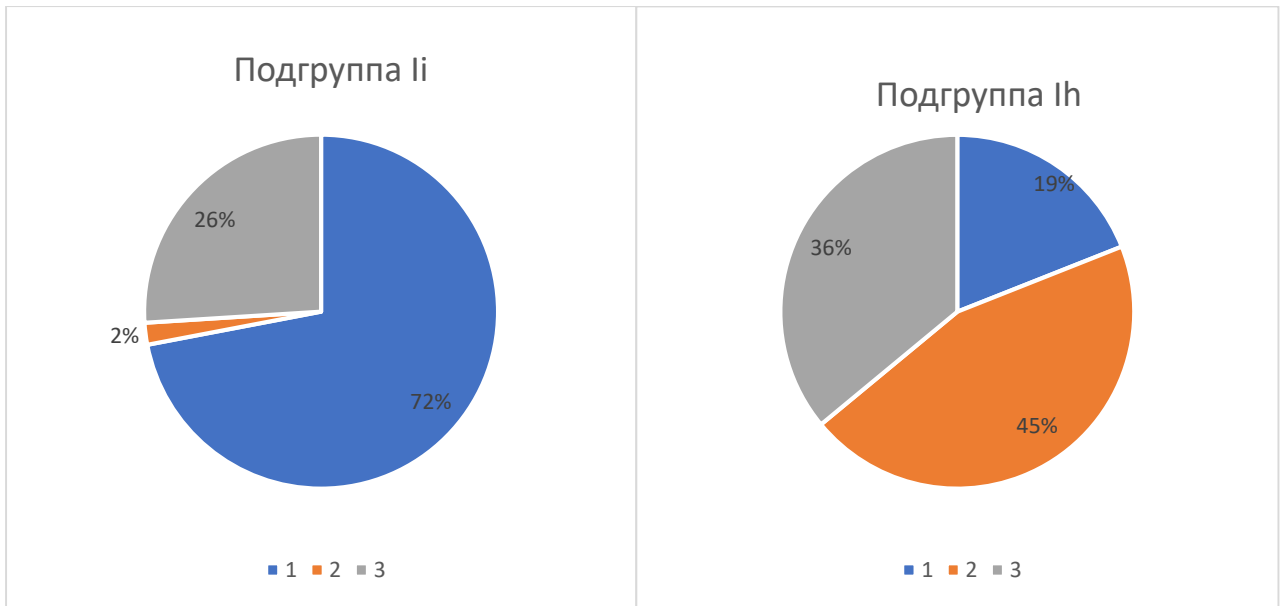


Рисунок 4.5 – Доля медицинских отводов в подгруппах Ih и Ii

Немаловажным является и тот факт, что ни у одного из вакцинированных детей не было зарегистрировано осложнений, а побочные реакции отмечались всего у 2 детей, после введения комплексной вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша. Оба ребенка родились с ОНМТ, у одного из которых был зафиксирован подъем температуры до фебрильных цифр (выше 38,5 °С), а у другого ребенка помимо лихорадки были выявлены фебрильные судороги. Указанные обстоятельства были учтены при дальнейшей вакцинации.

Таким образом, результаты нашего исследования доказывают необоснованно низкий охват вакцинацией недоношенных детей при отсутствии соответствующих мероприятий, направленных на повышение охвата вакцинацией. Указанные мероприятия должны быть комплексными и объединять усилия врачей и родителей, представителей общественности и средств массовой информации. При этом, безусловно, приоритетным является персонализированный подход с оценкой массы тела, наличия истинных медицинских отводов и возможные ранние декретированные сроки начала вакцинации при первичном обращении ребенка в медицинское учреждение.

Использование в педиатрической практике персонализированного подхода позволяет составить обоснованный индивидуальный график прививок для ребенка,

родившегося недоношенным и в максимально короткое время войти в сроки, установленные Национальным календарем прививок.

#### **4.3 Иммунизация детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, против РСВ-инфекции препаратом паливизумаб**

Одной из задач настоящей работы являлась оценка эффективности и безопасности иммунизации паливизумабом с целью профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

За 10 сезонов проведения пассивной иммунизации в РФ в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» курс пассивной иммунизации против РСВ получили более 1000 детей, из которых 829 детей вошли в наше исследование.

Все дети в рамках данного исследования были разделены на две подгруппы. В первую, основную, подгруппу вошли 829 пациентов, родившихся с очень низкой (менее 1500 г) и экстремально низкой массой тела (менее 1000 г) и получивших курсы пассивной иммунизации против респираторно-синцитиального вируса препаратом паливизумаб в период с 2013 по 2021 гг. Иммунизацию начинали проводить (первая инъекция) на втором этапе выхаживания в стационаре, после окончания критического этапа нахождения в ОРИТН, или в амбулаторных условиях на базе ЦВЛ перед ожиданием сезонного периода заболеваемости, последующая иммунизация проводилась амбулаторно в ЦВЛ.

Вторую подгруппу сравнения составили 130 пациентов, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, но не получивших иммунизацию против респираторно-синцитиального вируса по различным причинам.

Общая клиническая характеристика всех детей представлена в таблице 4.7. Так, в 1-й группе было достоверно больше детей с очень низкой массой тела и врожденными пороками сердца, из которых: открытый артериальный проток встречался у 47 ребенка, открытый артериальный проток + межпредсердное

сообщение – 27, межпредсердное сообщение – 13, дефект межжелудочковой перегородки – 17, гипертрофическая кардиомиопатия – 9, аорто-легочные коллатерали – 13, функционирующие фетальные коммуникации – у 7 детей. В 47 (71%) случаях порок сердца сочетался с бронхолегочной дисплазией.

Структура врожденных пороков сердца во 2-й группе была представлена открытым артериальным протоком у 1 ребенка и дефектом межжелудочковой перегородки также у 1 пациента.

Кроме того, среди обследованных детей 763 детей находились ранее на ИВЛ (n=655, 79% и n=108, 83% в каждой группе соответственно). Следует отметить, что средняя продолжительность пребывания на ИВЛ в обеих группах была практически одинаковая и составила 17,4 дня. Очень важным клиническим критерием являлось наличие БЛД перед началом иммунизации, которая была диагностирована у 570 (68,8%) детей 1 группы и 45 (69%) детей 2 группы. Дети с БЛД составили большую часть в каждой группе и были представлены в практически одинаковом соотношении. Другим, не менее важным преморбидным фоном у обеих групп детей была легочная гипертензия, которая также встречалась в обеих группах в примерно одинаковом процентном соотношении: 100 (12%) и 10 (15%) в каждой группе соответственно.

Таблица 4.7 – Клиническая характеристика детей, прошедших курс пассивной иммунизации против РСВ и группы сравнения

Показатель	Группа иммунизированных паливизумабом (n=829)	Группа сравнения (n=130)	P-value
Гестационный возраст (недели)	23–25 – 158 детей (19%)	23–25 – 10 детей (8%)	<,0001
	26–29 – 539 детей (65%)	26–29 – 50 детей (38%)	
	30–32 – 132 ребенка (16%)	30–32 – 70 детей (54%)	
Вес при рождении, n (%)	ЭНМТ: 485 (58,5%) ОНМТ: 344 (41,5%)	ЭНМТ: 30 (23,1%) ОНМТ: 100 (76,9%)	<,0001



Продолжение таблицы 4.7

Количество детей, перенесших ИВЛ, n (%)	655 (79,0%)	108 (83,1%)	0.3491
Продолжительность искусственной вентиляции легких (дни)	17,4±16,8	17,4±15,3	1
Наличие БЛД перед началом иммунизации, n (%)	570 (68,8%)	90 (69,2%)	1
в т. ч. с эпизодами обострения на фоне ОРЗ	288 (34,7%)	35 (26,9%)	0.0897
Наличие ВПС	133* (16,0%)	42† (32,3%)	<,0001
Наличие легочной гипертензии	100 (12,1%)	19 (14,6%)	0.3932
Примечание – БЛД – бронхолегочная дисплазия; ОНМТ – очень низкая масса тела; ЭНМТ – экстремально низкая масса тела. *Структура ВПС: ОАП = 19 чел., ОАП + МПС (межпредсердное сообщение) = 10, МПС = 5, ДМЖП (дефект межжелудочковой перегородки) = 8, ГКМП (гипертрофическая кардиомиопатия) = 4, аорто-легочные коллатерали=13, функционирующие фетальные коммуникации = 3. В 15 (24,2%) случаях ВПС сочетался с БЛД. † Структура ВПС: ОАП = 1 чел., ДМЖП = 1 чел.			

**Техника иммунизации.** Первое введение препарата в 86,3% случаев было проведено на 2-м этапе выхаживания (отделение для недоношенных детей). 13,7% детей были впервые иммунизированы в периоде наблюдения до 6 месяцев. Продолжение курса пассивной иммунизации против РСВ осуществлялось амбулаторно в ЦВЛ. Схема применения состояла из 5 инъекций препарата, первая из которых осуществляется перед началом сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцитиальным вирусом, остальные – в течение сезона с интервалом  $30\pm 5$  дней. Введение паливизумаба проводилось ежегодно в основном с октября по май.

Перед каждым введением дети были осмотрены педиатром, с тщательным сбором анамнеза. В периоды между инъекциями обращалось внимание на возможные побочные реакции и нежелательные явления, такие как изменения температуры, появление сыпи или других симптомов в течение 2 суток после последней иммунизации, а также о перенесенных вирусных инфекциях с момента последней иммунизации.

Перед инъекцией детям проводили термометрию, оценивали состояние кожных покровов и слизистых, измеряли частоту дыхания и сердечных

сокращений за 1 мин в покое. Оценивали результаты общих анализов крови и мочи.

При отсутствии выявленных противопоказаний детям вводили паливизумаб внутримышечно из расчета 15 мг/кг веса в наружную поверхность бедра (1 или 2 инъекции в зависимости от дозы препарата согласно инструкции). После введения препарата пациенты находились под медицинским наблюдением не менее 30 минут.

Нежелательные явления, развивавшиеся у детей, после введения препарата оценивали начиная с введения первой дозы паливизумаба и до 30 дня после введения последней дозы.

Последующее наблюдение осуществлялось педиатром ЦВЛ ежемесячно. При возникновении клинических признаков инфекционных процессов в верхних или нижних дыхательных путях, лихорадки, отклонений в анализах крови и мочи дети осматривались внепланово. Средний срок наблюдения составил  $9 \pm 1$  месяцев.

В таблице 4.8 представлены данные о количестве иммунизированных детей с учетом патологии по годам, за период с 2013 по 2020 годы.

Таблица 4.8 – Количество иммунизированных детей, получивших курс препарата (более 3 инъекций) за период с 2012 по 2021 гг. с распределением по годам в зависимости от показаний для иммунизации

Показания для проведения иммунизации	2012–2014	2014–2015	2015–2016	2016–2017	2017–2018	2018–2019	2019–2020	2020–2021	Итого
Недоношенные без БЛД и ВПС, n (%)	9 (12%)	9 (14%)	10 (14%)	12 (13%)	13 (13%)	16 (12%)	18 (13%)	29 (17%)	116 (14%)
Недоношенные с БЛД, n (%)	55 72%)	45 (69%)	49 (68%)	61 (69%)	75 74%)	91 (71%)	93 (70%)	100 (60%)	569 (69%)
Недоношенные с ГЗ ВПС, n (%)	13 16%)	11 17%)	13 (18%)	16 (18%)	13 (13%)	18 (16%)	23 17%)	37 (22%)	144 (17%)
Всего	77	65	72	89	101	125	134	166	829 (100%)

Примечание – ГЗ ВПС – гемодинамически значимый врожденный порок сердца.

Как видно из таблицы, основное количество детей во все периоды составили пациенты с БЛД (68,8% в среднем). На втором месте находились дети с врожденными пороками сердца с недостаточностью кровообращения или потребовавшими оперативной коррекции (17,5%), т.е. большая часть контингента первой группы (86,3%) имела повышенные риски заболевания РСВ.

Значительное увеличение количества детей, иммунизированных паливизумабом в 2019–2021 гг. по сравнению с 2012–2014 гг. (в 4 раза), связано с более широкой информированностью медицинских работников и, как следствие, увеличением детей, направляемых для продолжения курса иммунизации из лечебно-профилактических учреждений перед началом сезона. Кроме того, данный результат усиливался регулярно проводимой просветительской работой с родителями пациентов.

Также важно отметить увеличение количества курсовых введений паливизумаба у детей. Так, в настоящее время 99% пациентов получают полный курс препарата (5 инъекций), в то время, как до 2015 г. полный курс иммунизации прошли только 65%.

Ни у одного ребенка не было зарегистрировано серьезных побочных реакций на введение препарата. У 32 (8,3%) детей в пределах одного месяца после иммунизации отмечались легкие катаральные явления, протекавшие без лихорадки, у 3 (0,8%) – гиперемия, отек и зуд в месте инъекции, что соответствовало частоте нежелательных явлений, указанной в инструкции по применению препарата.

#### **4.3.1 Заболеваемость на фоне иммунизации**

За сезонные периоды (октябрь–май) среди детей, получающих иммунизацию паливизумабом, у 69 (8,3%) отмечались инфекции верхних дыхательных путей, протекающие без лихорадки и проявляющиеся в виде легких катаральных явлений (ринит, фарингит). В группе сравнения с подобными жалобами было 24 человека (18,4%,  $p=,0115$ ). Данные пациенты получали местное

лечение. У всех детей длительность заболевания составляла менее 5 дней, отклонения в состоянии здоровья носили не тяжелый характер и не учитывались нами в структуре заболеваемости ОРВИ.

В иммунизированной группе заболевания органов дыхания с лихорадкой были зафиксированы в 198 (23,9%) случаев (таблица 4.9), в т.ч. с необходимостью проведения антибактериальной терапии у 54 (6,5%) детей. В связи с тяжестью заболевания госпитализированы 33 (3,9%) человека, из них 2 (0,5%) – в ОРИТ.

Таблица 4.9 – Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций с лихорадкой у детей, получающих иммунизацию против РСВ и у детей из группы сравнения

Течение заболевания	Группа иммунизированных паливизумабом (n=829)	Группа сравнения (n=130)	P-value
Всего заболевших	198 (23,9%)	60 (46,2%)	<,0001
ОРВИ (среднетяжелая форма течения)	84 (10,1%)	28 (21,5%)	0,0006
Острый бронхиолит	65 (7,8%)	16 (12,3%)	0,0915
Пневмония	50 (6,0%)	16 (12,3%)	0,0142
Антибактериальная терапия	54 (6,5%)	22 (16,9%)	0,0002
Госпитализация	33 (4,0%)	14 (10,8%)	0,0032
в т. ч. в ОРИТ	4 (0,5%)	6 (4,6%)	0,0007
Количество детей с ВПС	33 (4,0%)	4 (3,1%)	0,8077
Доля заболевших детей с ВПС (из числа в группе)	200 (24,1%)	130 (100,0%)	<,0001
Количество детей с БЛД	26 (3,1%)	2 (1,5%)	0,4116
Доля заболевших детей с БЛД (из числа в группе)	33 (4,0%)	3 (2,3%)	0,4617
Количество диагностированной РСВ-инфекции	0 (0,0%)	6 (4,6%)	<,0001

Как видно из таблицы, основным фактором, способствующим заболеваниям, была БЛД, которая у 13 (40%) детей сочеталась с ВПС, у 9 детей (27%) – с дефицитом веса и гастроинтерстициальной формой пищевой аллергии, у 5 (13%) – с осложненной ретинопатией недоношенных, требовавшей

неоднократного оперативного лечения с применением ингаляционного наркоза, и у троих детей (20%) имело место венстрикулоперитонеальное шунтирование. Еще в 3,9% случаев имелся ВПС.

Средняя длительность ОРВИ у иммунизированных детей составила  $7\pm 2$  дней, пневмонии –  $14\pm 3$  дней. Летальные исходы не зарегистрированы.

Всем детям из первой группы выполняли тест на РСВ, который в 100% случаев имел отрицательный результат.

#### **4.3.2 Заболеваемость в группе сравнения**

В группе сравнения заболевания органов дыхания с лихорадкой были зафиксированы в 60 (46%) случаях ( $p=,0002$ ), в т.ч. с необходимостью проведения антибактериальной терапии у 22 (17%) детей ( $p=,0045$ ). В связи с тяжестью заболевания госпитализированы 14 (10,8%) человек ( $p=,0175$ ), из них 6 (4,6%) – в ОРИТ ( $p=,0034$ ). Среди возможных факторов, способствующих заболеваниям в данной группе, можно выделить БЛД – 2 (2%) случая, ВЖК 3 степени с постгеморрагической венстрикуломегалией – 2 (2%), рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей – 4 (4%), дакриоцистит на фоне непроходимости носослезного канала – 2 (2%) случая.

Длительность заболевания в группе сравнения отличалась от основной группы и была существенно больше – для ОРВИ она составила  $10\pm 2$  дня, для пневмонии –  $18\pm 3$  дня.

Тест на РСВ, выполненный 7 детям с тяжелым течением заболевания, имел положительный результат в 6 случаях. Летальных исходов, связанных с РСВ, ни в одной группе не зарегистрировано.

#### **4.3.3 Переносимость и эффективность иммунизации**

Как было показано в ряде исследований, у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ наблюдается значительная функциональная незрелость иммунитета,

которая сохраняется и к постконцептуальному возрасту 38–40 недели [229, 219]. В связи с этим оценка результатов иммунизации паливизумабом в этой группе пациентов особенно необходима.

Наши результаты показали, что иммунизация хорошо переносится детьми с низкой массой тела при рождении. Нежелательные явления составляли не более 8,3% в виде легких катаральных явлений и 0,8% – в виде местных реакций. Несмотря на то, что в основной группе младенцев с ЭНМТ было больше, чем в группе сопоставления ( $p=,0000$ ), т.е. исходные риски были более выражены, само по себе это обстоятельство не препятствовало проведению профилактики, а последующее развитие детей протекало более благоприятно, чем в группе сравнения.

Основным результатом иммунизации явилась более низкая заболеваемость органов дыхания ( $p=0,0002$ ), в т.ч. среднетяжелыми формами ОРВИ ( $p=,0078$ ). Заболеваемость пневмониями формально не отличалась от контрольной группы по уровню достоверности ( $p=,0646$ ), однако по абсолютной частоте была в два раза ниже. Ни в одном случае причиной недугов, в отличие от группы сравнения не явился респираторно-синцитиальный вирус. По сравнению с неиммунизированными детьми отмечалась также более легкое течение заболеваний, выразившееся в достоверно меньшем числе госпитализаций ( $p=,0175$ ), в т.ч. в ОРИТ ( $p=,0034$ ) и необходимости в антибактериальной терапии ( $p=,0045$ ).

#### **4.3.4 Влияние иммунизации на заболеваемость при БЛД**

По литературным данным, БЛД является основным фактором риска госпитализации из-за РСВ (отношение шансов  $OR$  2,2–7,2), требует более длительного нахождения в ОРИТ, кислородной поддержки и ИВЛ [46]. В наших наблюдениях количество детей с БЛД, заболевших после иммунизации, составляло малую часть (4,0%) от всех, изначально страдавших данной патологией. В основном в эту подгруппу попали дети с БЛД, которые имели

исходное значительное и клинически значимое поражение легких, особенно при наличии других патологий. Это относилось к детям, имевшим БЛД с отягощающими факторами (32,6%) в виде сочетания с ВПС, выраженным дефицитом веса и различными оперативными вмешательствами. Данная проблема существовала и в группе сравнения, в которой количество подобных детей существенно не отличалось (16,7%,  $p=,1555$ ).

#### **4.3.5 Влияние иммунизации на заболеваемость при ВПС**

ВПС, особенно цианотические, способствуют заболеваниям респираторно-вирусными инфекциями у детей и ухудшают их течение из-за нарушений гемодинамики, затрагивающих легкие [44]. При РСВ-инфекции у недоношенных ВПС являются важнейшим фактором риска (22,6% среди заболевших) после хронических заболеваний и аномалий дыхательных путей [87]. Помимо легочных инфекций описаны случаи прямого влияния РСВ на миокард с развитием различных нарушений ритма [234]. Данная тенденция существует как в возрасте до 1 года, так и в последующий год, повышая стоимость лечения в 2,4–2,8 раза [212, 226]. В наших наблюдениях имелись ВПС только со сбросом крови слева направо и отсутствием гипоксемии, однако и среди них количество заболевших было значительным – 24,2%. Тем не менее ни у кого после иммунизации не выявлена РСВ-инфекция и никому не потребовалась интенсивная терапия.

Возможности влиять на эпидемиологию РСВ-инфекции продолжают изучаться в различных группах детей, особенно новорожденных. Наши наблюдения показывают, что стандартные меры профилактики заболевания могут успешно применяться и у детей с очень низкой или экстремально низкой массой тела при рождении.

Иммунизация детей паливизумабом, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, показала хорошую переносимость и безопасность применения.

Установлено, что в иммунизированной группе РСВ не участвует в возникновении заболеваний дыхательных путей, в то время как у половины детей без иммунизации и с тяжелым течением заболевания выявляется РСВ.

Немаловажным является и тот факт, что заболевания органов дыхания другой этиологии после иммунизации против РСВ возникают достоверно реже, протекают в более легкой форме, реже требующей госпитализации и проведения антибактериальной терапии, в т.ч. у пациентов с ВПС.

С учетом описанных выше рисков тяжелого течения детям, родившимся с ЭНМТ и ОНМТ, рекомендовано проведение пассивной иммунопрофилактики против РСВ-инфекции, начиная со второго этапа выхаживания.



## **ГЛАВА 5. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ СИСТЕМА МЕДИЦИНСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ В ОНМТ И ЭНМТ, В БЛИЖАЙШИМ И ОТДАЛЕННОМ ПОСТНЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

В декабре 2011 г. Министерством здравоохранения и социального развития РФ был издан Приказ о новых критериях живорождения (приказ № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи»). Одновременно, в рамках программы Модернизации Московского здравоохранения в 2012 году согласно Приказу ДЗМ (Приказ №724 «Об организации центров восстановительного лечения детей до 3 лет жизни, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в стационарных лечебно-профилактических учреждениях») был создан центр восстановительного лечения для детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела на базе крупной многопрофильной детской больницы ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» (ЦВЛ).

Согласно данному документу, дети, родившиеся с ОНМТ и ЭНМТ, имеют возможность дополнительного целенаправленного медицинского наблюдения до трехлетнего возраста во вновь создаваемых центрах восстановительного лечения. Вместе с тем следует отметить, что ЦВЛ не является альтернативой поликлинического наблюдения и не отменяет необходимость диспансерного наблюдения указанных детей в амбулаторных центрах по месту прикрепления. То есть основным назначением центров для детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, является совершенствование медицинской помощи данной группе детей до 3-летнего возраста.

Такое пристальное и целенаправленное мониторинговое состояние здоровья недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, позволяет разработать дифференцированную тактику наблюдения и четкую преемственность при катамнестическом наблюдении и оказании медицинской помощи. Это особенно актуально с учетом того, что в настоящее время все еще отсутствуют единые подходы по наблюдению этих детей на амбулаторном этапе в

постнеонатальном периоде. Что же касается наблюдения в поликлиниках, то общепринятая тактика ведения недоношенных детей на амбулаторном этапе не отличается от таковой у доношенных.

Это определяет актуальность разработки научно обоснованной системы комплексного мониторингования состояния здоровья и алгоритма ранней диагностики, маршрутизации с проведением лечебно-абилитационных мероприятий у детей данной группы.

Одним из таких центров восстановительного лечения (ЦВЛ) является центр, созданный на базе детской многопрофильной больницы им. З. А. Башляевой ДЗМ в 2012 г., который представляет собой отдельное структурное подразделение больницы и входит в состав неонатального комплекса. В неонатальный комплекс входят также и другие отделения: отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), отделение патологии новорожденных и отделение для недоношенных детей.

За период работы (2012–2021 гг.) в центре оказана медицинская помощь в общей сложности более чем 4000 недоношенным детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, из которых 2961 ребенок был включен в настоящее исследование.

Основной штат сотрудников ЦВЛ представлен следующими специалистами: зав. отделением – врач-педиатр, неонатолог, невролог, офтальмолог, ортопед, оториноларинголог-сурдолог, врач ультразвуковой диагностики, врач-кардиолог, врач-гастроэнтеролог, психолог, логопед и специалист по восстановительной терапии, старшая медицинская сестра, процедурная медицинская сестра, регистратор.

Объем диагностических исследований, проводимых в ЦВЛ включает в себя: широкий спектр лабораторных исследований, лучевую диагностику: полный спектр ультразвуковых исследований, рентген (РГ), по показаниям: РКТ- (рентгеновская компьютерная томография), МРТ (магнитно-резонансная томография); функциональную диагностику (электроэнцефалография, электрокардиография, видео-ЭЭГ мониторинг и т.д.), оценку состояния функций органа зрения и слуха.

При разработке системы и алгоритма наблюдения мы руководствовались принципом максимально дифференцированного подхода, при котором учитывались не только анатомо-физиологические особенности недоношенных, но и следующие индивидуальные показатели: гестационный возраст, масса тела при рождении, перинатальный анамнез, состояние при рождении, длительность и объем реанимационных мероприятий, преморбидный фон (количество заболеваний на момент рождения и на момент постановки на учет в ЦВЛ, наличие врожденных пороков развития), вид вскармливания, социально-психологический статус семьи.

Следует подчеркнуть, что одним из важных преимуществ функционирования ЦВЛ на базе крупной многопрофильной детской больницы является именно возможность обеспечения мультидисциплинарного подхода с участием смежных специалистов, а также всестороннего обследования и лечения детей в профильных отделениях больницы с учетом основного, так и сопутствующих заболеваний.

С учетом изложенного нами была разработана схема динамического наблюдения состояния здоровья детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ (таблица 5.1). Данная схема предусматривает сроки и объем консультативно-диагностических мероприятий с учетом скорректированного возраста, так как клиническая картина существенно отличается в зависимости от фактического возраста среди глубоко и экстремально недоношенных детей.

Таблица 5.1 – Сроки и объем обязательного наблюдения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста в ЦВЛ

Объем консультаций и лабораторно-инструментальных исследований	Корригированный возраст (мес.)															
	2-3	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	18	24	30	36
Педиатр	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	†	+
Офтальмолог	†		†		†						+			†		+
Невролог	†		†		†		†				+	†	†	†		+
Сурдолог	†										†			†		†
Хирург-ортопед	+													†		+
Психолог	†				†						†	†	†	†		+
Врач лечебной физкультуры	†				†											
Общий анализ крови	†				†		†				+			†		+
Общий анализ мочи	†				†		†				+			†		+
Биохимическое исследование крови	†				†											
ПЦР – исследование на вирусы	†															
Нейросонография	†				†						†					
УЗИ органов брюшной полости	†										†			†		†
УЗИ органов забрюшинного пространства	†										†			†		†
УЗИ т/б суставов	†															
Эхокардиография	†										†			†		†
Электрокардиография	†				†						+					
Аудиологическое обследование	†				†						†					
Офтальмологическое обследование	†															
Электроэнцефалография					†											

Примечание – <sup>+</sup> Согласно Приказу Минздрава России от 10.08.2017 № 514н (ред. от 19.11.2020) «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

При постановке на учет в ЦВЛ (возраст постановки и начала выполнения исследования варьировал у данного контингента и в среднем составлял 2 месяца корригированного возраста ( $3 \pm 2$  недели фактического) ребенок проходит консультации основных специалистов с выполнением лабораторных (клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, вирусологические исследования) и инструментальных (НСГ, УЗИ органов

брюшной полости и забрюшинного пространства, тазобедренных суставов, эхокардиография, ЭКГ, сурдологическое и офтальмологическое обследование) исследований.

Далее регламентируется ежемесячная консультация педиатра и другими специалистами по показаниям. Кроме того, до достижения 6 месяцев скорректированного возраста все дети с периодичностью раз в два месяца консультируются неврологом и офтальмологом. Последующий осмотр неврологом происходит раз в три месяца, а офтальмологом раз в 6 месяцев (или чаще при наличии показаний).

В возрасте 6 и 12 месяцев КВ выполняются лабораторно-инструментальные исследования в следующем объеме: ОАК, ОАМ, ЭКГ, аудиологическое обследование, УЗИ (НСГ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эхокардиография).

В последующие периоды наблюдения, включая 36 месяцев скорректированного возраста, исследования выполнялись по показаниям в зависимости от выраженности преморбидного фона, результатов осмотров специалистами и полученных результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Если плановые консультации педиатра на первом году жизни выполнялись ежемесячно, то на втором и третьем годах жизни – ежеквартально, так же как и осмотры неврологом.

Осмотр офтальмологом после проведения полного спектра диагностических обследований на предмет ретинопатии недоношенных и других заболеваний проводился в обязательном порядке при постановке на учет, а в последующие два года сроки и кратность осмотров определялись непосредственно специалистом при наличии показаний. При этом консультация офтальмологом производилась не реже одного раза в год.

Кратность и объем сурдологического обследования определяются сурдологом сразу после первичного осмотра при постановке на учет, который проводится посредством акустических стволомозговых вызванных потенциалов

(АСВП). В том случае, когда тест был пройден, контроль проводился через 6 месяцев, а затем раз в год. В случае если пациент тест не проходил или реакция на звуки была сомнительная, проводилось комплексное обследование слуха: импедансометрия, регистрация отоакустической эмиссии (ОАЭ), регистрация стационарных слуховых вызванных потенциалов (КСВП, ASSR). Исследование в обязательном порядке проводилось при контроле предречевого развития – нарушении сроков появления гуления, лепета, слов и предложений.

В корригированном возрасте 3 месяца все дети получали консультацию врача физиотерапевта-реабилитолога, который после оценки показаний проводил лечебно-профилактические абилитационные мероприятия на основе индивидуально разработанной схемы. Комплексная абилитация включала в себя общий массаж, Войта-терапию, Бобат-терапию, физиотерапевтическое лечение (магнитотерапия, озокерит), инструментальные методы ФТО, ЛФК, тренажеры (от 2 лет). Неотъемлемой частью при проведении указанной абилитации являлся процесс обучения родителей базовым методикам с целью продолжения восстановительного лечения в домашних условиях.

На основе представленной выше схемы была выработана максимально дифференцированная тактика, которая позволяет оптимизировать процесс наблюдения. При этом количество как консультаций, так и объем диагностического обследования определялся согласно индивидуальным показаниям, за счет чего их количество могло как увеличиваться, так и значительно уменьшаться.

С учетом вышеизложенного был разработан алгоритм, направленный на раннюю диагностику, профилактику клинической манифестации и прогрессирования заболеваний органов и систем у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста (рисунок 5.1).

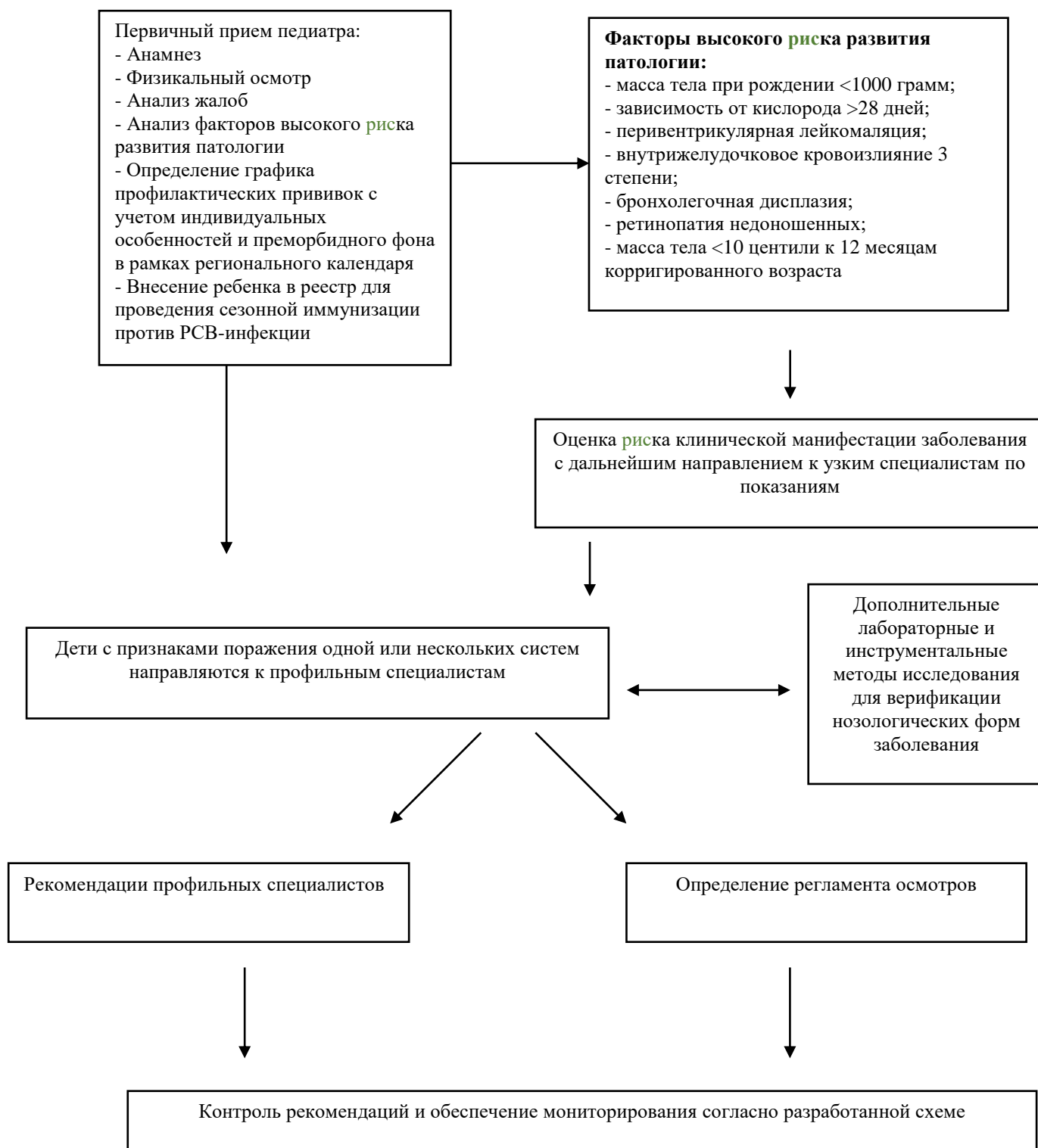


Рисунок 5.1 – Алгоритм ранней диагностики, профилактики клинической манифестации и прогрессирования заболеваний органов и систем у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста

Подбор персонализированной схемы наблюдения осуществляет педиатр уже при первичном приеме, которая в дальнейшем корректируется узкими специалистами с учетом полученных результатов исследования. При создании такой схемы наблюдения педиатр проводит тщательное изучение перинатального анамнеза, с выявлением факторов высокого риска клинической манифестации и прогрессировании заболевания. С учетом этого принимается решение о привлечении дополнительных узких специалистов на различных этапах периода раннего возраста ребенка.

Помимо этого в зависимости от актуальных жалоб и результатов физикального осмотра формируются направления к узким специалистам, которые определяют дополнительный объем лабораторно-инструментальных обследований, кратность приемов, рекомендации по лечению и реабилитации. Далее педиатр на основании полученных дополнительных данных осуществляет контроль за выполнением рекомендаций и корректирует схему дальнейшего наблюдения.

Важной задачей, которая должна быть решена педиатром уже на первом приеме, является составление графика вакцинопрофилактики и внесение пациента в реестр сезонной иммунизации против РСВ-инфекции.

Данный алгоритм предусматривает создание четкой преемственности между педиатром и другими узкими специалистами как амбулаторного, так и стационарного уровня.

Следует отметить, что, помимо указанного общего алгоритма ранней диагностики, профилактики клинической манифестации и прогрессирования заболеваний органов и систем у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста нами были разработаны отдельные дифференцированные алгоритмы ранней диагностики. Данные алгоритмы позволяют определить объемы и логическую последовательность оказания медицинской помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде по ведущим заболеваниям различных органов и систем с учетом особенностей их течения с целью



достижения максимально высокой эффективности у детей с различными группами заболеваний.

Новая эра в обеспечении оперативной и эффективной преемственности стала возможной после внедрения в амбулаторных центрах и стационарах Московского здравоохранения информационной системы ЕМИАС. Внедрение и использование данной системы позволяют врачам ЦВЛ получать информацию из медицинской документации поликлиники по месту прикрепления, а также данные о вызове скорой медицинской помощи, госпитализациях в детские стационары с получением выписного эпикриза, а также посещениях пациента врачом на дому и выданных больничных листах. Аналогичная возможность получения информации из медицинской документации ЦВЛ имеют и врачи амбулаторных центров. Немаловажно также отметить, что внедрение системы ЕМИАС позволяет осуществлять дистанционную запись о целях визита в ЦВЛ.

Таким образом, указанные информационные технологии существенно позволяют повысить качество оказания медицинской помощи данному контингенту детей, совершенствуя преемственность между медицинскими учреждениями всех уровней.

При оказании медицинской помощи указанному контингенту детей важным социальным аспектом являлась психолого-педагогическая поддержка.

Такая поддержка предоставлялась каждой семье с использованием специальной программы «Сенсорная интеграция», рассчитанная на использование у детей с раннего возраста. Данная программа позволяет также проводить самостоятельную коррекцию родителями в домашних условиях по разработанному специалистом плану.

Ранняя диагностика психомоторных нарушений, разработка индивидуальных программ сенсомоторной интеграции и коррекции, обучение родителей правильному взаимодействию и регулирование процесса воспитания и обучения ребенка имеют важное значение в комплексе мероприятий направленных на снижение инвалидизации и частоты тяжелых нарушений

интеллектуального развития, а также на улучшение социально-психологической адаптации и социальной интеграции с коррекцией личностного развития.

Помимо индивидуальных занятий для родителей, были созданы специальные «школы» под руководством психолога, который популярно рассказывал родителям о том, что такое сенсорная интеграция. В рамках указанной школы также проводились практические занятия с мамами с непосредственным участием детей. При регулярных занятиях положительная динамика в развитии детей отмечалась уже через месяц, а среди родителей, участвующих в данных обучающих занятиях, отмечался позитивный настрой на продолжение.

Такая непосредственная целенаправленная работа с родителями при оказании медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, является основополагающей в плане эффективности и успешной абилитации. Так, в рамках данной работы профильными специалистами проводятся мероприятия, направленные на повышение необходимых знаний и навыков по уходу и мониторингованию состояния здоровья ребенка, родившегося намного раньше положенного срока. Отдельное внимание уделяется специальным знаниям по конкретным заболеваниям, особенностям их течения и мерам, направленным на предупреждения их прогрессирования у недоношенных детей, таким образом, у родителей целенаправленно и последовательно повышается настороженность в плане уязвимости такого ребенка к различным заболеваниям. Безусловно, в этом контексте особый акцент делается на вопросы рационального вскармливания и вакцинопрофилактики.

Среди таких мероприятий следует указать «школы» для родителей («мамина школа», «недоношенный ребенок», «инфекционные заболевания у недоношенного ребенка и их профилактика», «понятие сенсорной интеграции; особенности практических занятий с недоношенными детьми»). Такие занятия направлены как на улучшение психического развития и моторных навыков ребенка, так и на его раннюю и эффективную социальную адаптацию.

Кроме очных школ и занятий с семьей, очень востребованным и эффективным является дистанционное взаимодействие с родителями недоношенных детей с использованием информационных ресурсов: прямые эфиры в социальных сетях, ответы на актуальные вопросы родителей в режиме on-line. Большим подспорьем в подкреплении данной работы являлась и наглядная информационная работа в виде специальных обучающих роликов для родителей, наглядных пособий и книг для родителей с отражением всех самых актуальных вопросов относительно здоровья недоношенного ребенка.

Такое активное объединение усилий с родителями не только серьезно повышает потенциал лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий, но и качество жизни отдельно взятого ребенка.

Эффективность разработанной системы медицинского наблюдения и реабилитационных мероприятий в целом оценивалась в динамике – в 12, 24 и 36 месяцев скорректированного возраста.

При этом, прежде всего, оценивалась динамика частоты заболеваемости детей (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Динамика частоты заболеваемости детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста

Нозологическая группа	3–4 месяца (начало наблюдения)	12 месяцев	24 месяцев	36 месяцев
	Группа I (n=2961)			
Заболевания крови	2932 (99%)	48%	24%	14%
Заболевания ЦНС	2725 (92%)	78%	54%	42%
Заболевания глаз	2694 (91%)	64%	54%	45%
Заболевания ЖКТ	2403 (81%)	46%	38%	24%
Заболевания ССС	1857 (62,7%)	41%	23%	14%
Заболевания бронхолегочной системы	1560 (51%)	41%	29%	20%
Заболевания почек	504 (53%)	36%	29%	12%

Как видно из таблицы, позитивная динамика в плане уменьшения частоты отмечалась по всем группам заболеваний. В частности, частота заболеваний

крови, преимущественно представленных дефицитными анемиями легкой и средней степени тяжести, за трехлетний период наблюдения снизилась в 7 раз (с 99% до 14%).

Одной из ведущих и серьезных проблем в структуре заболеваний недоношенных детей является патология нервной системы, в отношении которой также наблюдалась существенная положительная динамика. Так, ее частота к 3 годам уменьшилась более чем в 2 раза и составила 42% против 92% на момент постановки на учет. В 36 месяцев скорректированного возраста структура патологии ЦНС была представлена следующими заболеваниями: ДЦП – 218 (7,36%), гидроцефалия – 49 (1,6%), структурная эпилепсия – 38 (1,28%).

По заболеваниям органов зрения отмечена аналогичная динамика (с 91% до 45%). Целесообразно отметить, что если к скорректированному возрасту 12 месяцев заболевания глаз были представлены еще преимущественно ретинопатией недоношенных (1–2 стадии – 32% и 3–5 стадии – 1,8%), то к 3 годам скорректированного возраста в структуре заболеваний глаз преобладали рефракционные нарушения, косоглазие, патология проводящих путей и высших отделов зрительного анализатора.

Существенная динамика в процессе наблюдения и на фоне проводимых лечебно-профилактических реабилитационных мероприятий отмечалась и по группе заболеваний органов ЖКТ, снижение частоты которых отмечалось более чем в 3 раза (с 81% до 24%). При этом к 3 годам скорректированного возраста у наблюдаемых детей сохранялись преимущественно функциональные нарушения ЖКТ. Обращает на себя внимание, что у 3% детей к этому возрасту диагностированы конкременты в желчном пузыре, которые клинически не проявлялись.

Заболевания дыхательной системы исходно были представлены преимущественно бронхолегочной дисплазией, исходная частота которой составила 51%. Вместе с тем при динамическом наблюдении отмечено сокращение указанной частоты заболеваний дыхательной системы к 3 летнему

возрасту до 20% в виде следующих заболеваний, которые, как правило, развиваются в исходе БЛД: бронхиальная астма (3,9%), 35 (1,2%) детей к трехлетнему возрасту имели инвалидность по диагнозу БЛД, остальные дети (14,9%) перенесли острые бронхоолиты.

Что касается заболеваний органов мочевой системы, то в начальном периоде наблюдения их частота составляла 53%, и была представлена преимущественно инфекцией ОМС, ОПП, нефрокальцинозом, структурным и анатомическим дизэмбриогенезом. К 3 годам скорригированного возраста зарегистрировано существенное снижение их частоты, более чем в 4 раза (с 53% до 12%). В этом возрасте у них отмечались ИМС, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, дисметаболические нефропатии, в том числе с конкрементами в почечной ткани (%).

Дополнительными критериями эффективности разработанной системы служили показатели динамики частоты инвалидизирующих состояний. Сравнительная оценка указанной частоты целенаправленно проводилась за два периода: до внедрения системы, период 2012–2016 гг., когда не было внедрения указанной системы наблюдения, и период внедрения данной системы в 2017–2021 гг.

Так, за период 2017–2021 гг. отмечено существенное снижение частоты инвалидизирующих состояний, несмотря на то что количество детей, родившихся с ЭНМТ, за данный период в ЦВЛ увеличилось более чем в 2 раза (17,4% и 9,6%;  $p < ,0001$ ) (рисунки 5.2 – 5.3).

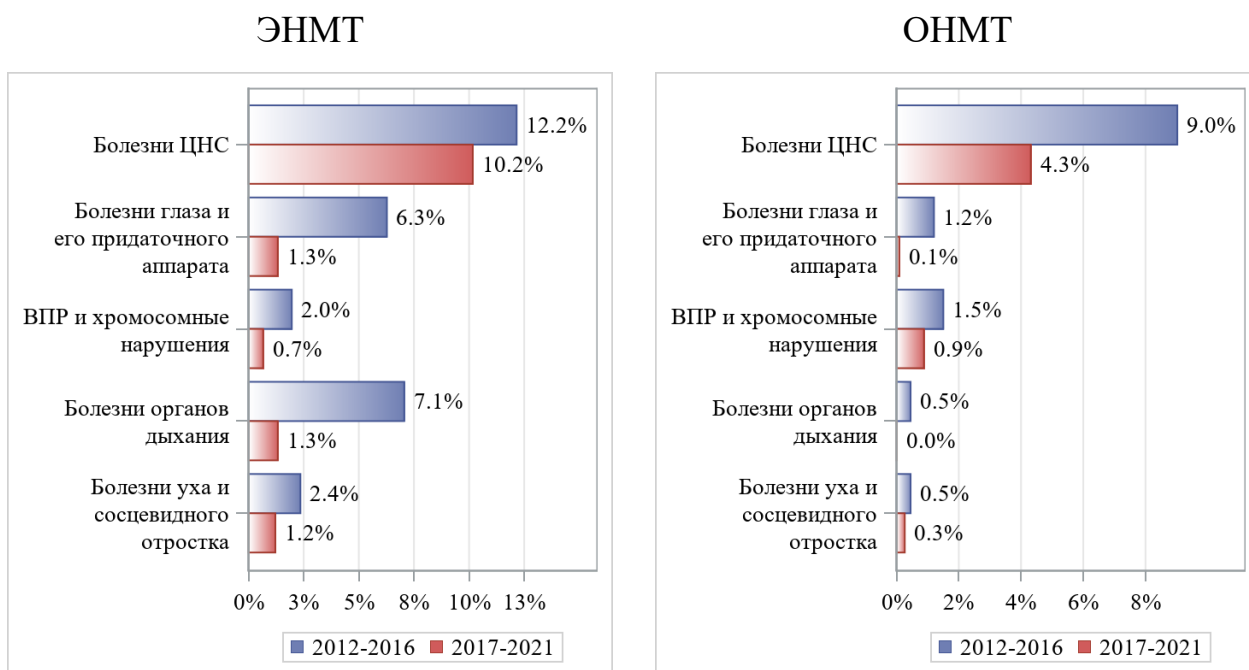


Рисунок 5.2 – Сравнительный анализ частоты и структуры инвалидности детей с ОНМТ и ЭНМТ по классам заболеваний за периоды 2012–2016 и 2017–2021

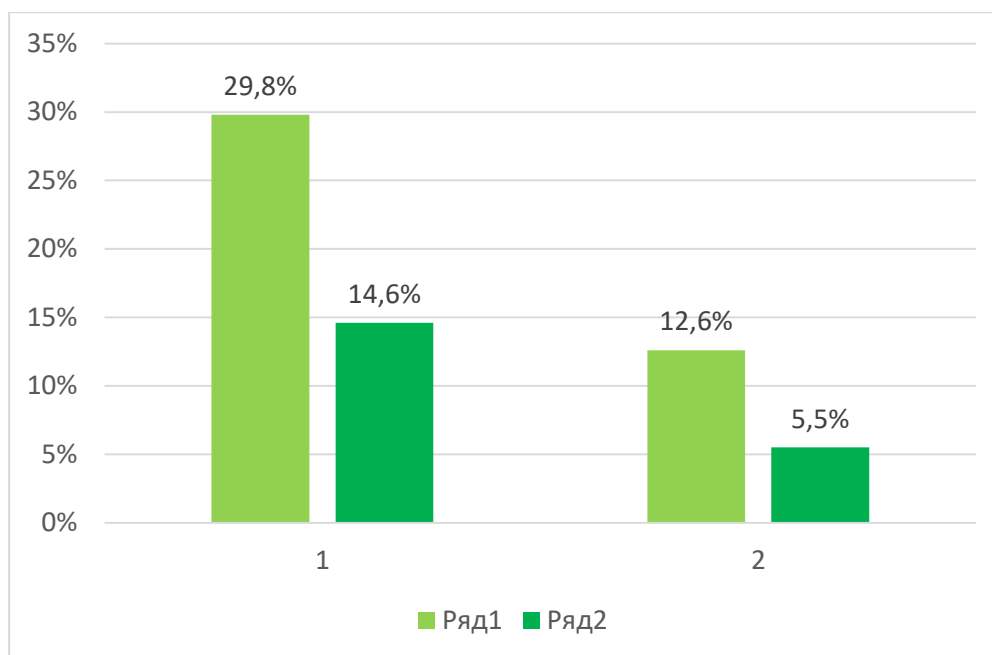


Рисунок 5.3 – Динамика частоты инвалидности у детей с массой тела при рождении менее 1500 г в зависимости от веса при рождении (%)

Таким образом, системное динамическое наблюдение и мониторинг состояния здоровья детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в раннем возрасте на фоне своевременных лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий

позволяет добиться существенного снижения частоты заболеваний по всем органам и системам. Отдельно следует отметить, что система комплексного мониторинга состояния здоровья и ранней диагностики, налаженной маршрутизации и проведения лечебно-абилитационных мероприятий способствует также предупреждению риска клинической манифестации и прогрессирования заболеваний.

Таким образом, индивидуально разработанные и реализованные лечебно-абилитационные программы в сочетании с социально-ориентированными мероприятиями для родителей и семей позволили добиться достаточно высокой эффективности в оказании медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ.

Вместе с тем актуальной следует считать целесообразность дальнейшей разработки и утверждения единых стандартов оказания медицинской помощи данной категории больных, которые будут основываться на четких критериях и декретированных сроках наблюдения и мониторинга основных показателей функционального состояния органов и систем, целенаправленных методах коррекционной терапии и реабилитации, а также преемственности между различными этапами оказания медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ. Это, безусловно, позволит сохранить и укрепить такую же позитивную тенденцию в состоянии здоровья у данного контингента детей, не только в раннем возрасте, но и в более старших возрастных группах.

Таким образом, результаты наших исследований демонстрируют актуальность и эффективность использования целенаправленной системы медицинского наблюдения детей, родившихся в ОНМТ и ЭНМТ, в ближайшем и отдаленном постнеонатальном периоде. Практическая значимость данной системы подтверждается полученными положительными результатами в плане снижения частоты и прогрессирования заболеваний жизненно важных органов и систем.

Вместе с тем важно отметить, что одним из серьезных факторов, повышающих эффективность лечебно-профилактических и реабилитационных

мероприятий у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, является непосредственное активное вовлечение в данный процесс родителей и семьи в рамках специально разработанных социально-ориентированных мероприятий.

С целью максимально дифференцированного подхода при мониторинговании состояния здоровья детей нами были разработаны алгоритмы по каждой группе заболеваний. Указанные алгоритмы разработаны на основании действующих клинических рекомендаций и отражают проведенный нами научный анализ, включая в себя разделы по выявлению факторов высокого риска развития заболеваний в разрезе органов и систем, жалобы и основные клинические проявления патологий, объем необходимых лабораторных и инструментальных исследований, а также периодичность осмотров узкими специалистами. Использование данных алгоритмов направлено не только на раннюю диагностику заболевания, но и предупреждения их клинической манифестации и прогрессирования.

### **5.1 Алгоритм наблюдения детей с поражением нервной системы**

Алгоритм наблюдения детей с поражением нервной системы представлен в приложении А. Как уже было описано ранее, заболевания ЦНС занимают ведущее место не только в структуре заболеваемости детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, но и среди причин приводящих к инвалидизирующим состояниям у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

При разработке алгоритма важное значение уделяется анализу основных пре- и постнатальных факторов риска. Среди пренатальных факторов риска наиболее значимыми являются: фетоплацентарная недостаточность, наследственная тромбофилия, гестоз, инфекционные заболевания матери, сахарный диабет, гипотиреоз.

Среди постнатальных факторов следует принимать во внимание низкую оценку по шкале Апгар на 5 минуте жизни (ниже 6/7 баллов), длительную ИВЛ (более 7–10 суток), тяжелые анемии, выраженные электролитные нарушения,



врожденные пороки развития (особенно сердечно-сосудистой системы), респираторный дистресс-синдром, бронхолегочную дисплазию и наличие судорог в анамнезе.

*При оценке жалоб у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, с признаками поражения нервной системы на первом году жизни являются нарушение уровня бодрствования (вялость, отказ от еды, сонливость, снижение двигательной активности, снижение реакции на раздражители и т.п) и повышенная раздражительность (частый беспричинный плач, нарушение сна, гиперестезия, обильные и частые срыгивания без связи с приемом пищи и пр.).*

В процессе физикального осмотра при оценке неврологического статуса наиболее значимыми являются выраженный длительно не купирующийся синдром угнетения (сонливость, отсутствие или снижение и быстрое истощение врожденных рефлексов периода новорожденности, значимое снижение мышечного тонуса), синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (крупноразмашистый тремор конечностей, общая гиперестезия, срыгивания, расторможенные стартл-реакции), синдром двигательных нарушений (снижение или отсутствие двигательной активности с одной или нескольких конечностях, вынужденное положение конечности, ограничение активных и пассивных движений в конечностях; высокие сухожильные рефлексы, с расширением рефлексогенных зон, отсутствие сухожильных рефлексов), задержка редукции лабиринтно-тонических рефлексов и судороги в анамнезе.

Далее с учетом результатов дополнительных диагностических исследований проводится дифференциальная диагностика и верификация нозологических форм заболеваний.

Назначая инструментальные методы исследования в качестве рутинного метода диагностики, используется ультразвуковой метод исследования (НСГ) в связи с отсутствием лучевой нагрузки, удобством использования и неинвазивностью. Динамическое УЗ-наблюдение показано детям, перенесшим ВЖК 2–3 степени, ПВЛ, внутримозговые кровоизлияния, очаги ишемии и

дилатацию ликворных пространств. Кратность проведения НСГ при этом составляла 1 раз в 3 месяца (при отсутствии экстренных показаний).

Проведение МРТ головного мозга в раннем возрасте требует седации и должно проводиться только по показаниям, к которым можно отнести следующие: ПВЛ в анамнезе, гидроцефалия, внутрочерепные кровоизлияния, постгипоксическая вентрикуломегалия, значимое расширение САП и боковых желудочков при наличии соответствующей клинической симптоматики (...).

Наличие эпилептиформной активности и отсутствие возрастных корковых ритмов являются показаниями для проведения видео-ЭЭГ мониторинга (ВЭЭМ), частота проведения в последующем определяется индивидуально.

Консультация нейропсихолога и проведение нейродиагностики целесообразно в возрасте 1; 1,5; 2; 2,5 и 3 лет всем детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ. Консультацию дефектолога следует получить в возрасте 1, 2 и 3 лет.

Осмотр врачом физиотерапевтом-реабилитологом с корректировкой персонализированной программы абилитации требуется проводить 1 раз в 3 месяца на первом году жизни, далее 1 раз в 6 месяцев.

Частота осмотров невролога детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, на первом году жизни составляет 1 раз в 1,5–2 месяца и зависит от тяжести поражения ЦНС, на втором году жизни – 1 раз в 3 месяца, на третьем – 1 раз в 6 месяцев.

## **5.2 Алгоритм наблюдения детей с поражением органов ЖКТ**

Заболевания органов ЖКТ входят в число наиболее часто встречающихся заболеваний у недоношенных детей. По нашим данным, не менее 90% родителей недоношенных детей с первых недель жизни предъявляют жалобы, относящиеся к нарушению функционирования органов ЖКТ, среди которых: недостаточные темпы набора массы тела, срыгивания, колики, запор, диарею, наличие различных примесей в стуле, аллергические высыпания на коже, низкий аппетит, частичный отказ от еды, отказ от употребления продуктов прикорма, позднее формирование

навыков устойчивого сосания, а в дальнейшем жевания, проглатывания солидной пищи.

Несмотря на то, что в большинстве случаев описанные состояния носят функциональный характер и быстро поддаются коррекции, тем не менее в достаточно большом проценте случаев эти состояния могут приобретать хронический характер, в том числе и с прогрессированием.

Более глубокий подход в вопросах коррекции питания недоношенных младенцев (фортификация грудного молока, специализированные молочные смеси для недоношенных, подбор лечебного питания, своевременное и последовательное введение продуктов прикорма и т.д.), коррекции запоров, синдрома нарушенного кишечного всасывания, недостаточности питания, дефицита массы тела является очень важным фактором в повышении качества жизни и ускорении темпов развития ребенка.

Около 20% недоношенных детей, как было указано в параграфе 3.2.4, имеют гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии в результате искусственного вскармливания и пищевой непереносимости отдельных компонентов смеси, прикорма. Клиническая картина при этом сопровождается не только высыпаниями на коже, сухостью, зудом, но и серьезными проявлениями со стороны ЖКТ: колики, срыгивания и нарушения стула (диарея или запор, слизь и кровь в стуле).

Учитывая высокую уязвимость недоношенных детей к пищевой аллергии на первый план выступает своевременный и рациональный подбор лечебных смесей.

Исходя из вышеизложенного, нами разработана схема персонифицированного медицинского наблюдения первых 36 месяцев жизни детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, с гастроэнтерологической патологией (приложение Б).

В данной схеме прежде всего выделены факторы высокого риска развития гастроэнтерологической патологии:

- перенесенный некротизирующий энтероколит;
- ВПР органов ЖКТ;

- наследственная предрасположенность (наличие в семье у родственников 1–2 поколений пищевой аллергии, пищевой непереносимости, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, целиакии, желчнокаменной болезни, воспалительных заболеваний кишечника).

В алгоритме наблюдения детей с заболеваниями ЖКТ отдельно выделены клинические проявления, требующие динамического наблюдения педиатра, гастроэнтеролога, аллерголога (и других специалистов по показаниям). При этом, наряду с основными жалобами (срыгивания, колики, запоры, кожные аллергические проявления), важное значение имеют плохая прибавка в весе с формированием гипотрофии.

Учитывая, что у ряда детей из указанной группы формируется аллергический/атопический дерматит с рецидивирующим или непрерывно рецидивирующим течением, средней степени тяжести и тяжелый, не поддающийся топической терапии, то данная группа детей подлежит особому медицинскому наблюдению с мультидисциплинарным подходом.

Отдельную настороженность в плане изменений со стороны ЖКТ должны вызывать длительно протекающие дефицитные анемии (железодефицитные и др.), с недостаточной эффективностью комплексного лечения. Безусловно, в этой ситуации этиологическими факторами служат не только алиментарные причины и сама недоношенность, но и серьезный неблагоприятный вклад при этом имеют эндогенные причины со стороны ЖКТ (колиты, пищевая аллергия, ВЗК).

Отдельно следует отметить, что достаточно часто у недоношенных детей различного возраста в раннем постнеонатальном периоде изменения со стороны ЖКТ могут являться находкой при рутинных ультразвуковых исследованиях. К таким изменениям относятся: конкременты желчного пузыря, билиарный сладж, полипы желчного пузыря, гепато/спленомегалия, изменения со стороны стенок кишечника, свободная жидкость в брюшной полости и др. При выявлении указанных изменений, дети автоматически включаются в группу мониторинга по гастроэнтерологической патологии.

В зависимости от факторов риска и клинических проявлений заболеваний ЖКТ формируется персонализированный план наблюдения гастроэнтеролога и других специалистов, а также объем лабораторных и инструментальных исследований.

Симптомы, оцениваемые при физикальном осмотре истораживающие в плане патологии ЖКТ включают в себя следующие:

рецидивирующий абдоминальный синдром, диспепсические явления;

- выявленный дефицит массы тела 2 степени;
- наличие кожных изменений аллергического характера;
- увеличение паренхиматозных органов при осмотре – гепатомегалия и/или спленомегалия;
- пальпируемые образования в брюшной полости.

При этом обязательный стандарт диагностических исследований должен включать в себя ультразвуковое трансабдоминальное исследование органов брюшной полости, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (белок и его фракции, АСТ, АЛТ билирубин, холестерин и их фракции, амилаза, липаза, ЛДГ, ГГТ, ЩФ и др.), копрологический анализ кала, исследование углеводов в кале, фекальный кальпротектин.

Частота осмотров в ближайшем (3 месяца от постановки диагноза) и отдаленном катамнезе (до 36 месяцев жизни):

- дети до 12 месяцев при выявлении срыгивания, колик, запоров, носящих упорный характер, при недостаточной эффективности проводимой терапии; дефицит массы тела 2 и 3 степени (более 20%) относительно фактической длины тела; аллергический/атопический дерматит с рецидивирующим или непрерывно рецидивирующим течением, средней степени тяжести и тяжелый, не поддающийся топической терапии; прогрессирующие анемии – железодефицитные, фолиеводефицитные и др., резистентные к проводимой терапии стандартными дозами препаратов. Отклонения в ходе проведения ультразвуковых исследований органов брюшной полости: желчнокаменная болезнь, полипы желчного пузыря, свободная жидкость в брюшной полости и др.

– 1 раз в месяц до получения положительной динамики на фоне терапии и коррекции.

– дети 13–36 месяцев – 1 раз в 3 месяца до получения положительной динамики на фоне терапии и коррекции.

### **5.3 Алгоритм наблюдения детей с кардиологической патологией**

Как представлено в алгоритме (приложение В), основные группы наблюдения детей с сердечно-сосудистой патологией, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, должны быть включены следующие пациенты: дети, родившиеся с врожденными пороками сердца, кардиомиопатиями, у которых было выявлено течение легочной гипертензии, миокардита, перикардита, инфекционного эндокардита, были зафиксированы нарушения ритма сердца; дети, перенесшие острую сердечную недостаточность; дети с синкопальными состояниями; дети с младенческими гемангиомами.

При этом сразу же после выписки из стационара и постановки на амбулаторный учет дети должны быть осмотрены педиатром, который, помимо сбора и анализа анамнеза и оценки клинического статуса (выявление признаков сердечной недостаточности, артериальной гипоксии и младенческих гемангиом и др.), обязательно определяет ритм сердечных сокращений (правильный или неправильный с указанием формы аритмии: экстрасистолия, выпадение сердечных сокращений) и частоту сердечных сокращений, характеристику тонов и шумов сердца, уровень артериального давления и назначает клинические анализы крови и мочи, а также ЭКГ и ЭХО-КГ.

Далее педиатр направляет пациентов к кардиологу, который берет пациента под свое диспансерное наблюдение и определяет объем дальнейшего обследования:

#### *Лабораторные исследования*

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;

- кислотно-щелочной анализ крови;
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, глюкоза, общий белок, белковые фракции, КФК, КФК-МВ, тропинины, NT-proBNP, РФ, К, Na, Ca, Mg, АСЛ-О);
- иммуноферментный анализ (иммуноглобулин классов М и G к вирусам простого герпеса 1 и 2 типа, Эпштейн–Барр вирусной инфекции, цитомегаловирусу, вируса герпеса 6 и 7 типов, хламидиям и микоплазма)
- тиреодный статус;
- коагулограмма.

#### *Инструментальные*

- электрокардиография лежа, стоя и с физической нагрузкой. Детям до 1 года проводится лежа, начиная с 1 года лежа и стоя. По индивидуальным возможностям ребенка проводится после приседаний;
- эхокардиография;
- суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру;
- рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции;
- магнитно-резонансная томография сердца.

А также ультразвуковое исследование младенческих гемангиом, брюшной полости и органов забрюшинного пространства.

По результатам клинико-лабораторных инструментальных данных кардиолог определяет дальнейшую тактику наблюдения и лечения, а также периодичность последующих консультаций. Кратность обследований, назначение терапии определяется индивидуально, в зависимости от характера патологии, степени выраженности клинических проявлений, наличия осложнений и сопутствующих состояний.

При этом следует подчеркнуть, что, как и при заболеваниях других органов и систем, консультации и наблюдение педиатра в плане настороженности по заболеваниям ССС необходимо проводить на протяжении всего периода раннего

возраста не только по показаниям, но и при всех профилактических осмотрах согласно программе диспансерного наблюдения. Это особенно важно, с учетом того фактора, что сердечно-сосудистая патология сочетается и с заболеваниями других органов и систем. В этой ситуации с учетом схожести клинических проявлений при различных нозологиях, роль педиатра заключается в определении на самых ранних этапах истинной нозологии, проявлением которой эти признаки являются.

Так, например, сердечно-сосудистая недостаточность, артериальная гипоксемия, может быть проявлением не только сердечно-сосудистой, но и дыхательной системы. Нарушения ритма сердца у маленьких детей часто клинически проявляются синдромом срыгивания и могут быть ошибочно приняты за патологию желудочно-кишечного тракта.

При синкопальных состояниях, помимо нарушений ритма, необходимо исключить неврологическую и эндокринологическую патологии.

#### **5.4 Алгоритм мониторинга при заболеваниях ОМС у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ**

Основные группы детей, подлежащих мониторингу:

- 1) дети, перенесшие ОПП;
- 2) дети с ВПР ОМС;
- 3) дети, перенесшие ИМС

Кратность консультаций нефролога: при постановке на учет; или в другие сроки при наличии показаний (изменения по результатам лабораторно-инструментальных исследований)

*Объем и кратность лабораторных исследований при постановке на учет:*

- общий анализ крови общий анализ мочи;
- анализ мочи по Нечипоренко;
- посев мочи;



– биохимический анализ мочи (уровень экскреции оксалатов, уратов, неорганического фосфора и кальция, титруемая кислотность, антикристаллообразующая способность мочи к оксалатам, фосфатам, уратам, трипельфосфатам);

– биохимический анализ крови (общий белок, белковая фракция, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза, кальций, фосфор).

*Инструментальные методы:*

– УЗИ почек и мочевого пузыря;

– по показаниям – цистография и экскреторная урография, КТ, остеоденситометрия.

*Объем и кратность лабораторных и инструментальных исследований:*

– общий анализ крови – при постановке на учет, через 3 месяца и далее 1 раз в шесть месяцев;

– общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко при постановке на учет и далее ежемесячно до 6 месяцев скорректированного возраста, и далее один раз в шесть месяцев до 36 месяцев скорректированного возраста или в другие сроки при наличии показаний (изменения по результатам лабораторно-инструментальных исследований);

– посев мочи при постановке на учет, далее по показаниям;

– биохимический анализ мочи, биохимический анализ крови, УЗИ ОМС – при постановке на учет и далее 1 раз в 6 месяцев; или в другие сроки при наличии показаний.

Как представлено на схеме (приложение Г), основными заболеваниями ОМС, подлежащими динамическому мониторингованию у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в постнеонатальном периоде являются ВПР органов мочевой системы, а также перенесенные в неонатальном периоде острое повреждение почек и ИМС.

При этом основным принципом динамического наблюдения является раннее выявление каких-либо изменений по результатам как лабораторных, так и инструментальных исследований, в том числе которые могут служить маркерами

прогрессирования заболеваний ОМС. В этой связи консультация нефролога должна быть обязательной при постановке на учет, а далее – в соответствии со сроками выполнения лабораторных и инструментальных исследований, представленных в алгоритме.

При этом объем лабораторных исследований должен включать в себя не только клинические анализы крови и мочи, но и биохимические исследования с целью своевременного выявления мочевого синдрома, а также изменения функционального состояния почек согласно указанной в алгоритме динамикой. Особенно это актуально у детей, перенесших ОПП с учетом того, что у 50% детей при этом полного восстановления функции почек не происходит, что определяет риск развития инфекционно-воспалительных заболеваний ОМС, интерстициального поражения почек, а также развития нефросклероза с последующим формированием хронической болезни почек.

Кроме того, у детей с заболеваниями ОМС, родившихся недоношенными, очень важно на самых ранних стадиях выявить обменные нарушения со стороны почек, особенно способствующих формированию конкрементов. Актуальность такого подхода подтверждается нами результатами ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря, в частности с-ма гиперэхогенных пирамид и значительного количества конкрементов почек в раннем постнеонатальном периоде.

Объем инструментальных методов исследования помимо рутинного метода УЗИ почек и мочевого пузыря может дополняться другими исследованиями (цистография, экскреторная урография, КТ, остеоденситометрия). Показания для указанного дополнительного объема инструментальных исследований определяется исключительно нефрологом по клиническим и параклиническим показаниям.

Среди клинических проявлений особая настороженность педиатра должна быть при появлении следующих симптомов: дизурия, рецидивирующий абдоминальный синдром, отечность и синева под глазами, симптомы

интоксикации (снижение аппетита, вялость, бледность кожных покровов, изменение цвета и запаха мочи, появление осадка, дополнительных примесей).

Как уже было отмечено ранее, дети, родившиеся с ОНМТ и ЭНМТ имеют высокий риск формирования не только заболеваний ОМС, но и артериальной гипертензии нефрогенного генеза с учетом незавершенного нефрогенеза на момент рождения. При наличии аномалий развития ОМС склонность к АГ значительно возрастает.

Поэтому, ответственностью педиатра является динамическое мониторирование артериального давления при каждом осмотре данного контингента детей с целью предупреждения прогрессирования заболевания и формирования хронической болезни почек (ХБП).

В процессе непрерывного динамического наблюдения педиатра, определяется необходимость внеочередной консультации нефролога при наличии показаний по данным клинических симптомов (дизурия, рецидивирующий абдоминальный синдром, отечность и синева под глазами, симптомы интоксикации), результатов лабораторных (общий анализа крови и мочи) и инструментальных исследований (УЗИ почек и мочевого пузыря, уровень АД).

### **5.5 Алгоритм мониторирования при заболеваниях бронхолегочной системы у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ**

Среди основных нозологических форм патологии бронхолегочной системы подлежащей динамическому наблюдению у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, следует выделить бронхолегочную дисплазию, перенесенные внутриутробно и при рождении инфекции нижних дыхательных путей и врожденные пороки развития бронхолегочной системы.

Сразу после перехода под наблюдение на амбулаторный этап ребенок должен быть осмотрен педиатром. При первичном осмотре педиатр собирает и анализирует анамнез начиная с перинатального периода, оценивает факторы риска неблагоприятного течения заболевания, а также клинический статус

ребенка. При этом обязательным является проведение пульсоксиметрии  $SpO_2$  и клинических анализов крови. Вне зависимости от клинического статуса ребенка, дети, с хроническими заболеваниями легких (ВПП и БЛД) должны быть направлены на консультацию к пульмонологу с последующей постановкой на учет. При клиническом осмотре педиатр должен обратить внимание на одышку, тахипноэ, уровень системного АД, аускультативные и перкуторные изменения и показатели  $SpO_2$ . При выявлении изменений педиатр направляет пациента на ультразвуковое и рентгенологическое исследование легких, по результатам которых рассматривается вопрос о назначении дополнительного обследования и лечения или направление на консультацию пульмонолога (приложение Д).

Пульмонолог, в свою очередь, определяет объем дополнительных исследований и тактику дальнейшего наблюдения. Среди дополнительных лабораторных методов исследования, назначаемых пульмонологом следует отметить определение общего и специфического IgE к ингаляционным аллергенам (при подозрении на бронхиальную астму). Также по показаниям применяются следующие инструментальные методы исследования: рентген и КТ легких (по показаниям с контрастом). Бронхоскопия с браш-биопсией, исследование БАЛ на флору и клеточный состав, остеоденситометрия и др.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стремительное развитие и внедрение современных технологий в перинатальную медицину определили новую эру в реанимации и выхаживании недоношенных детей в России [15, 63, 85, 174]. Так, в процессе модернизации здравоохранения по всей стране продолжают создаваться новые перинатальные центры, а детские стационары оснащаются современным медицинским оборудованием, ведется непрерывная подготовка и совершенствование профессионального уровня специалистов [15, 43, 174].

В результате модернизации здравоохранения в течение последних лет отмечается устойчивая тенденция к снижению показателей перинатальной и младенческой смертности [87, 174]. Одновременно с этим закономерно отмечается ежегодный прирост количества детей, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [321]. Безусловно, данный контингент детей нуждается не только в длительном выхаживании и лечении в неонатальном периоде, но и требует последующего длительного целенаправленного мониторинга состояния их здоровья в периоде грудного и раннего возраста. Это особенно актуально с учетом того, что у данной когорты детей высок риск развития инвалидизирующих состояний, обусловленных поражением жизненно важных органов и систем и, прежде всего, нервной и бронхолегочной [43, 53, 58, 72, 85, 182].

Существующая клиническая практика подтверждает, что оказание медицинской помощи данному контингенту детей должно быть основано на максимально дифференцированном подходе.

Для разработки такой тактики необходимы дополнительные научно обоснованные знания в отношении частоты, структуры и особенностей клинического течения заболеваний в периоде раннего возраста у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

С целью снижения заболеваемости и частоты формирования у них инвалидизирующих состояний необходима разработка и внедрение в

клиническую практику научно обоснованной дифференцированной системы оказания медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ.

В контексте изложенного нами была поставлена цель исследования – разработать дифференцированную систему медицинского наблюдения детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, для совершенствования медицинской помощи недоношенным детям в периоде раннего возраста.

Для достижения указанной цели были поставлены задачи:

1. Установить частоту и структуру заболеваемости в периоде раннего возраста у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, по данным многолетнего наблюдения (2012–2021 гг.) в Центре восстановительного лечения на базе многопрофильного детского стационара.
2. Определить клиническую характеристику поражения органов и систем у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в периоде раннего возраста.
3. Выявить факторы риска развития инвалидизирующих состояний у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.
4. Определить особенности эхографической картины жизненно важных органов и систем у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, при различных патологических состояниях.
5. Представить научный анализ причин летальных исходов по данным аутопсийного материала у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, для проведения клинико-морфологических параллелей.
6. Разработать тактику персонализированного подхода к повышению охвата вакцинацией детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в центре восстановительного лечения на базе многопрофильного детского стационара.
7. Оценить эффективность многолетней программы иммунизации против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, препаратом паливизумаб в

центре восстановительного лечения на базе многопрофильного детского стационара (за период 2012–2021 гг.).

8. Разработать научно обоснованную систему оказания медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в периоде раннего возраста с оценкой ее отдаленной эффективности в 3-летней динамике.

Объем научного исследования включал в себя результаты обследования 2961 ребенка, которые родились с очень низкой и экстремально низкой массой тела (основная группа – группа I).

Для включения в основную группу использовались следующие критерии:

- 1) постановка на учет в ЦВЛ ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» и регулярное наблюдение;
- 2) масса тела при рождении менее 1500 грамм;
- 3) гестационный возраст менее 32 недель;
- 4) добровольное информированное согласие родителей или официальных представителей ребенка на включение в исследование.

Критериями исключения явились:

- 1) масса тела при рождении более 1500 грамм;
- 2) гестационный возраст более 32 недель.
- 3) дети, погибшие в неонатальном или младенческом периоде;
- 4) отсутствие возможности со стороны пациента или официальных представителей регулярно наблюдаться в ЦВЛ.

Все дети, включенные в основную группу исследования, после завершения стационарного этапа выхаживания наблюдались в ЦВЛ до 3-летнего возраста. Средний возраст постановки на учет зависел преимущественно от продолжительности пребывания в стационаре и составлял  $3 \pm 1$  месяца.

Для выполнения отдельных задач выделялись дополнительные подгруппы из числа детей основной группы.

Группу сравнения (группа II) составили 3000 доношенных детей, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии

новорожденных и отделениях патологии новорожденных ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ».

Отдельно для проведения научного анализа причин летальных исходов и клинико-морфологических параллелей была сформирована группа из 430 детей (группа Ш), умерших в неонатальном периоде в различных медицинских учреждениях г. Москвы и доставленных для проведения аутопсии в патологоанатомическое отделение ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ». Указанная группа была, в свою очередь, разделена на две подгруппы: Ша – 310 недоношенных детей (основная группа); Шб – 120 доношенных детей (группа сравнений).

Установлено, что при постановке на учет (средний возраст  $3\pm 1$  мес.) в структуре заболеваний чаще всего встречались заболевания крови – 99% (практически у всех детей представленные анемией), нервной системы (92%), органов зрения (91%), ЖКТ (81%), ССС (62,7%), органов дыхания (51%) и мочевой системы (17%).

Помимо высокой частоты отдельных групп заболеваний, отмечено частое сочетание нескольких нозологических форм. Так, у 43% детей отмечалось сочетание 5 и более диагнозов, у 26% – до 4 диагнозов, у 19% – до 3 и у 12% – сочетание двух заболеваний.

С целью повышения уровня доказательности полученных данных дополнительно был проведен сравнительный анализ частоты и структуры заболеваемости у недоношенных детей (группа I – основная) с аналогичными показателями у доношенных (группа II – группа сравнения) в периоде новорожденности.

Более углубленное представление о клинико-морфологической сущности указанных заболеваний позволил получить анализ результатов аутопсий глубоко недоношенных детей, в процессе которого была также выявлена структура причин летальных исходов данного контингента детей и ее корреляция с доношенными.



В результате такого анализа установлено, что ведущая роль в танатогенезе принадлежит поражению нервной системы. Так, основной причиной смерти у недоношенных детей являлись ВЖК III степени, на долю которых пришлось 38,1% (n=118) по сравнению 4,2% (n=5) в группе доношенных (p<,001). У доношенных детей в структуре причин летальных исходов значительно преобладали врожденные пороки развития (55%), в отличие от недоношенных детей (14,2%).

Вместе с тем при проведении однофакторного и многофакторного анализа установлено, что высокий риск летального исхода у недоношенных детей был сопряжен с экстремально низким гестационным возрастом. Так, у детей, родившихся с 26 по 28 недели гестации, и у детей, родившихся с 22 по 25 неделю, скорректированное отношение коэффициентов риска возрастало в 4,7 раз (ДИ=95%) и составляло 3,46 (2,24–5,35) и 16,34 (10,23–25,97) соответственно.

Другими значимыми критериями риска летального исхода являлись генерализованная инфекция с развитием сепсиса в раннем неонатальном периоде, персистирующая легочная гипертензия, легочные кровотечения, некротизирующий энтероколит и гипоксически-ишемическая энцефалопатия тяжелой степени.

Помимо выявления частоты и структуры ведущих хронических заболеваний органов и систем у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, нами были изучены особенности их клинического течения с оценкой степени риска прогрессирования и развития инвалидизирующих состояний.

Сравнительный анализ показал, что у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, частота гипоксически-ишемических поражений головного мозга превышала более чем в 3,5 раза таковую в группе сравнения (92% и 26% соответственно, p<,001), а частота внутричерепных кровоизлияний (преимущественно ВЖК) – более чем в 2,5 раза (49% и 19% соответственно, p<,001). Существенные отличия выявлены также в отношении степени выраженности ВЖК в этих группах. При этом наибольшего внимания заслуживают ВЖК II-III степени, имеющие высокий риск

неблагоприятного прогноза, которые в группе недоношенных детей встречались в 5 раз чаще (19,3%) по сравнению с доношенными (3,8%),  $p < .001$ .

ВЖК II степени более чем у трети пациентов (36%) сопровождалась в дальнейшем двигательными нарушениями (детских церебральный паралич, GMFCS I-II уровень). ВЖК III, перивентрикулярная лейкомаляция, диффузная лейкомаляция во всех случаях привели к развитию выраженного неврологического дефицита (детский церебральный паралич GMFCS III-V уровень, задержка психоречевого развития, эпилепсия, поражение постгеникулярных зрительных путей), что позволило отнести их к прогностически неблагоприятным факторам.

Установлено, что степень поражения нервной системы, в частности частота и выраженность ВЖК, в большей степени зависит от срока гестации, нежели от массы тела при рождении.

Кроме того, установлено, что у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, имеет место тенденция к более поздней (после 6–8-месячного возраста) клинической манифестации тяжелых заболеваний с высоким риском последующего формирования инвалидизирующих состояний.

Это в большей мере связано с выраженной морфофункциональной незрелостью нервной системы, что определяет сложности дифференцирования и позднюю диагностику указанных заболеваний с учетом того, что они могут протекать под маской морфофункциональной незрелости. В этой связи очень важно не только на ранних этапах, но и на протяжении первого года жизни целенаправленно осуществлять мониторинг состояния здоровья данного контингента детей, особенно нервной системы, учитывая, что ее внеутробное созревание имеет более отсроченный характер.

Это подтверждается результатами нашего исследования. Так, многие дети (85,9%) до 6–9-месячного возраста имели только симптоматику морфофункциональной незрелости недоношенных детей (угнетение/быстрое истощение безусловных рефлексов, измененный мышечный тонус (гипотонус верхнего плечевого пояса, повышение тонуса в нижних конечностях, более

поздняя редукция безусловных рефлексов), что не вызывало настороженности в плане серьезной патологии; у 2543 (85,9%) детей зарегистрировано нормальное (физиологическое) развитие с учетом скорректированного возраста жизни.

Однако с возраста 8–9 месяцев жизни было выявлено увеличение количества детей с отставанием в психомоторном развитии. А в 12 месяцев скорректированного возраста задержка психомоторного развития средней степени тяжести отмечалась у каждого пятого ребенка (599 детей, 20,2%).

Указанные особенности клинических проявлений определяют необходимость длительного регулярного целенаправленного неврологического мониторинга данной группы пациентов. Ранняя диагностика и своевременное проведение реабилитации позволяют снизить риск прогрессирования тяжелых хронических неврологических заболеваний и формирования инвалидизирующих состояний.

Длительное динамическое мониторирование состояния нервной системы у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, требует не только клинического осмотра, но и выполнения инструментальных методов исследования, среди которых особую актуальность приобретает нейросонография как безопасный, неинвазивный и информативный метод диагностики, позволяющий оценить выраженность повреждения структур головного мозга. Однако выраженная морфофункциональная незрелость ЦНС на момент рождения, серьезный груз перинатальных повреждений и особенности внеутробного созревания обуславливают специфичность эхографической картины у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

При рождении особенности эхографической картины головного мозга у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, обусловлены признаками морфофункциональной незрелости, степень выраженности которых обратно пропорциональна гестационному возрасту на момент рождения. В процессе нашего исследования выявлено, что признаки незрелости структур головного мозга у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, исчезают не к моменту 38–40

недель постконцептуального возраста, а позже, и перестают определяться только к корригированному возрасту 1–2 месяцев.

В периоде грудного возраста у детей исследуемой группы отмечалась как изолированная дилатация подбололочечных пространств (подгруппа Ia – 42%, Ib – 36%) и боковых желудочков (38% и 29% соответственно) до 5–10 мм (при норме до 4 мм), так и их сочетание, без тенденции к прогрессированию после 6–7 месяцев корригированного возраста. В процессе пролонгированного наблюдения исследуемой группы детей было установлено, что данные изменения не сопровождались формированием неврологической патологии. В возрасте 12 месяцев корригированного возраста у 14% детей, не имеющих неврологической симптоматики, дилатация боковых желудочков и/или подбололочечных пространства сохранялась, превышая нормальные показатели на 2–6 мм.

Результаты исследования также показали высокую долю респираторной патологии в структуре заболеваемости недоношенных детей.

Установлено, что заболевания органов дыхания в неонатальном периоде встречаются практически у каждого ребенка, родившегося с ОНМТ и ЭНМТ, и сохраняются более чем у половины детей в периоде раннего возраста (51%).

В неонатальном периоде у 91% недоношенных детей имел место респираторный дистресс-синдром по сравнению с 29% доношенных детей, у которых был диагностирован синдром дыхательных расстройств.

При этом почти у половины детей основной группы (группа I) была диагностирована пневмония (47%) по сравнению с 19,5% в подгруппе доношенных детей ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в неонатальном периоде в основной группе достоверно чаще встречались плевриты (11% vs 2,3%) и легочная гипертензия (6,2% vs 3,5%).

Среди заболеваний бронхолегочной системы, формирующихся в постнеонатальном периоде и склонных к прогрессированию вплоть до развития инвалидизирующих состояний, является бронхолегочная дисплазия (БЛД), которая была диагностирована более чем у половины детей основной группы

(51%). При этом нами подтверждены данные других авторов, отмечавших обратную зависимость формирования БЛД от гестационного возраста и массы тела при рождении [53, 75, 111, 173]. Мы выявили БЛД у 343 (19%) детей, родившихся с ОНМТ (n=1801), и у 952 (82%) детей, родившихся с ЭНМТ (n=1160).

В наших клинических наблюдениях у 50% (n=646) данное заболевание протекало в легкой форме и клинически проявлялось в виде крепитирующих хрипов и жесткого дыхания на фоне острых респираторных заболеваний. Среднетяжелые формы заболевания были выявлены у 45,3% (n=586) детей и сопровождались одышкой и сухими хрипами в легких, усиливающимися при физической нагрузке, и присоединением интеркуррентных заболеваний. У оставшихся 4,7% (61) детей БЛД протекала в тяжелой форме с проявлениями хронической дыхательной недостаточности, проявляющейся в виде тахипноэ, одышки и легочной гипертензии. Течение заболевания у данной группы детей характеризовалось рецидивами респираторных симптомов после «светлых промежутков» до 7 раз в год. Немаловажно отметить, что более чем у половины детей (n=35, 57,4%), страдающих тяжелой формой БЛД, была установлена инвалидность по этой причине.

Следует отметить, что длительное катамнестическое наблюдение показало, что у детей с БЛД, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, острые респираторные заболевания протекают в более тяжелой форме с необходимостью лечения в условиях стационара, в том числе в условиях реанимационного отделения.

Проведенные клинико-морфологические параллели в процессе исследования аутопсийного материала показали высокую корреляцию клинических проявлений с особенностями морфологической картиной легочной ткани, которая имела обратную зависимость от массы тела и срока гестации при рождении. Так, у недоношенных с массой тела 500–600 грамм при рождении, родившихся при сроке гестации 22–24 недели, была выявлена глубокая морфологическая незрелость легочной ткани, характеризующаяся недифференцированной легочной паренхимой, не способной осуществлять

функцию газообмена, что обусловило развитие тяжелой анте- и интранатальной асфиксии плода и новорожденного.

Кроме того, у значительной части детей имела место задержка созревания легочной ткани (30%) относительно их гестационного возраста, что, вероятнее всего, обусловлено отягощенным гинекологическим и акушерским анамнезом.

В целом, задержка внутриутробного развития по результатам аутопсийного материала (подгруппа IIIa) была выявлена у 19% умерших детей. Среди детей из группы сравнения она была выявлена практически в два раза реже – у 10% ( $p < 0,001$ ). Так, результаты однофакторного анализа продемонстрировали значимость данного критерия в формировании риска летальности.

Учитывая, что выполнение настоящего исследования пришлось на пандемию новой коронавирусной инфекции нами была поставлена отдельная задача, в рамках которой были изучены особенности клинического течения COVID-19 у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

Установлено, что процентное соотношение степеней тяжести течения у исследуемых нами детей существенно отличается от аналогичных данных в подгруппе среди доношенных детей, перенесших заболевание в периоде раннего возраста. Так, на долю бессимптомной и легкой формы течения заболевания у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, приходилось 57%, в то время как у доношенных детей ее частота составила 82%. Соответственно, в среднетяжелой и тяжелой форме заболевание у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, протекало у 43% по сравнению с 18% в подгруппе доношенных детей.

Основными клиническими проявлениями при этом были: лихорадка (72%), признаки интоксикации (77%), катаральные симптомы (86%), изменения в легких (41%). Однако важно отметить, что у детей, родившихся недоношенными, почти в два раза чаще по сравнению с доношенными, отмечались гастроинтестинальные изменения (47% и 28% соответственно), что, скорее всего, связано с исходной функциональной несостоятельностью у них органов ЖКТ.

При оценке частоты пневмонии на фоне коронавирусной инфекции статистически значимых различий отмечено не было. Хотя следует отметить достоверную тенденцию к затяжному течению заболевания у недоношенных детей, средняя длительность которого почти в два раза превышала аналогичную у доношенных (7–10 дн. vs 12–16 дн.,  $p < ,0001$ ). Здесь же уместно отметить и более длительную элиминацию вируса COVID-19 у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, по сравнению с детьми, родившимися доношенными ( $12 \pm 2$  дня против  $7 \pm 1$  дней). Это можно объяснить существенными различиями у детей обеих подгрупп в плане общей и местной иммунологической защищенности. Безусловно, немаловажное значение при этом имеет и более выраженный неблагоприятный преморбидный фон у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. В частности, обращает на себя внимание, что у всех детей, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой формах, был ранее установлен диагноз БЛД (95%).

Среди лабораторных признаков следует отметить также существенное преобладание у детей исследуемой группы изменения в виде увеличения маркера воспаления в коагулограмме в виде повышения D-димера.

Существенные отличия по сравнению с доношенными детьми отмечены в отношении ССС у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. Это было представлено, прежде всего, достоверно более высокой частотой врожденных пороков сердца (ВПС) (24% и 14%), легочной гипертензии (6,2% и 3,5%), младенческих гемангиом (23% и 3,1%) и нарушений ритма сердца (7% и 2,9%).

Статистически значимые отличия выявлены также при сравнении групп детей с ОНМТ и ЭНМТ между собой и касаются, прежде всего, большей частоты выявления гемодинамически значимого ОАП (61,6% vs 11,4%,  $p < ,001$ ), особенно среди детей, родившихся с ЭНМТ.

Очевидно, это связано с тем, что ОАП является фетальной коммуникацией, которая у доношенного ребенка должна закрыться в течение первой недели после рождения, однако у недоношенных детей, в особенности страдающих респираторным дистресс-синдромом, остается открытой и приобретает

гемодинамическую значимость, обуславливая развитие тяжелой сердечной недостаточности.

Отдельное внимание заслуживает легочная гипертензия, которая относится к гетерогенным многофакторным состояниям и может выступать как самостоятельная патология, так и в качестве осложнения при ряде заболеваний, прежде всего БЛД и ВПС, а также в результате генетически детерминированных заболеваний.

Выявление легочной гипертензии у детей основной группы обусловлено тем, что у более чем 90% из них данное заболевание протекало на фоне БЛД, при которой, как известно, имеет место склерозирование бронхов с последующим повышением давления в малом круге кровообращения и непосредственно в легочной артерии.

Говоря о роли БЛД в формировании сердечно-сосудистой патологии у данной группы детей, следует также отметить, что у 4% из них диагностировалось легочное сердце, которое в большинстве случаев также являлись осложнением тяжелой формы БЛД. Кроме того, развитию кардиомиопатий у недоношенных детей могут способствовать нарушения нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса, легочная гипертензия, ОАП, задержка формирования зрелого типа метаболизма кардиомиоцитов, а также карнитиновая недостаточность, характерная для недоношенных детей.

В контексте изложенного логично отметить выявленные нами особенности клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний у детей с ОНМТ и ЭНМТ, которые характеризуются быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью и более тяжелым ее течением по сравнению с доношенными детьми, особенно в подгруппе детей, родившихся с ЭНМТ.

В процессе верификации нозологической формы сердечно-сосудистой патологии и проведения ультразвукового исследования сердца у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, отмечена характерная особенность эхокардиографической картины, проявляющаяся гипертрофией миокарда левого желудочка, которая регистрировалась в 4 раза чаще, чем в группе доношенных



детей. С высокой вероятностью данные изменения могут быть связаны с продолжительным гипоксическим воздействием в перинатальном периоде.

Клинико-морфологические параллели подтвердили высокий процент поражения ССС у недоношенных детей по результатам анализа аутопсийного материала. В частности, в структуре патологии ССС преобладали миокардиты (14,2%) и ВПС (12,6%). Так, частота миокардитов в группе недоношенных почти в 7 раз превышала таковую у доношенных детей (14,9% и 2,5%). Помимо этого, в подгруппе умерших недоношенных детей во всех случаях наблюдались открытые фетальные коммуникации (ОАП – 97%, открытое овальное окно – 100%).

В процессе анализа гистологических исследований у недоношенных детей в сравнении с доношенными отмечено достоверное преобладание некрозов миокарда различной распространенности (48 и 8% соответственно), очаговых ишемических повреждений миокарда (32% и 12%), значительное преобладание очаговых контрактурных повреждений кардиомиоцитов (40% и 16%), что свидетельствует о более выраженном повреждении сердца в подгруппе недоношенных детей.

Заболевания ЖКТ у глубоко недоношенных детей также занимают доминирующее место и были выявлены 81% детей основной группы в момент постановки на учет. Важно подчеркнуть, что ее частота незначительно отличалась от таковой в неонатальном периоде (88,5%).

В неонатальном периоде важное значение в плане прогноза и выживаемости детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, принадлежит некротизирующему энтероколиту, который среди недоношенных детей встречается в 3 раза чаще, чем в группе сравнения (7% и 2,3% соответственно) и врожденным порокам развития желудочно-кишечного тракта (0,2% и 0,6%).

Полученные данные коррелируют с данными литературы, в частности, частота встречаемости НЭК нарастает с уменьшением срока гестации ребенка при рождении. На долю недоношенных новорожденных приходится 80% – 90% случаев заболевания НЭК, и, несмотря на то, что данная болезнь уже достаточно

хорошо изучена, она по-прежнему плохо поддается коррекции и сопровождается высоким уровнем летальности [317, 130, 152].

Что касается ВПР ЖКТ, то, по данным литературы, 5,81% детей с пороками ЖКТ погибают в течение суток, в течение недели – 19,7%, в течение первого месяца жизни – 9,3%, что свидетельствует о социальной значимости и тяжести данной патологии [140, 211, 213].

Несмотря на то, что в нашем исследовании врожденные пороки ЖКТ у основной группы недоношенных детей встречались реже (0,2% случаев), чем у доношенных (0,6%), тем не менее по результатам аутопсий частота ВПР ЖКТ у недоношенных детей была практически в 2 раза выше (8,3% и 5,8% соответственно), как и частота сочетанных ВПР (5% и 2,5% соответственно), а также перфораций органов ЖКТ на фоне НЭК (5,8% vs 1,6%). Очевидно, что это, прежде всего, обусловлено более неблагоприятным преморбидным фоном у недоношенных детей, в результате которого заболевание приобретает более тяжелое течение с высоким риском летальности по сравнению с доношенными детьми.

В постнеонатальном периоде функциональные нарушения ЖКТ также сохраняются у большинства недоношенных детей с признаками метеоризма (66,7%), нарушения дефекации (60,9%), срыгиваний (37%). Тем не менее с учетом морфофункциональной незрелости у этих детей указанные изменения нуждались в соответствующей коррекции и динамическом наблюдении с целью минимизации риска отсроченной трансформации функциональных изменений в стойкий патологический характер.

Как и при заболеваниях других органов и систем, дети, родившиеся с ЭНМТ, больше подвержены поражению со стороны органов ЖКТ по сравнению с детьми, родившимися с ОНМТ в неонатальном и постнеонатальном периодах. Это в большей степени можно объяснить расстройством моторной функции желудочно-кишечного тракта ввиду морфофункциональной незрелости, с одной стороны, и нарушением нервной регуляции, с другой стороны. Кроме того, длительное парентеральное питание и искусственное вскармливание

дополнительно создают условия для нарушения незрелого полостного и пристеночного пищеварения, что приводит к дисбалансу микробиоты кишечника и к расстройствам всасывания. При этом нарушение микробиоценоза кишечника у недоношенного ребенка является важным патогенетическим маркером неблагоприятия адаптационных процессов.

Помимо функциональных нарушений, сохранялись и выявлялись и другие хронические заболевания: ВПР органов ЖКТ (0,2%), гастроинтестинальная форма аллергии к белку коровьего молока (11%), холелитиаз (3,07%).

Предпосылки для образования конкрементов в желчном пузыре недоношенного ребенка имеются уже при рождении в результате морфофункциональной незрелости гепатобилиарной системы, а также после рождения в результате внешних воздействий (длительное парентеральное питание, продолжительная антибактериальная и другая медикаментозная терапия).

Оценка степени поражения органов мочевой системы у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, также демонстрирует достоверно высокие показатели, начиная уже с неонатального периода в виде преобладания инфекций мочевой системы (21%) и ОПП (17%) по сравнению с доношенными (14% и 2,4% соответственно).

На первом этапе выхаживания у недоношенных детей, ввиду тяжелого преморбидного фона, сложно выделить конкретные клинические проявления, относящиеся именно к проявлениям инфекции органов мочевой системы.

Здесь же следует подчеркнуть, что не всегда информативными могут быть и результаты лабораторных исследований, учитывая незрелую реакцию у недоношенного ребенка на воспалительный процесс и отсутствие реакции эндотелиальных клеток на инфекцию. Это, в свою очередь, создает высокий риск поздней верификации нозологической формы заболевания с тенденцией к дальнейшему его прогрессированию.

Что касается патогенетических механизмов, то основным фактором у данного контингента детей является выраженная морфологическая незрелость почечной ткани, которая усугубляется за счет длительной гипоксии и других

внешних воздействий, в том числе связанных с реанимационными мероприятиями. Кроме того, важную роль при этом играет незавершенный в результате преждевременного рождения нефрогенез.

Среди особенностей клинического течения ОПП на ранних стадиях следует отметить отсутствие существенных отклонений уровня креатинина, без снижения диуреза и скорости клубочковой фильтрации, что может снижать настороженность специалистов в плане риска дальнейшего прогрессирования патологии почек. Установлено, что в исследуемой группе ОПП протекало преимущественно в более легких стадиях (так, в нашем исследовании 77% приходилось на 1 стадию ОПП; а 2 и 3 стадии ОПП были диагностированы у 19% и 4% детей соответственно). Тем не менее это не должно снижать настороженность в отношении риска дальнейшего формирования хронической болезни почек у этих детей, а наоборот, это определяет необходимость более пристального и целенаправленного длительного мониторинга функции почек у недоношенных детей не только в ближайшем, но и отдаленном катамнезе.

При динамическом ультразвуковом наблюдении у 26% детей, перенесших ОПП, на 5–15 сутки жизни отмечались мелкие кисты в области кортикального слоя, которые чаще (84%) имели двусторонний характер поражения. При дальнейшем наблюдении в большинстве случаев они постепенно редуцировались и к  $3\pm 2$  месяцам жизни и не определялись при проведении ультразвукового исследования почек.

Представленные данные подтверждаются полученными нами результатами при морфологическом исследовании аутопсийного материала. Так, у 17% умерших детей помимо множественных изменений почечной ткани были выявлены кистозные изменения (чаще представленные единичными мелкими кистами), выстланные уплощенным кубическим эпителием.

Оценка структурных и гемодинамических показателей почек у наблюдаемых детей проводилась по результатам ультразвукового исследования органов мочевой системы при переходе на амбулаторный этап наблюдения в ЦВЛ (чаще всего через 1 месяц после выписки из стационара) и далее в

корректированном возрасте 12, 24 и 36 месяцев жизни. В те же возрастные периоды у всех детей оценивалось функциональное состояние почек по результатам биохимических анализов крови и мочи.

Установлено, что у 2% детей, с выраженными кистозными изменениями, диагностированными на стационарном этапе выхаживания в корректированном возрасте 6 и 12 месяцев жизни, отмечались диффузные изменения паренхимы почек в виде множественных мелких гиперэхогенных включений. В то же время отсутствие изменений паренхимы почек у остальных детей с выявленными ранее кистозными изменениями может быть связано с техническими ограничениями УЗ-исследования в распознавании фиброза. Безусловно, это требует дальнейшего пристального медицинского наблюдения в плане повышения настороженности педиатра и детского нефролога.

Достаточно часто (15%) при УЗИ почек у недоношенных детей выявлялся с-м гиперэхогенных пирамид, что требует дальнейшего мониторинга и верификации. В частности, у данных детей существует риск формирования в дальнейшем нефрокальциноза, в том числе в результате воздействия неблагоприятных внешних факторов (продолжительная искусственная вентиляция легких, длительные курсы антибактериальной терапии).

Патогенетические предпосылки таких изменений могут быть связаны также с выраженной незрелостью и заболеваниями бронхолегочной системы. Это может приводить к снижению уровня цитрата в моче (ингибитора кальцификации почек), с последующим развитием нефрокальциноза. Данная гипотеза подтверждается другими нашими данными, а именно выявлением у 2% детей в раннем постнеонатальном периоде конкрементов в почках.

Одной из ключевых задач настоящего исследования являлось выявление частоты и структуры причин развития инвалидности у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. При этом уже к трехлетнему возрасту инвалидность в исследуемой группе составила 12%.

Среди ведущих причин ее формирования 7,8% приходилось на патологию нервной системы, 1,2% – на заболевания глаз и у 1,1% причиной инвалидности

служили заболевания органов бронхолегочной системы. При этом во всех случаях инвалидизирующие состояния были достоверно выше в подгруппе детей, родившихся с ЭНМТ, за исключением тех из них, которые были обусловлены наличием врожденных пороков развития (1,04%).

В этой связи установленная высокая частота и структура заболеваемости с преимущественным поражением жизненно важных органов и систем, а также выявленные особенности и тенденции в их клиническом течении определяют необходимость и актуальность исходной и динамической комплексной оценки состояния здоровья каждого ребенка с мультидисциплинарным и дифференцированным подходом.

Незрелость общей и местной иммунологической защищенности существенно повышает их чувствительность к различным инфекционным агентам. Особенно это касается вакциноуправляемых инфекций.

Вместе с тем проведенные исследования показали не только крайне низкий уровень охвата вакцинацией у данных детей, но и позднее ее начало. Так, среди пациентов с ОНМТ в течение первых 12 месяцев жизни вакцинация была начата лишь у 19% детей, а в подгруппе пациентов с ЭНМТ – всего у 10,7%. Столь низкий охват вакцинацией был обусловлен, прежде всего, медицинскими отводами (55%), выданными по причине различных сопутствующих заболеваний, в числе которых ведущее место занимали заболевания ЦНС (23%). Медицинские отводы давались также по причине глубокой недоношенности (11%), дефицита веса (3,4%), БЛД (3%), ВПР (2,5%), пищевой аллергии (1,5%) и других заболеваний (1%).

При этом более детальный анализ показал, что в подавляющем большинстве случаев указанные медицинские отводы были сделаны необоснованно.

Другой распространенной причиной низкого охвата являлись отказы родителей от проведения вакцинации (45%).

В этой связи одной из задач исследования явилась разработка и оценка эффективности персонализированной тактики повышения охвата вакцинацией у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. Для получения достоверных результатов

вакцинация детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, согласно Региональному календарю прививок была внедрена в клиническую работу ЦВЛ. При планировании и проведении вакцинации мы руководствовались принципом максимально персонализированного подхода. Все графики вакцинации составлялись индивидуально, с подбором оптимальных сроков ее начала с обязательной оценкой специалистами преморбидного фона и клинического статуса на момент постановки на учет в ЦВЛ. Это позволило исключить необоснованные медотводы у значительной части детей. При этом показательным является то, что истинное число медотводов после 6 месяцев жизни составило только 2% против 45% в подгруппе сравнения.

Так, например, учитывая большой процент детей, перенесших врожденную пневмонию, и детей с формированием БЛД, а также достаточно высокий процент детей с ВПС, вакцинация чаще начиналась с введения вакцин против пневмококка и гемофильной инфекции. Такой подход обоснован с учетом минимизации риска развития заболеваний органов респираторного тракта.

Кроме того, при возможности старта вакцинации до 3-месячного возраста целесообразным является ее начало с вакцины против ротавирусной инфекции учитывая высокий риск тяжелого течения и развития осложнений при данном заболевании. В последующем проводилась вакцинация против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и гемофильной инфекции.

Важно отметить, что при проведении ревакцинации против столбняка, коклюша, дифтерии, полиомиелита, пневмококковой инфекции, гемофильной инфекции, вакцинация против вирусного гепатита А нам удалось войти в сроки, установленные Региональным календарем прививок у 53% (n=879) детей.

Для повышения охвата вакцинацией нами проводились также и другие мероприятия на базе ЦВЛ: индивидуальные беседы специалистов с родителями, персонализированный подход и наблюдение за ребенком, комплексная оценка состояния здоровья, регулярное проведение школ для родителей («мамина школа», «недоношенный ребенок», «инфекционные заболевания у недоношенного ребенка и вакцинация»), с особым акцентом на важность

вакцинопрофилактики. Такая целенаправленная работа сопровождалась наглядной информационной поддержкой.

В процессе указанных мероприятий 10% родителей, ранее негативно настроенных в отношении вакцинации, изменили свое решение, что позволило начать вакцинопрофилактику их детям в достаточно ранние сроки (около 6 мес. жизни).

Внедренные нами комплексные скоординированные действия, включая удобную для пациентов маршрутизацию, позволили увеличить уровень охвата вакцинацией почти в 4 раза (с 19% до 72%,  $p < ,001$ ).

Особенно следует подчеркнуть, что ни у одного из вакцинированных детей не было зарегистрировано осложнений, а побочные реакции отмечались всего у 2 детей после введения комплексной вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша в виде кратковременной лихорадки.

Говоря об уязвимости глубоко недоношенных детей к инфекционным заболеваниям, отдельно следует выделить РСВ-инфекцию, которая часто протекает с тяжелым клиническим течением с риском развития летального исхода.

Эффективность в этом плане продемонстрировала иммунопрофилактика с использованием пассивной иммунизации препаратом паливизумаб [69].

С учетом накопленного на базе ЦВЛ 10-летнего опыта (2012–2021 гг.) ее применения у большой группы детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ ( $n=829$ ), нами была поставлена задача провести научный анализ и оценить ее эффективность на большой группе детей в долгосрочном периоде. При этом установлено, что в иммунизированной группе ни у одного из детей РСВ не участвовала в возникновении заболеваний дыхательных путей, в то время как у половины детей без иммунизации (группа сравнения  $n=130$ ) была диагностирована РСВ, имевшая тяжелое течение.

На основании полученных нами данных была разработана научно обоснованная система оказания медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста. Главным принципом указанной



системы являлся дифференцированный подход, направленный на снижение заболеваемости и формирования инвалидности у указанной группы детей.

Разработан алгоритм и базовый объем консультаций специалистов, а также лабораторно-инструментальных исследований у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, который имел существенные отличия от установленного объема и сроков согласно Приказу 514н. Для большей стандартизации при этом учитывался скорректированный возраст.

В рамках дифференцированного подхода учитывались как морфофункциональные особенности органов и систем недоношенных, так и индивидуальные критерии: гестационный возраст, масса тела при рождении, перинатальный анамнез, состояние при рождении, длительность и объем реанимационных мероприятий, преморбидный фон (количество заболеваний на момент рождения и на момент постановки на учет в ЦВЛ), вид вскармливания, социально-психологический статус семьи ребенка.

Так, при постановке на учет в ЦВЛ состояние здоровья ребенка оценивалось основными специалистами с выполнением лабораторных и инструментальных исследований. Далее по регламенту была определена ежемесячная консультация педиатром и другими специалистами, по показаниям. Кроме того, всем детям назначалась консультация невролога и офтальмолога (1 раз в два месяца) до достижения ими 6 месяцев скорректированного возраста.

Что касается лабораторных и инструментальных исследований, то их исходный обязательный объем в возрасте 6 и 12 месяцев скорректированного возраста включал: общий анализ крови и мочи, электрокардиографию, аудиологическое обследование, УЗИ (нейросонография, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эхокардиография).

В последующие периоды наблюдения, вплоть до 36 месяцев скорректированного возраста, исследования выполнялись по показаниям, с учетом клинической выраженности преморбидного фона, а также предыдущих результатов лабораторно-инструментальных данных и осмотров специалистов.

В корригированном 3-месячном возрасте врачом физиотерапевтом-реабилитологом, определялись показания для проведения комплекса лечебно-профилактических абилитационных мероприятий по индивидуально разработанной схеме. Комплексная абилитация включала в себя общий массаж, Войта-терапию, Бобат-терапию, физиотерапевтическое лечение (магнитотерапия, озокерит), лечебную физкультуру, тренажеры (от 2 лет). Неотъемлемой частью при проведении указанной абилитации являлся процесс обучения родителей базовым методикам с целью продолжения восстановительного лечения в домашних условиях.

Указанная дифференцированная система оказания медицинской помощи включала в себя также разработку алгоритма, ранней диагностики, профилактики клинической манифестации и прогрессирования заболеваний у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста.

При этом ключевым специалистом является педиатр, который уже на первичном приеме адаптирует указанную нами схему наблюдения с учетом клинико-anamnestических особенностей конкретного ребенка. В последующем совместно со специалистами она может корректироваться с учетом полученных результатов исследования. При этом обязательным является детальное изучение перинатального анамнеза, факторов риска, как клинической манифестации, так и прогрессирования заболеваний.

Данный алгоритм предусматривает создание четкой преемственности между педиатром и другими узкими специалистами как амбулаторного, так и стационарного уровня.

Одной из приоритетных задач, которая должна быть решена педиатром уже на первом приеме, является составление графика вакцинопрофилактики согласно представленному принципу персонализированного подхода и внесение пациентов в реестр сезонной иммунизации против РСВ.

Следует отметить, что, помимо указанного алгоритма, нами была разработана система поддержки принятия врачебных решений по заболеваниям

различных органов и систем с дифференцированием по отдельным нозологическим формам.

Указанная система поддержки принятия врачебных решений определяет объем и логическую последовательность оказания медицинской помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде по конкретным нозологическим формам заболеваний различных органов и систем.

При оказании медицинской помощи указанному контингенту детей важным социальным аспектом являлась психолого-педагогическая поддержка, которая предоставлялась каждой семье. В рамках данной работы проводились мероприятия, направленные на повышение необходимых знаний по конкретным заболеваниям с акцентом на особенности их течения и предупреждения прогрессирования у недоношенных детей. Параллельно родители обучались специальным навыкам по уходу и воспитанию ребенка, родившегося преждевременно. То есть у родителей целенаправленно и последовательно формировалась настороженность в плане риска развития и развития заболеваний с серьезным прогнозом вплоть до инвалидизации. Отдельное внимание в рамках указанных мероприятий уделялось вопросам рационального вскармливания и вакцинопрофилактики.

Для достоверной оценки эффективности разработанной системы медицинского наблюдения была определена динамика наблюдения в 12, 24 и 36 месяцев скорректированного возраста до внедрения системы наблюдения (2011–2016 гг.) и на фоне ее внедрения (2017–2021 гг.). Основным критерием при такой оценке являлась динамика снижения частоты заболеваемости детей в указанные сроки.

Так, установлено общее снижение частоты заболеваемости у данного контингента детей за период трехлетнего наблюдения в ЦВЛ.

Особенно важно отметить положительную динамику при этом частоты заболеваний нервной системы, которая к 3 годам уменьшилась более чем в 2 раза (с 96% до 57% за период 2011–2016 гг. и с 92% до 42% за период 2017–2022 гг.).

Положительная динамика отмечалась также и в отношении заболеваний бронхолегочной системы, частота которых к 36 месяцам скорректированного возраста снизилась в 2,5 раза (с 51% до 20% на фоне внедрения системы), и к 3 годам были представлены преимущественно бронхиальной астмой (3,9%), 35 (1,2%) детей к трехлетнему возрасту имели инвалидность по диагнозу БЛД, остальные дети (14,9%) страдали бронхоолитами.

Аналогичная тенденция наблюдалась и среди заболеваний ЖКТ, снижение которых отмечалось более чем в 3 раза (с 81% до 24%). При этом к 3 годам скорректированного возраста у наблюдаемых детей сохранялись преимущественно функциональные нарушения ЖКТ. Обращает на себя внимание, что у 3% детей к этому возрасту диагностированы конкременты в желчном пузыре, которые клинически не проявлялись.

Что касается заболеваний органов мочевой системы, то в начальном периоде наблюдения их частота составляла 38% и была представлена преимущественно инфекцией ОМС, ОПП, нефрокальцинозом, структурным и анатомическим дизэмбриогенезом. К 3 годам скорректированного возраста зарегистрировано существенное снижение их частоты более чем в 4 раза (с 53% до 12%). В этом возрасте у них диагностировались инфекции мочевой системы, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, дисметаболические нефропатии, в том числе с конкрементами в почечной ткани (1,2%).

Одним из наиболее важных критериев эффективности разработанной системы является показатель частоты формирования инвалидизирующих состояний. В этой связи оценка проводилась за два периода: до внедрения системы (2012–2016 гг.) и на фоне внедрения в клиническую практику указанной системы (2017–2021 гг.).

Так, на фоне ее внедрения выявлено существенное снижение частоты инвалидизирующих состояний по сравнению с периодом, когда данная система еще не была разработана и внедрена в практическую работу (с 17,4% до 9,6%). Важно отметить, такая позитивная тенденция отмечалась несмотря на то что

количество наблюдаемых в ЦВЛ детей, родившихся с ЭНМТ, за данный период (2017–2021 гг.) в ЦВЛ увеличилось более чем в 2 раза.

Данные статистического анализа, представленные в работе, наглядно подтверждают достоверность показателей риска развития инвалидизирующих состояний у исследуемой группы недоношенных детей, при котором факторы периода (2012–2016 гг. и 2017–2021 гг.) и подгруппы (ЭНМТ и ОНМТ) имеют достоверные различия. Так, за период 2017–2021 гг. частота инвалидизирующих состояний в обеих подгруппах снизилась более чем в 2 раза. При этом показатель отношения шансов демонстрирует, что риск возникновения инвалидности был достоверно выше за период 2012–2016 для детей обеих подгрупп.

Вместе с тем следует отметить, что даже при двухкратном снижении инвалидности в подгруппе детей, родившихся с ЭНМТ, общий процент инвалидизирующих состояний сохраняется на более высоком уровне (14,6%) по сравнению с подгруппой детей, родившихся с ОНМТ (5,5%).

Увеличение количества детей с ЭНМТ в общей популяции определяет необходимость дальнейшего пристального мониторинга состояния здоровья детей и оказания им медицинской помощи с целью укрепления их здоровья и снижения частоты инвалидизирующих состояний.

Таким образом, результаты проведенного диссертационного исследования продемонстрировали высокую частоту заболеваний у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, имеющих клинические особенности с тенденцией к прогрессированию.

При патоморфологическом исследовании аутопсийного материала и проведении клинко-морфологических параллелей также выявлена высокая частота заболеваний с отчетливой корреляцией с причинами летальных исходов у аналогичных детей. Также отмечены схожесть и взаимосвязь проведенных клинко-морфологических параллелей с гистоморфологическими изменениями при патоморфологическом исследовании аутопсийного материала.

Разработка и внедрение в клиническую практику научно обоснованной системы оказания медицинской помощи недоношенным детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, продемонстрировало ее эффективность в плане снижения как

частоты заболеваний, так и динамики снижения частоты развития инвалидности при длительном мониторинге в периоде раннего возраста.

## ВЫВОДЫ

1. В структуре заболеваний в неонатальном периоде у недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, по сравнению с доношенными детьми достоверно преобладают: респираторный дистресс-синдром (91% и 29%), внутриутробная/постнатальная пневмония (47% и 19,5%), внутрижелудочковые кровоизлияния (49% и 19%), ретинопатия недоношенных (91% и 0%), легочная гипертензия (6,2% и 3,5%), врожденные пороки сердца (24% и 14%), некротизирующий энтероколит (7% и 2,3%), острое повреждение почек (17% и 2,4%), анемия (95,0% и 33,3%), младенческие гемангиомы (22,98% и 3,1%).

В периоде раннего возраста в структуре заболеваний у этих детей, сохраняется высокий уровень заболеваемости нервной, бронхолегочной, сердечно-сосудистой и мочевой систем, органов зрения и желудочно-кишечного тракта.

2. Определены особенности клинической картины ведущих заболеваний у детей первых трех лет жизни, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела:

– при заболеваниях нервной системы на первом году жизни выявлена тенденция к более поздней манифестации (после 6 месяцев) и формированию тяжелых прогрессирующих заболеваний;

– внутрижелудочковые кровоизлияния II-III, перивентрикулярная лейкомаляция, некротический энтероколит (НЭК) и острое повреждение почек могут служить предикторами неблагоприятного исхода;

– заболевания сердечно-сосудистой системы характеризуются быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью и более тяжелым течением, преимущественно в подгруппе детей, родившихся с ЭНМТ;

– поражение бронхолегочной системы преимущественно представлено респираторным дистресс-синдромом и БЛД, на фоне которой отмечено более

тяжелое течение ОРЗ, в том числе РСВ и новой коронавирусной инфекции, а также осложнения со стороны ССС (легочная гипертензия);

– отмечена склонность к образованию конкрементов в желчном пузыре и почках.

3. Доказано, что экстремально низкая масса тела (менее 1000 грамм), кислородная зависимость более 28 дней после рождения, внутрижелудочковые кровоизлияния III степени, перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия в сочетании с показателями физического развития менее 10 центиля и низким уровнем психомоторного развития к 12 месяцам скорректированного возраста, бронхолегочная дисплазия являются прогностическими критериями риска формирования у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, детского церебрального паралича, слепоты, гидроцефалии, эпилепсии, нейросенсорной тугоухости, что позволяет разрабатывать индивидуальную тактику профилактических мероприятий.

4. Выявлены характерные признаки эхографической картины жизненно важных органов в неонатальном возрасте и периоде раннего возраста у недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ:

– эхографические изменения головного мозга в виде признаков морфологической незрелости, отмечающиеся в неонатальном периоде, сохраняются вплоть до 1–2 месяцев скорректированного возраста;

– в периоде раннего возраста при нейросонографии характерными являются умеренная дилатация боковых желудочков и подболобочечных пространств, кистовидные структуры позади третьего желудочка, не имеющие тенденции к нарастанию;

– эхографическая картина почек в неонатальном периоде характеризуется равномерным повышением эхогенности паренхимы, высокими показателями периферического сопротивления в почечных артериях (0,75–0,85) в первые 7 суток жизни ребенка.

К ранним эхопризнакам,стораживающим в плане риска дальнейшего прогрессирования патологии, относятся кистозные изменения паренхимы почек,



возникающие преимущественно на фоне острого повреждения почек, синдром гиперэхогенных пирамид (в плане развития нефрокальциноза и конкрементов почек) и синдром сгущения желчи (в плане развития холелитиаза).

5. В структуре причин летальных исходов детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, преобладают внутрижелудочковые кровоизлияния III (38,1%), врожденные инфекционные и паразитарные болезни (27,1%), врожденные пневмонии (14,5%) и врожденные пороки развития, в том числе и сочетанные (13,2%). Указанные причины коррелируют со структурой заболеваний в группе недоношенных детей с преобладанием тяжелых форм заболеваний. Наибольший риск летального исхода у недоношенных детей сопряжен с гестационным возрастом и обратно пропорционален ему.

6. Разработана и доказана эффективность тактики повышения охвата вакцинацией детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, с использованием персонализированного подхода в специализированном центре на базе крупного многопрофильного детского стационара.

7. Доказана эффективность многолетней программы иммунизации против РСВ препаратом паливизумаб в специализированном центре на базе многопрофильного детского стационара, что согласовывается с тем, что у детей, получающих иммунизацию препаратом паливизумаб, согласно утвержденной схеме применения, в структуре заболеваемости не отмечено респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

8. Доказана эффективность научно обоснованной системы оказания медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, при длительном катамнестическом наблюдении, что позволяет минимизировать риск прогрессирования заболеваний и снизить частоту формирования инвалидизирующих состояний практически в два раза (с 17,4% до 9,6%;  $p < ,0001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для снижения рисков развития заболеваемости и инвалидизации детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, целесообразно использовать данные о клинических вариантах течения заболеваний жизненно важных органов и систем в периоде раннего возраста.

В практической работе врачей ультразвуковой диагностики, неонатологов, педиатров, реаниматологов, неврологов, нефрологов, гастроэнтерологов рекомендуется использовать разработанные клиничко-эхографические характеристики жизненно важных органов и систем у недоношенных детей.

Для построения прогноза ведения детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, следует учитывать установленные критерии риска развития детского церебрального паралича, слепоты, гидроцефалии, эпилепсии, нейросенсорной тугоухости, БЛД, к которым относятся: длительная кислородная зависимость (более 28 дней) после рождения, внутрижелудочковые кровоизлияния 3 степени, перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия в сочетании с низкими показателями физического (менее 10 центили) и психомоторного развития к 12 месяцам скорректированного возраста.

В практической работе детских амбулаторно-поликлинических учреждений рекомендуется использование тактики персонализированного подхода к вакцинации детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, позволяющей существенно повысить охват вакцинацией данного контингента детей, а также в кратчайшие сроки войти в график вакцинации согласно Региональному календарю прививок.

Для минимизации риска прогрессирования заболеваний и формирования инвалидизирующих состояний у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в практической работе амбулаторно-поликлинического звена следует использовать дифференцированную систему оказания медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, в ближайшем и отдаленном анамнезе.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Модернизация и стремительное развитие отечественного здравоохранения создают все предпосылки для совершенствования качества оказания медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ. На основании разработанной нами дифференцированной системы оказания медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, перспективным в научном и практическом плане следует считать разработку системы дальнейшего наблюдения указанной группы детей, вплоть до 18 лет с изучением уровня заболеваемости, ее структуры, особенностей течений заболеваний в различные возрастные периоды, а также особенностей психоэмоционального и интеллектуального развития.

Кроме того, важным аспектом в этом направлении является объединение усилий с психологами, логопедами-дефектологами, работниками образовательной и социальной сферы с целью максимально эффективной интеграции детей указанной группы в детские коллективы и социум.

Учитывая высокий уровень заболеваемости и инвалидности у данной группы детей, весьма актуальным является создание эффективной преемственности при передаче детей данной группы во взрослую сеть.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АБКМ – аллергия к белкам коровьего молока

АД – артериальное давление

АлТ – аланинаминотрансфераза

АП – артериальный проток

АСВП – акустические стволовые вызванные потенциалы

АСЛ-О – антистрептолизин

АсТ – аспартатаминотрансфераза

БА – бронхиальная астма

БКМ – белок коровьего молока

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПр – врожденные пороки развития

ВПС – врожденные пороки сердца

ВСО – внутрисосудистый объем

ВЧК – внутричерепное кровоизлияние

ВЭМ – велоэргометрия

ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток

ГН – глубоко недоношенные

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДГМ – донорское грудное молоко

ДИ – доверительный интервал

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДН – дыхательная недостаточность

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДЦП – детский церебральный паралич

ЕМИАС – Единая медицинская информационно-аналитическая система

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗВУР – задержка внутриутробного развития  
ЗППР – задержка психоречевого развития  
ЗЧЯ – задняя черепная ямка  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
ИМС – инфекция мочевой системы  
ИНДП – инфекция нижних дыхательных путей  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ИЦН- истмико-цервикальная недостаточность  
КВ – скорректированный возраст  
КДО – конечный диастолический объем  
КДР – конечный диастолический размер  
КОС – кислотно-основное состояние  
КСВП – коротколатентные слуховые вызванные потенциалы  
КСР – конечный систолический размер  
КТ – компьютерная томография  
КФК – креатинфосфокиназа  
ЛГ – легочная гипертензия  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
ЛТР – лабиринтный тонический рефлекс  
ЛФК – лечебная физическая культура  
МЖП – межжелудочковые перегородки  
МКБ – Международная Классификация Болезней  
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра  
МПП – межпредсердные перегородки  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
НМПК – нарушение маточно-плацентарного кровотока

НС – нервная система

НСГ – нейросонография

НТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом

НЭК – некротизирующий энтероколит

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОАП – открытый артериальный проток

ОАЭ – отоакустической эмиссии

ОБП – обследование брюшной полости

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

ОКИ – острые кишечные инфекции

ОМС – органы мочевой системы

ОНМТ – очень низкая масса тела

ООО – открытое овальное окно

ОПП – острое повреждение почек

ОРВИ – острое респираторная вирусная инфекция

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ОЦК – объем циркулирующей крови

ОШ – отношение шансов

ОШ- отношение шансов риска

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ПЗО – передне-задняя ось глаза

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РАСПМ – Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины

РГ – рентгенография

РДС – респираторный дистресс-синдром

РН – ретинопатия недоношенных

РСВ – респираторно-синцитиальная вирусная инфекция

РСВ – респираторно-синцитиальная вирусная инфекция  
СЖ – сывороточное железо  
СЗРП – синдром задержки развития плода  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ССС – сердечно-сосудистая система  
СФ – концентрация сывороточного ферритина  
СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста  
ТИМ – транзиторная ишемия миокарда  
ТТН – транзиторное тахипноэ новорожденных  
УЗД – ультразвуковая диагностика  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФАП – фибринолитическая активность плазмы  
ФВ – фактический возраст  
ФЛЖ – фетальная легочная жидкость  
ФПН – фетоплацентарная недостаточность  
ФТО – физиотерапевтическое отделение  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХДН – хроническая дыхательная недостаточность  
ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность  
ЦВЛ – центр восстановительного лечения детей до 3 лет  
ЦДК – цветное доплеровское кодирование  
ЦНС – центральная нервная система  
ЧЛС – чашечно-лоханочная система  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭН – экстремально недоношенные  
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела  
ЭхоКГ – эхокардиография  
ЭЭГ – электроэнцефалография

AKI – acute kidney injury

COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease 2019) новая коронавирусная инфекция

CPAP (от англ. Constant Positive Airway Pressure) – режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением

CRP – С-реактивный белок

IDEA (Individuals with Disability Education Act) – Закон об образовании лиц с ограниченными возможностями

KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) – клинические практические рекомендации по острому почечному повреждению

sIgA – специфические секреторные антитела класса А

SP-A – протеин А сурфактанта



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абилизация глубоко недоношенных новорожденных: значение и перспективы развития / О.В. Лебедева, Э.З. Полянина, О.К. Кирилочев [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 1, № 14. – С. 17-27.
2. Акоев, Ю.С. Руководство по неонатологии / Ю.С. Акоев, А.Г. Антонов, Е.П. Бомбардинова; под ред. Г.В. Яцык. – М.: Мед. информ. агентство, 1998. – 397 с.
3. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии / В.А. Таболин, Н.П. Котлукова, Л.В. Симонова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2000. – Т. 79, № 5. – С. 3.
4. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии / В.А. Таболин, Н.П. Котлукова, Л.В. Симонова [и др.] // Педиатрия. – 2000. – № 5. – С. 13-22.
5. Амирханова, Д.Ю. Предикторы и динамика неврологических нарушений у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.11 / Амирханова Дженнета Юнусовна; [Место защиты: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2021. – 144 с.
6. Барашнев, Ю.И. Зрение и слух у новорожденных: диагностические скрининг-технологии / Ю.И. Барашнев, Л.П. Пономарева. – М.: Триада-Х, 2008. – 199 с.
7. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. – Изд. 2-е, доп. – М.: Триада-Х, 2011. – 670 с.
8. Белозеров, Ю.М. Кровообращение плода и новорожденного / Ю.М. Белозеров // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Под ред. М.А. Школьниковой, Л.А. Кравцовой. – М.: Медпрактика-М, 2002. – С. 16.

9. Беляева, И.А. Дисфункции пищеварения недоношенных детей / И.А. Беляева, Е.П. Бомбардинова, Э.О. Тарзян // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 11, № 6. – С. 75-79.

10. Блохина, Н.Н. К истории родовспоможения в Санкт-Петербурге (вторая половина XIX – начало XX вв.) / Н.Н. Блохина // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 66-69.

11. Валиулина, А.Я. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела / А.Я. Валиулина, Э.Н. Ахмадеева, Н.Н. Кривкина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 34-41.

12. Виноградова, И.В. Новые подходы к диагностике и лечению кардиореспираторной патологии у глубоко недоношенных детей: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.08 / Виноградова Ирина Валерьевна; [Место защиты: Федеральное государственное автономное учреждение «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2015. – 207 с.

13. Власюк, В.В. Перивентрикулярная лейкомаляция у детей / В.В. Власюк. – СПб.: Геликон Плюс, 2009. – 172 с.

14. Возможности медикаментозного лечения инфантильных гемангиом в России / Н.П. Котлукова, Т.С. Бельшева, Л.И. Шац [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 9, № 2. – С. 22-28.

15. Володин, Н.Н. Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей и оптимизация их лечения / Н.Н. Володин, М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 101-106.

16. Ворошилина, К.И. Качество жизни недоношенных детей, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, по результатам катамнестического наблюдения в условиях перинатального центра / К.И.

Ворошилина, Ю.И. Ровда // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 92.

17. Ворошилина, К.И. Показатели здоровья недоношенных детей, с низкой очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и исходы перенесенной перинатальной патологии по результатам катамнестического наблюдения в условиях перинатального центра / К.И. Ворошилина, Ю.И. Ровда // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 208.

18. Гаджиева, Х.Х. Особенности микробиоценоза, местного иммунитета кишечника и мезентериального кровотока недоношенных детей в обосновании тактики вскармливания: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.08 / Гаджиева Хайбат Хадисовна; [Место защиты: ФГУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии»]. – Москва, 2012. – 117 с.

19. Гарбарук, Е.С. Аудиологический скрининг новорожденных в России: проблемы и перспективы. Пособие для врачей / Е.С. Гарбарук, И.В. Королева. – Санкт-Петербург: СПб НИИ уха, горла, носа и речи, 2013. – 52 с.

20. Дегтярев, Д.Н. Тактика ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком: Проект методических рекомендаций / Д.Н. Дегтярев, Д.С. Крючко, Е.В. Феоктистова. – М.: РАСПМ, 2009. – 22 с.

21. Долинина, А.Ф. Факторы риска трансформации фебрильных судорог в эпилепсию / А.Ф. Долинина, Л.Л. Громова, К.Ю. Мухин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № спецвыпуск 1. – С. 22-25.

22. Заерко, О.А. К вопросу об основании в Санкт-Петербурге приюта для недоношенных детей / О.А. Заерко // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. – 2017. – № 7 (168). – С. 30-35.

23. Запруднов, А.М. Билиарная патология у детей / А.М. Запруднов, Л.А. Харитоновна. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 376 с.;

24. Здравоохранение в России. 2021: статистический сборник / Росстат. – Москва, 2021. – 171 с.
25. Ильченко, А.А. Клинические аспекты билиарного сладжа / А.А. Ильченко, О.В. Делюкина // *Consilium medicum*. – 2007. – Т. 9, № 7. – С. 7-9
26. Карнаушкина, М.А. Недоношенность и перенесенная в раннем детстве инфекция нижних дыхательных путей как факторы риска развития хронической обструктивной бронхолегочной патологии у взрослых / М.А. Карнаушкина, А.Д. Струтынская, Д.Ю. Овсянников // *Современные технологии в медицине*. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 129-134.
27. Кельмансон, И.А. Отсроченный риск кардиоваскулярной патологии, ассоциированный с малой массой тела при рождении / И.А. Кельмансон // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 1999. – № 2. – С. 12-18.
28. Клинико-диагностические критерии перинатального артериального ишемического инсульта у детей / Л. В. Ушакова, Ю. К. Быкова, В. Г. Быченко [и др.] // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2017. – № 4 (18). – С. 104-112.
29. Клиническая эволюция перинатальной патологии мозга: синдром дефицита внимания с гиперактивностью и эпилепсия у детей / Е.А. Морозова, Ф.М. Зайкова, Е.О. Карпова [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 91, № 4. – С. 449-455.
30. Коголева, Л.В. Система профилактики и прогнозирования нарушений зрения при ретинопатии недоношенных: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.07 / Коголева Людмила Викторовна; [Место защиты: Моск. науч.-исслед. ин-т глаз. болезней им. Гельмгольца]. – Москва, 2016. – 292 с.
31. Кораблев, А.В. Факторный анализ риска неврологической инвалидности у детей с перинатальной патологией / А.В. Кораблев, О.Л. Грандилевская, Н.Н. Кораблева // *Вопросы практической педиатрии*. – 2007. – Т. 2, № 5. – С. 21-22.
32. Кравчук, Д.А. Эпидемиология бронхиальной астмы у недоношенных детей: метаанализ / Д.А. Кравчук, Д.Ю. Овсянников // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. – 2019. – № 3 (58). – С. 27-32.

33. Критерии ранней диагностики острого почечного повреждения у глубоко недоношенных новорожденных и возможности терапевтической коррекции / О.Л. Чугунова, С.В. Думова, А.С. Фоктова [и др.] // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, № 3. – С. 8-12.

34. Кривкина, Н.Н. Психомоторное развитие и показатели здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.08 / Кривкина Наталья Николаевна; [Место защиты: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Самара, 2015. – 195 с

35. Кулаков, В.И. Преждевременные роды / В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко. – М.: Медицина, 2002. – 176 с.

36. Малиновская, О.Н. Факторы риска и прогноз детского церебрального паралича и эпилептических синдромов у недоношенных детей с перивентрикулярной лейкомаляцией / О.Н. Малиновская, Е.Д. Белоусова, Е.С. Кешишян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2005. – № 3. – С. 30-35.

37. Методические рекомендации. Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.А. Беляевой [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2019. – 51 с.

38. Морозова, Е.А. Клиническая эволюция эпилептических приступов у детей с перинатальной патологией мозга / Е.А. Морозова, Д.В. Морозов, В.А. Карлов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № S1. – С. 33-38.

39. МУ 3.3.1.1095-02.3.3.1. Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания: утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 9 января 2002 г.

[Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/mu-3311095-02-331-vaktsinoprofilaktika-meditsinskie-pro-tivopokazaniya-k>

40. Нарушения нервно-психического развития у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Н.Н. Заваденко, М.С. Ефимов, А.Н. Заваденко [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 142-148.

41. Некрасова, Н.В. Медико-социальные аспекты инвалидности у недоношенных детей / Н.В. Некрасова, Е. А. Федянина, О.А. Плотникова // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2013. – № 4. – С 15-17.

42. Неонатальный стационар II этапа «Мать и дитя» как медико-организационная технология совершенствования системы медицинской помощи новорожденным / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2014. – № 17 (6). – С. 16-22.

43. Новая парадигма абилитации недоношенных детей с перинатальной патологией – персонализация терапевтических этапов: когортное исследование / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 256-267.

44. О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи (в ред. Приказов Минздрава РФ от 16.01.2013 № 7н, от 15.04.2021 № 352н, от 13.10.2021 № 987н): Приказ Минздравсоцразвития РФ от 27.12.2011 № 1687Н [Электронный ресурс] // Гарант. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/70113066/>

45. О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 27.12.2011 № 1687Н [Электронный ресурс] // Контур. – Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=418438>

46. О переходе на рекомендованных Всемирной Организацией Здравоохранения критерии живорождения и мертворождения: Приказ Минздрава России от 04.12.1992 № 318/190 [Электронный ресурс] // Гарант. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/4171102/>

47. О создании центров восстановительного лечения для детей до 3 лет жизни в стационарных лечебно-профилактических учреждениях: Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 11.08.2011 № 724 [Электронный ресурс] // Гарант. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/397634/#friends>

48. Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2021 г. № 1122н [Электронный ресурс] // Гарант. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403158640/>

49. Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями и дополнениями от 16 июня 2016 г., 13 апреля 2017 г): Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. №125н [Электронный ресурс] // Контур. – Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/-document?moduleId=1&documentId=379483>

50. Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 18 ноября 2019 г. № 975н [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://dgp125.mos.ru/-global\\_ruffe\\_tech/docs/975pdzm.pdf](https://dgp125.mos.ru/-global_ruffe_tech/docs/975pdzm.pdf)

51. Овсянников, Д.Ю. Клиническая патофизиология органов органов дыхания недоношенных детей / Д.Ю. Овсянников, Д.А. Кравчук, Д.Ю. Николаева // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 74-98.

52. Овсянников, Д.Ю. Легочная гипертензия и легочное сердце – осложнения бронхолегочной дисплазии / Д.Ю. Овсянников, Е.А. Дегтярева // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 5-13.

53. Овсянников, Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей / Д.Ю. Овсянников; под ред. Л.Г. Кузьменко. – М.: МДВ; 2010. – 152 с.

54. Ольхова, Е.Б. Ультразвуковая диагностика в неотложной неонатологии: руководство для врачей / Е.Б. Ольхова. – М.: Фирма СТРОМ, 2016. – Т. 3. – 420 с.

55. Оптимизация ранней диагностики острого повреждения почек у новорожденных в критическом состоянии / О.В. Бессонова, А.В. Голомидов, А.В. Иванова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 7-10.

56. Особенности наблюдения за недоношенными детьми на амбулаторном этапе: учебное пособие / Н.Ф. Шапошникова, Н.В. Леларю, Т.Е. Заячникова [и др.]. – М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2020. – 75 с.

57. Отчет Санкт-Петербургской городской исполнительной санитарной комиссии за 1901 г. – СПб., 1902. – С. 74.

58. Оценка организации медицинской помощи новорожденным в условиях федерального перинатального центра / Д.О. Иванов, К.Е. Моисеева, А.В. Алексеева [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения. – 2020. – Т. 66, № 2. – С. 9.

59. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – М.: Медпресс-информ, 2021. – 304 с.

60. Петербургская городская дума, 1846-1918 / Российская акад. наук, Санкт-Петербургский ин-т истории, В.А. Нардова [и др.]. – Санкт-Петербург: Лики России, 2005 (СПб.: Тип. «ИРТ»). – 541 с.

61. Пономарева, Л.П. Вызванная отоакустическая эмиссия в диагностике нарушений слуха у новорожденных / Л.П. Пономарева, Н.С. Ширина // Педиатрия. – 2001. – № 3. – С. 100-102.

62. Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста / Л.В. Симонова, Н.П. Котлукова, М.Е. Ерофеева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2001. – Т. 80, № 3. – С. 17-21.

63. Преждевременные роды / Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № S6. – С. 56-79.



64. Преждевременные роды: от понимания патогенеза к тактике ведения / В.С. Белоусова, А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 47-51.

65. Пренатальный морфогенез легких и предпосылки для развития РДС у недоношенных новорожденных / С. А. Перепелица, А. М. Голубев, В. В. Мороз [и др.] // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 6. – С. 53-58.

66. Приходько, О.Г. Специфика речевого развития детей первых лет жизни различных нозологических групп / О.Г. Приходько // Специальное образование. – 2018. – № 4 (52). – С. 95-105.

67. Протекция респираторной системы у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Н.А. Шилова, Н.В. Харламова, Т.В. Чаша [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 9. – С. 110-111.

68. Ратнер, А.Ю. Родовые повреждения нервной системы / А.Ю. Ратнер. – Казань, 1985. – 332 с.

69. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхолит у недоношенных детей и предикторы его тяжелого течения / И.В. Кршеминская, Д.Ю. Овсянников, Д.Н. Дегтярев [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2. – С. 67-80.

70. Роль ультразвукового метода в ранней диагностике перинатальных ишемических инсультов. Возможности дуплексного сканирования при определении пострадавшего сосудистого региона / Ю. К. Быкова, Л. В. Ушакова, Е. А. Филиппова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 1 (27). – С. 72-82.

71. Сафина, А.И. Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно / А.И. Сафина, Г.А. Абдуллина, М.А. Даминава // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 166-173.

72. Сахарова, Е.С. Недоношенность, как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 3. Система последующего наблюдения за недоношенными детьми / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 43-48.

73. Сахарова, Е.С. Система абилитации детей, рожденных недоношенными, в том числе с низкой и экстремально низкой массой тела: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.08 / Сахарова Елена Станиславовна; [Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова]. – Москва, 2018. – 274 с.

74. Сахарова, Е.С. Хронометраж и структура амбулаторного введения детей, родившихся недоношенными, в постнеонатальном периоде. Опыт работы Центра коррекции развития недоношенных детей НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 3. – С. 64-71.

75. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.В. Давыдовой. – М.: ПедиатрЪ, 2013. – 176 с.

76. Сокол, Е.Б. Патология нервной системы у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде / Е.Б. Сокол, А.Ф. Неретина // Докторр.ру. – 2010. – № 4 (55). – С. 28-30.

77. Структурные изменения головного мозга при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных разного гестационного возраста / Ю.К. Быкова, Е.А. Филиппова, К.В. Ватолин [и др.] // Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований. Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 3. – С. 28-38.

78. Таточенко, В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей / В.К. Таточенко // Педиатрическая фармакология – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 30–36.

79. Трудности наблюдения недоношенных в учреждениях амбулаторного звена (третьего этапа выхаживания) / И.В. Колтунцева, Л.В. Сахно, С.В. Баирова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 6. – С. 108-114.

80. Трудные вопросы энтерального вскармливания недоношенных / И.И. Рюмина, М.В. Нароган, Е.В. Грошева [и др.] // Доктор.ру. – 2014. – № 3 (91). – С. 12-17.

81. Углева, Т.Н. Функция почек у новорожденных детей / Т.Н. Углева, Л.А. Алексеенко // Евразийский союз ученых (ЕСУ). – 2020. – № 7 (76). – С. 54-59.
82. Ультразвуковая диагностика легких у недоношенных новорожденных / С.В. Нефедов, Т.М. Черняева, С.М. Торчило [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 61-66.
83. Универсальный аудиологический скрининг новорожденных и детей первого года жизни: Методические рекомендации. – Москва, 2012. – 25 с.
84. Флоринская, Е.Б. Вакцинация недоношенных детей / Е.Б. Флоринская, Е.С. Кешишян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 6. – С. 6-16.
85. Формирование системы динамического наблюдения за детьми, рожденными раньше срока, как важная стратегия по снижению инвалидности и улучшения качества их жизни / Е.С. Кешишян, И.А. Беляева, А.С. Петрова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т 102, № 1. – С. 12-17.
86. Чугунова, Л.А. Эхографические особенности анатомии головного мозга глубоко недоношенных новорожденных / Л.А. Чугунова, М.В. Нароган, С.М. // Воеводин Акушерство и гинекология. – 2015. – № 7. – С. 15-20.
87. Шабалов, Н.П. Физиологические аспекты и стандарты выхаживания недоношенных детей. Части I и II. Учебно-методическое пособие / Н.П. Шабалов. – СПб., 2005. – 95 с.
88. Шавалиев, Р.Ф. Мультидисциплинарная этапная реабилитация новорожденных детей с перинатальной патологией в условиях детской многопрофильной больницы / Р.Ф. Шавалиев, Г.Р. Клетенкова, Д.Д. Гайнетдинова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 90-94.
89. Эндохирургическое лечение недоношенных детей с паховыми грыжами / Ю.А. Козлов, П.А. Краснов, П.Ж. Барадиева [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2019. Т. 9, № 2. – С. 20-28.
90. Юсупова, Э.Ф. Перивентрикулярная лейкомаляция: этиология, патогенез, клиника, исходы / Э.Ф. Юсупова, Д.Д. Гайнетдинова // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 4 (9). – С. 68-73.

91. Яковлева, Т.В. Актуальные вопросы профилактики детской инвалидности / Т.В. Яковлева, Р.Н. Терлецкая, Д.И. Зелинская // Российский педиатрический журнал. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 290-296.

92. A randomised multicentre study on human milk versus formula and later development in preterm infants / A. Lucas, R. Morley, T.J. Cole [et al.] // Arch. Dis. Child. – 1994. – Vol. 70. – P. 141-146.

93. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm kidney / M.R. Sutherland, L. Gubhaju, L. Moore [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2011. – Vol. 22. – P. 1365-1374.

94. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants / R. Koralkar, N. Ambalavanan, E.B. Levitan [et al.] // Pediatr Res. – 2011. – Vol. 69. – P. 354-358.

95. Ahmed, N. Eye Conditions in Infants and Children: Amblyopia and Strabismus / N. Ahmed, J. Fashner // FP Essent. – 2019. – Vol. 484. – P. 18-22.

96. Als, H. A synactive model of neonatal behavioral organization: Framework for the assessment of neurobehavioral development in the premature infant and for support of infants and parents in the neonatal intensive care environment / H. Als // Physical & Occupational Therapy in Pediatrics. – 1986. – Vol. 6 (3-4). – P. 3-53.

97. Alterations in inter-alpha inhibitor protein expression after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats / C. Disdier, J. Zhang, Y. Fukunaga [et al.] // Int J Dev Neurosci. – 2018. – Vol. 65. – P. 54-60.

98. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants / M. Poryo, J.C. Boeckh, L. Gortner [et al.] // Early Hum Dev. – 2018. – Vol. 116. – P. 1-8.

99. Antibiotic and renal branching morphogenesis: comparison of toxicities / R.R.G. Bueters, L.J.A. Kusters, A. Klaasen [et al.] // Pediatr Res. – 2014. – Vol. 76. – P. 508-514.

100. Arai, H. Cerebral Palsy / H. Arai // Brain Nerve. – 2022. – Vol. 74 (6). – P. 771-776.

101. Askenazi, D.J. Are we ready for the clinical use of novel acute kidney injury biomarkers? / D.J. Askenazi // *Pediatr Nephrol.* – 2012. – Vol. 27. – P. 1423-1425.
102. Assessment of myocardial function in preterm infants with patent ductus arteriosus using tissue Doppler imaging / R. Parikh, R.J. Negrine, A. Chikermane [et al.] // *Cardiol Young.* – 2015. – Vol. 25 (1). – P. 70-75.
103. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis / R.F. Goldstein, S.K. Abell, S. Ranasinha [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317 (21). – P. 2207-2225.
104. Asthma and allergies in offspring conceived by ART: a systematic review and meta-analysis / L.A. Wijs, M.R. Fusco, D.A. Doherty [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2021. – Vol. 28 (1). – P. 132-148.
105. Asthma in children in relation to pre-term birth and fetal growth restriction / G. Koshy, K.A. Akrouf, Y. Kelly [et al.] // *Matern Child Health J.* – 2013. – Vol. 17 (6). – P. 1119-1129.
106. Asthma prevalence and risk factors in school children: The RESPIR longitudinal study / J. Alfonso, S. Pérez, R. Bou [et al.] // *Allergol Immunopathol (Madr).* – 2020. – Vol. 48 (3). – P. 223-231.
107. Avery, M.E. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease / M.E. Avery, J. Mead // *AMA J Dis Child.* – 1959. – Vol. 97 (5). – P. 517-523.
108. Back, S.A. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms / S.A. Back // *Acta Neuropathol.* – 2017. – Vol. 134 (3). – P. 331-349.
109. Baker, J.P. *The Machine in the Nursery* / J.P. Baker. – Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1996.
110. Ballabh, P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage / P. Ballabh // *Clin Perinatol.* – 2014. – Vol. 41 (1). – P. 47-67.
111. Bancalari, E. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description / E. Bancalari, D. Jain // *Neonatology.* – 2019. – Vol. 115 (4). – P. 384-391.

112. Bancalari, E. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in North America / E. Bancalari, D. Wilson-Costello, S.C. Iben // *Early Hum Dev.* – 2005. – Vol. 81 (2). – P. 171-179.

113. Banker, B.Q. Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy / B.Q. Banker, J.C. Larroche // *Arch Neurol.* – 1962. – Vol. 7. – P. 386-410.

114. Barriers and facilitators to physical activity participation for children with physical disability: comparing and contrasting the views of children, young people, and their clinicians / A. Wright, R. Roberts, G. Bowman [et al.] // *Disabil Rehabil.* – 2019. – Vol. 41 (13). – P. 1499-1507.

115. Behavioral and socioemotional competence problems of extremely low birth weight children / M. Peralta-Carcelen, K. Bailey, R. Rector [et al.] // *Journal of Perinatology.* – 2013. – Vol. 33. – P. 887-892.

116. Bellù, R. Breastfeeding promotion: evidence and problems / R. Bellù, M. Condò // *Pediatr Med Chir.* – 2017. – Vol. 39 (2). – P. 156.

117. Benders, M.J. Relationship Between Early Functional and Structural Brain Developments and Brain Injury in Preterm Infants / M.J. Benders, M.L. Tataranno // *Cerebellum.* – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 556-568.

118. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis / D. Van der Linde, E.E.M. Konings, M.A. Slager [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2011. – Vol. 58 (21). – P. 2241-2247.

119. Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm birth matters / C.P. Howson, M.V. Kinney, L. McDougall [et al.] // *Reprod Health.* – 2013. – Vol. 10 (Suppl 1). – P. S1.

120. Born too soon: the global action report on preterm birth [Электронный ресурс] // WHO. – 2012. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241503433>.

121. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm / A. Lucas, R. Morley, T.J. Cole [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol. 339. – P. 261-264.

122. Bridges, J.P. Use of transgenic mice to study lung morphogenesis and function / J.P. Bridges, T.E. Weaver // *ILAR J.* – 2006. – Vol. 47 (1). – P. 22-31.
123. Budin, P. *The Nursling: The Feeding and Hygiene of Premature and Full-Term Infants* / P. Budin. – London: Caxton Publishing Company, 1907.
124. Cardiovascular support in preterm infants / J.R. Evans, B. Lou Short, K. Van Meurs [et al.] // *Clin Ther.* – 2006. – Vol. 28 (9). – P. 1366-1384.
125. Carmody, J.B. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease / J.B. Carmody, J.R. Charlton // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131. – P. 1168-1179.
126. Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011 / R.M. Patel, S. Kandefer, M.C. Walsh [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2015. – Vol. 372. – P. 331-340.
127. Century of Germinal Matrix Intraventricular Hemorrhage in Autopsied Premature Infants: A Historical Account / M.M. Hefti, F.L. Trachtenberg, R.L. Haynes [et al.] // *Pediatr Dev Pathol.* – 2016. – Vol. 19 (2). – P. 108-114.
128. Cerebral Palsy in Extremely Preterm Infants / M. Hafström, K. Källén, F. Serenius [et al.] // *Pediatrics.* – 2018. – Vol. 141 (1). – P. e20171433.
129. Chandrasekharan, P. Oxygen therapy in preterm infants with pulmonary hypertension / P. Chandrasekharan, S. Lakshminrusimha // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 25 (2). – P. 101070.
130. Christian, V.J. Nutrition Management of Necrotizing Enterocolitis / V.J. Christian, E. Polzin, S. Welak // *Nutr Clin Pract.* – 2018. – Vol. 33 (4). – P. 476-482.
131. Chung, S. Febrile seizures Korean / S. Chung // *J Pediatr.* – 2014. – Vol. 57 (9). – P. 384-395.
132. Ciuffini, F. How best to capture the respiratory consequences of prematurity? / F. Ciuffini, C.F. Robertson, D.G. Tingay // *Eur Respir Rev.* – 2018. – Vol. 27. – P. 170108.
133. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis / J. Allotey, E. Stallings, M. Bonet [et al.] // *BMJ.* – 2020. – Vol. 370. – P. m3320.

134. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International supplements [Электронный ресурс] // KDIGO. – 2012. – Vol. 2 (1). – Режим доступа: <http://www.kidney-international.org>

135. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas / D.P. Krowchuk, I.J. Frieden, A.J. Mancini [et al.] // Pediatrics. – 2019. – Vol. 143 (1). – P. e20183475.

136. Cognitive and motor function of neurologically impaired extremely low birth weight children / J. Bernardo, H. Friedman, N. Minich [et al.] // Paediatr Child Health. – 2015. – Vol. 20 (6). – P. e33-37.

137. Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression / E.S. Twilhaar, R.M. Wade, J.F. de Kieviet [et al.] // JAMA Pediatr. – 2018. – Vol. 172 (4). – P. 361-367.

138. Comparison of Spastic Diplegia in Term and Preterm-Born Children / P. Jauhari, P. Singhi, N. Sankhyan [et al.] // J Child Neurol. – 2018. – Vol. 33 (5). – P. 333-339.

139. Cone, T.E. Jr. History of the Care and Feeding of the Premature Infant / T.E. Cone Jr. – Boston: Little, Brown and Company, 1985.

140. Congenital malformations of the gastrointestinal tract in neonates at Aristide le Dantec university hospital in Dakar: Concerning 126 cases / S. Camara, M. Fall, P.A. Mbaye [et al.] // Afr J Paediatr Surg. – 2022. – Vol. 19 (3). – P. 133-136.

141. Cooke, R.W. Are there critical periods for brain growth in children born preterm? / R.W. Cooke // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2006. – Vol. 91 (1). – P. F17-20.

142. Cooke, R.W. Health, lifestyle, and quality of life for young adults born very preterm / R.W. Cooke // Arch Dis Child. – 2004. – Vol. 89 (3). – P. 201-206.

143. COVID-19 in 28-Week Triplets Caused by Intrauterine Transmission of SARS-CoV-2 – Case Report Front / S.C. Disse, T. Manuylova, K. Adam // Frontiers in pediatrics. – 2021. – Vol. 9. – P. 1548.



144. COVID-19 in a 26-week preterm neonate / F. Piersigilli, K. Carkeek, C. Hocq [et al.] // *Lancet Child Adolesc Health*. – 2020. – Vol. 4. – P. 476-478.
145. COVID-19 in a premature infant / C.E. David, L. Chin, P.P.L. Choo [et al.] // *BMJ Case Rep*. – 2021. – Vol. 14 (5). – P. e243783.
146. Crawford, C.L. Can periventricular leucomalacia cause spastic diplegia in premature infants? / C.L. Crawford // *Eur J Pediatr*. – 2005. – Vol. 164 (2). – P. 121.
147. Crump, C. An overview of adult health outcomes after preterm birth / C. Crump // *Early Human Development*. – 2020. – Vol. 150. – P. 105-187.
148. Determinants of developmental outcomes in a very preterm Canadian cohort / A. Synnes, T.M. Luu, D. Moddemann [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* – 2017. – Vol. 102. – P. F235.
149. Development of emotional and behavioral regulation in children born extremely preterm and very preterm: biological and social influences / C.A. Clark, L.J. Woodward, L.J. Horwood [et al.] // *Child Dev*. – 2008. – Vol. 79 (5). – P. 1444-1462.
150. Developmental features of the brain in preterm and fullterm infants on MR imaging / Y. Konishi, K. Hayakawa, M. Kuriyama [et al.] // *Early Hum Dev*. – 1993. – Vol. 34 (1-2). – P. 155-162.
151. Developmental Progress Clinic [Электронный ресурс] // Emory University School of Medicine. – Режим доступа: <https://med.emory.edu/departments/pediatrics/divisions/neonatology/dpc/index.html>
152. Differences in human milk peptide release along the gastrointestinal tract between preterm and term infants / R.L. Beverly, R.K. Huston, A.M. Markell [et al.] // *Clin Nutr*. – 2021. – Vol. 40 (3). – P. 1214-1223.
153. Discordance in neonatal risk factors and early childhood outcomes of very low birth weight (<1.5 kg) twins / K.J. Steingass, H.G. Taylor, D. Wilson-Costello [et al.] // *J Perinatol*. – 2013. – Vol. 33 (5). – P. 388-393.
154. Do premature and postterm birth increase the risk of epilepsy? An updated meta-analysis / W. Li, A. Peng, S. Deng [et al.] // *Epilepsy Behav*. – 2019. – Vol. 97. – P. 83-91.

155. Drillien, C.M. Prematurity in Edinburgh / C.M. Drillien, C.M. Rillien, F. Richmond // *Arch Dis Child*. – 1956. – Vol. 31 (159). – P. 390-394.

156. Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease / A. Cuna, M.J. Morowitz, I. Ahmed [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2021. – Vol. 320 (4). – P. G411-G419.

157. Early combined rehabilitation intervention to improve the short-term prognosis of premature infants / Y. Liu, Z.F. Li, Y.H. Zhong [et al.] // *BMC Pediatr*. – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 269.

158. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants / A. Spittle, J. Orton, P.J. Anderson [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. – Vol. 2015 (11). – P. CD005495.

159. Early Diagnosis and Treatment of Cerebral Palsy in Children with a History of Preterm Birth / A.J. Spittle, C. Morgan, J.E. Olsen [et al.] // *Clin Perinatol*. – 2018. – Vol. 45 (3). – P. 409-420.

160. Early diet in preterm babies and developmental status in 18 months / A. Lucas, R. Morley, T.J. Cole [et al.] // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335. – P. 1477-1481.

161. Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants / S. Mitra, A. Scrivens, A.M. von Kursell [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2020. – Vol. 12 (12). – P. CD013278.

162. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease / V.A. Luyckx, J.F. Bertram, B.M. Brenner [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – P. 273-283.

163. Eichenwald, E.C. Apnea of Prematurity / E.C. Eichenwald // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 137 (1).

164. Epilepsy occurrence after neonatal morbidities in very preterm infants / Y.F. Tu, S.T. Wang, H.I. Shih [et al.] // *Epilepsia*. – 2019. – Vol. 60 (10). – P. 2086-2094.

165. Erickson, G. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown / G. Erickson, N.R. Dobson, C.E. Hunt // *J Perinatol*. – 2021. – Vol. 41 (9). – P. 2111-2123.

166. Ethel, C.D. The Care of the Premature Infant / C.D. Ethel, J.M. Bierman // *Journal of the American Journal of Medicine*. – 1940. – Vol. 115. – P. 658-662.
167. Evaluating retinopathy of prematurity screening guidelines for 24- to 27-week gestational age infants / K.A. Kennedy, L.A. Wrage, R.D. Higgins [et al.] // *J Perinatol*. – 2014. – Vol. 34 (4). – P. 311-318.
168. Evaluation of recombinant human SP-D in the rat premature lung model / R. Arroyo, S.N. Grant, K.R. Gouwens [et al.] // *Ann Anat*. – 2021. – Vol. 235. – P. 151670.
169. Exploration post-natale et devenir des pyélectasies foetales isolées / P. Masson, G. De Luca, N. Tapia [et al.] // *Arch Pediatr*. – 2009. – Vol. 16 (8). – P. 1103-1110.
170. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants / M.C. Collado, M. Cernada, J. Neu [et al.] // *Pediatr Res*. – 2015. – Vol. 77 (6). – P. 726-731.
171. Factors that influence refractive changes in the first year of myopia development in premature infants / J. Mao, J. Lao, C. Liu [et al.] // *J Ophthalmol*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 7683749.
172. Feeding interval and postprandial intestinal blood flow in premature infants / K. Maruyama, T. Fujiu, T. Inoue [et al.] // *Pediatr Int*. – 2013. – Vol. 55 (4). – P. 472-476.
173. Focus on Early COPD: Definition and Early Lung Development / W. Yang, F. Li, C. Li [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2021. – Vol. 16. – P. 3217-3228.
174. Follow-up and continuing care [Электронный ресурс] // European Foundation for the Care of Newborn Infants. – Режим доступа: <https://newborn-health-standards.org/standards/standards-english/follow-up-continuing-care/>
175. Follow-up after very preterm birth in Europe / A.V. Seppänen, E.S. Draper, S. Petrou [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2022. – Vol. 107 (1). – P. 113-114.

176. Frey, H.A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth / H.A. Frey, M.A. Klebanoff // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 21 (2). – P. 68-73.

177. Functional and structural correlates of the preterm infant's brain: relating developmental changes of auditory evoked responses to structural maturation / F. Daneshvarfard, H. Abrishami Moghaddam, G. Kongolo [et al.] // *Brain Struct Funct.* – 2020. – Vol. 225 (7). – P. 2165-2176.

178. Functional brain connectivity in ex utero premature infants compared to in utero fetuses / J. De Asis-Cruz, K. Kapse, S.K. Basu [et al.] // *Neuroimage.* – 2020. – Vol. 219. – P. 117043.

179. Gardella, E. Phenotypic and genetic spectrum of SCN8A-related disorders, treatment options, and outcomes / E. Gardella, R.S. Møller // *Epilepsia.* – 2019. – Vol. 60 (Suppl. 3). – P. S77-S85.

180. GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / E. Beghi, G. Giussani, E. Nichols [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol. 18 (4). – P. 357-375.

181. Giussani, D.A. Breath of life: heart disease link to developmental hypoxia / D.A. Giussani // *Circulation.* – 2021. – Vol. 144 (17). – P. 1429-1443.

182. Global, regional and national levels and trends of preterm birth rates for 1990 to 2014: protocol for development of World Health Organization estimates / J.P. Vogel, S. Chawanpaiboon, K. Watananirun [et al.] // *Reproductive health.* – 2016. – Vol. 13 (1). – P. 1-9.

183. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis / S. Chawanpaiboon, J.P. Vogel, A.B. Moller [et al.] // *Lancet Glob Health.* – 2019. – Vol. 7 (1). – P. e37-e46.

184. Glomerular number and size in autopsy kidneys: The relationship to birth weight / M. Hughson, A.B. Farris, R. Douglas-Denton [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P. 2113-2122.

185. Gold, D.R. Population disparities in asthma / D.R. Gold, R. Wright // *Annu Rev Public Health.* – 2005. – Vol. 26. – P. 89-113.

186. Good, W.V. Retinopathy of Prematurity Incidence in Children / W.V. Good // *Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 127 (4S). – P. S82-S83.
187. Grulee, C.G. Growth and biochemical response of preterm infants fed human milk or modified infant formula. *Infant Feeding* / C.G. Grulee. – Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1912. – 233 p.
188. Hall, E.J. Lessons we have learned from our children: cancer risks from diagnostic radiology / E.J. Hall // *Pediatr Radiol*. – 2002. – Vol. 32. – P. 700-706.
189. Hartnett, M.E. Retinopathy of Prematurity: Evolving Treatment with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor / M.E. Hartnett // *Am J Ophthalmol*. – 2020. – Vol. 218. – P. 208-213.
190. Hascoët, J.M. Microbiota and Human Milk Oligosaccharides in Premature Infants / J.M. Hascoët, Y. Chen // *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. – 2021. – Vol. 96. – P. 160-165.
191. Hess, J.H. *Premature and Congenitally Diseased Infants* / J.H. Hess. – Philadelphia: Lea and Febiger, 1922.
192. Hess, J.H. *The Premature Infant: Medical and Nursing Care* / J.H. Hess, E.C. Lundeen. – 2nd ed. – Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1949.
193. Hislop, A.A. Airway size and structure in the normal fetal and infant lung and the effect of premature delivery and artificial ventilation / A.A. Hislop, S.G. Haworth // *Am Rev Respir Dis*. – 1989. – Vol. 140 (6). – P. 1717-1726.
194. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants / M.M. Rodriguez, A.H. Gomez, C.L. Abitol [et al.] // *Pediatr Dev Pathol*. – 2004. – Vol. 7. – P. 17-25.
195. Hoste, E. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria / E. Hoste, J. Kellum // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2006. – Vol. 2. – P. 531-537.
196. Human nephron number, hypertension, and renal pathology / G. Kanzaki, N. Tsuboi, A. Shimizu [et al.] // *Anat Rec (Hoboken)*. – 2020. – Vol. 303 (10). – P. 2537-2543.

197. Human nephron number: implications for health and disease / J.F. Bertram, R.N. Douglas-Denton, B. Diouf [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 1529-1533.

198. Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis / J.W. Gotardo, N.F.V. Volkmer, G.P. Stangler [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14 (10). – P. e0223427.

199. Improvement in mortality of very low birthweight infants and the changing pattern of neonatal mortality: the 50-year experience of one perinatal centre / M.R. Battin, D.B. Knight, C.A. Kuschel [et al.] // *Journal of Paediatrics and Child Health.* – 2012. – Vol. 48. – P. 596-599.

200. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort / A.A. Schoemaker, A.B. Sprikkelman, K.E. Grimshaw [et al.] // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70 (8). – P. 963-972.

201. Incidence of acute kidney injury in the neonatal intensive care unit / D. Youssef, H. Abd-Elrahman, M.M. Shehab [et al.] // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2015. – Vol. 26. – P. 67-72.

202. Internalizing behaviours in school-age children born very preterm are predicted by neonatal pain and morphine exposure / M. Ranger, A.R. Synnes, J. Vinall [et al.] // *European Journal of Pain.* – 2014. – Vol. 18 (6). – P. 844-852.

203. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) [Электронный ресурс] // WHO. – Режим доступа: <https://www.who.int/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health#:~:text=The%20International%20Classification%20of%20Functioning%2C%20Disability%20and%20Health%2C,ICF%20also%20includes%20a%20list%20of%20environmental%20factors>

204. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: A Historical Review / J. Deger, E.A. Goethe, M.A. LoPresti [et al.] // *World Neurosurg.* – 2021. – Vol. 153. – P. 21-25.

205. Ishiguro, A. Perfusion monitoring and intraventricular hemorrhage in preterm infants / A. Ishiguro // *Pediatr Int.* – 2017. – Vol. 59 (7). – P. 759-763.
206. Issues of vaccination in premature infants: an overview / P. Manzoni, R. Calzedda, E. Altieri [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2015. – Vol. 41. – P. A20.
207. Keelan, J.A. Intrauterine inflammatory activation, functional progesterone withdrawal, and the timing of term and preterm birth / J.A. Keelan // *J Reprod Immunol.* – 2018. – Vol. 125. – P. 89-99.
208. Laboratory criteria of perinatal damage of central nervous system at premature newborns / V.A. Petrashenko, A.M. Loboda, O.I. Smiyan [et al.] // *Wiad Lek.* – 2019. – Vol. 72 (8). – P. 1512-1516.
209. Langer, B. Prognostic criteria for fetal pyelectasis / B. Langer, U. Simeoni, G. Schlaeder // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1998 Jn. – Vol. 11 (1). – P. 82-83.
210. Lau, C. Development of Suck and Swallow Mechanisms in Infants / C. Lau // *Ann Nutr Metab.* – 2015. – Vol. 66 (Suppl 5). – P. 7-14.
211. Lentze, M. Congenital diseases of the gastrointestinal tract / M. Lentze // *Georgian Med News.* – 2014. – Vol. 230. – P. 46-53.
212. Little, W.J. On the Influence of Abnormal Parturition, Difficult Labours, Premature Birth, and Asphyxia Neonatorum, on the Mental and Physical Condition of the Child, Especially in Relation to Deformities / W.J. Little // *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007).* – 1966. – Vol. 46. – P. 7-22.
213. Ludwig, K. Congenital anomalies of the tubular gastrointestinal tract / K. Ludwig, D. De Bartolo, A. Salerno // *Pathologica.* – 2022. – Vol. 114 (1). – P. 40-54.
214. Mahurin-Smith, J. Children Born Prematurely May Demonstrate Catch-Up Growth in Pre-Adolescence / J. Mahurin-Smith, L.S. DeThorne, S.A. Petrill // *Lang Speech Hear Serv Sch.* – 2021. – Vol. 52 (2). – P. 675-685.
215. Malloy, K.W. Pulmonary hypertension in the child with bronchopulmonary dysplasia / K.W. Malloy, E.D. Austin // *Pediatr Pulmonol.* – 2021. – Vol. 56 (11). – P. 3546-3556.

216. Malusky, S. Neutral head positioning in premature infants for intraventricular hemorrhage prevention: an evidence-based review / S. Malusky, A. Donze // *Neonatal Netw.* – 2011. – Vol. 30 (6). – P. 381-396.

217. Mandell, E. Persistent pulmonary hypertension of the newborn / E. Mandell, J.P. Kinsella, S.H. Abman // *Pediatr Pulmonol.* – 2021. – Vol. 56 (3). – P. 661-669.

218. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: a case-control study / N. Li, L. Han, M. Peng [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71. – P. 2035-2041.

219. Matthews, T.J. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set / T.J. Matthews, M.F. MacDorman, M.E. Thoma // *Natl Vital Stat Rep.* – 2015. – Vol. 64 (9). – P. 1.

220. McGowan, E.C. Neurodevelopmental Follow-up of Preterm Infants: What Is New? / E.C. McGowan, B.R. Vohr // *Pediatr Clin North Am.* – 2019. – Vol. 66 (2). – P. 509-523.

221. McJunkin, K. Maternal effects of microRNAs in early embryogenesis / K. McJunkin // *RNA Biol.* – 2018. – Vol. 15 (2). – P. 165-169.

222. Meckel, R. Save the Babies: American Public Health Reform and the Prevention of Infant Mortality, 1850–1929 / R. Meckel. – Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1990.

223. Ment, L.R. Imaging biomarkers of outcome in the developing preterm brain / L.R. Ment, D. Hirtz, P.S. Hüppi // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8 (11). – P. 1042-1055.

224. Mild pyelectasis ascertained with prenatal ultrasonography is pediatrically significant / W.H. Persutte, M. Koyle, R.R. Lenke [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1997. – Vol. 10 (1). – P. 12-18.

225. Mislabelled cow's milk allergy in infants: a prospective cohort study / A. Lizur, M. Cohen, M.R. Goldberg [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2013. – Vol. 98 (6). – P. 408-412.



226. Most invasive species largely conserve their climatic niche / C. Li, C. Wolter, W. Xian [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2020. – Vol. 117(38). – P. 23643-23651.

227. Msall, M.E. The spectrum of behavioral outcomes after extreme prematurity: regulatory, attention, social, and adaptive dimensions / M.E. Msall, J.J Park // *Seminars in perinatology*. – 2008. – Vol. 32 (1). – P. 42-50.

228. Multidisciplinary guidelines for the care of late preterm infants / R.M. Phillips, M. Goldstein, K. Hougland [et al.] // *J Perinatol*. – 2013. – Vol. 33 (Suppl 2). – P. S5-22.

229. Multiomics Characterization of Preterm Birth in Low- and Middle-Income Countries / F. Jehan, S. Sazawal, A.H. Baqui [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Vol. 3 (12). – P. e2029655.

230. Murosko, D. Racial Segregation and Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants / D. Murosko, M. Passerella, S. Lorch // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145 (6). – P. e20191508.

231. Murphy, V.E. Asthma in pregnancy / V.E. Murphy, P.G. Gibson // *Clin Chest Med*. – 2011. – Vol. 32 (1). – P. 93-110.

232. Nasuf, A.W.A. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants / A.W.A Nasuf, S. Ojha, J. Dorling // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 9 (9). – P. CD011921.

233. National, Regional and Worldwide Estimates of Preterm Birth Rates in the Year 2010 with Time Trends Since 1990 for Selected Countries: A Systematic Analysis and Implications / H. Blencowe, S. Cousens, M.Z. Oestergaard [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 2162-2172.

234. National, Regional, and Worldwide Estimates of Stillbirth Rates in 2009 with Trends since 1995: A Systematic Analysis / S. Cousens, H. Blencowe, C. Stanton [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 1319-1330.

235. Nelson, W.E. Textbook of pediatrics / W.E. Nelson, V.C. Vaughan, R.J. McKay. – Philadelphia: W. B. Saunders; 1979.

236. Neonatal care bundles are associated with a reduction in the incidence of intraventricular haemorrhage in preterm infants: a multicentre cohort study / K. de Bijl-Marcus, A.J. Brouwer, L.S. de Vries, [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2020. – Vol. 105 (4). – P. 419-424.

237. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China / L. Zeng, S. Xia, W. Yuan [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2020. – Vol. 174. – P. 722-725.

238. Neonatal respiratory distress syndrome: chest X-ray or lung ultrasound? A systematic review / M. Hiles, A.-M. Culpan, C. Watts [et al.] // *Ultrasound.* – 2017. – Vol. 25 (2). – P. 80-91.

239. Nephron number and its determinants in early life: a primer / J.R. Charlton, C.H. Springsteen, J.B. Carmody [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 2299-2308.

240. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants / E.T. Rhone, J.B. Carmody, J.R. Swanson [et al.] // *J Matern Fetal Neonat Med.* – 2014. – Vol. 27. – P. 1485-1490.

241. Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation / S. Johnson, J. Fawke, E. Hennessy [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124. – P. e249.

242. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study / V. Pierrat, L. Marchand-Martin, C. Arnaud [et al.] // *BMJ.* – 2017. – Vol. 358. – P. j3448.

243. New Nutritional and Therapeutical Strategies of NEC / C. Teresa, D. Antonella, J. de Ville de Goyet [et al.] // *Curr Pediatr Rev.* – 2019. – Vol. 15 (2). – P. 92-105.

244. NICE guideline: developmental follow-up of children and young people born preterm / NICE. – London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017.

245. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants / L.L. Hammitt, R. Dagan, Y. Yuan [et al.] // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 386 (9). – P. 837-846.

246. Nolan, L.S. The Role of Human Milk Oligosaccharides and Probiotics on the Neonatal Microbiome and Risk of Necrotizing Enterocolitis: A Narrative Review / L.S. Nolan, J.M. Rimer, M. Good // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12 (10). – P. 3052.

247. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy / A. Nowak-Węgrzyn, Y. Katz, S.S. Mehr [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 135 (5). – P. 1114-1124.

248. Noninvasive respiratory support via nasal cannula in premature infants: Is it really safe? / M. Büyüktiryaki, N. Okur, G. Kadioğlu-Şimşek [et al.] // *Turk J Pediatr.* – 2019. – Vol. 61 (2). – P. 307-310.

249. Normal development of the lung and premature birth / L.J. Smith, K.O. McKay, P.P. van Asperen [et al.] // *Paediatr Respir Rev.* – 2010. – Vol. 11 (3). – P. 135-142.

250. Normal variant residual germinal matrix in extremely premature infants: radiographic features and imaging pitfalls / S. Indrakanti, W. Chavez, I. Castro-Aragon [et al.] // *J Ultrasound.* – 2022. – Vol. 25 (3). – P. 493-505.

251. Normative Values of Aortic Arch Structures in Premature Infants / E.J. Dijkema, M.C. Molenschot, J.M. Breur [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2017. – Vol. 30 (3). – P. 227-232.

252. Novak, C.M. Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes / C.M. Novak, M. Ozen, I. Burd // *Clin Perinatol.* – 2018. – Vol. 45 (2). – P. 357-375.

253. Offen, K. Depopulation, Nationalism, and Feminism in Fin-de-Siecle France / K. Offen // *American Historical Review.* – 1984. – Vol. 89. – P. 648-676.

254. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis / D. Di Mascio, A. Khalil, G. Saccone [et al.] // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2020. – Vol. 2 (2). – P. 100107.

255. Outcome of late preterm newborns in Upper Egypt / A. Algameel, M. Elhawary, S. Amin [et al.] // Egypt Pediatric Association Gaz. – 2020. – Vol. 68 (1). – P. 11.

256. Papageorgiou, A. Management and outcome of extremely low birth weight infants / A. Papageorgiou, E. Pelausa // Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM). – 2014. – Vol. 3 (2). – C. e030209-e030209.

257. Parental mental health and early social-emotional development of children born / K. Treyvaud, V.A. Anderson, K.J. Lee [et al.] // J Pediatr Psychol. – 2010. – Vol. 35 (7). – P. 768-777.

258. Park, J. Sleep Promotion for Preterm Infants in the NICU / J. Park // Nurs Womens Health. – 2020. – Vol. 24 (1). – P. 24-35.

259. Patel, A.L. Human milk and necrotizing enterocolitis / A.L. Patel, J.H. Kim // Semin Pediatr Surg. – 2018. – Vol. 27 (1). – P. 34-38.

260. Patent ductus arteriosus hemodynamics in very premature infants treated with poractant alfa or beractant for respiratory distress syndrome / A. Fujii, R. Allen, G. Doros [et al.] // J Perinatol. – 2010. – Vol. 30 (10). – P. 671-676.

261. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria / F.B. Plotz, A.B. Bouma, J.A. van Wijk [et al.] // Intensive Care Med. – 2008. – Vol. 34 (9). – P. 1713-1717.

262. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: Management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants / C.A. Mazzola, A.F. Choudhri, K.I. Auguste [et al.] // J Neurosurg Pediatr. – 2014. – Vol. 14 (Suppl. 1). – P. 8-23.

263. Perinatal brain damage: The term infant / H. Hagberg, A. David Edwards, F. Groenendaal [et al.] // Neurobiol Dis. – 2016. – Vol. 92 (Pt A). – P. 102-112.

264. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants / Y. Vandenplas, P. Gutierrez-Castrellon, C. Velasco-Benitez [et al.] // Nutrition. – 2013. – Vol. 29. – P. 184-194.

265. Predicting Treatment Outcome in PTSD: A Longitudinal Functional MRI Study on Trauma-Unrelated Emotional Processing / S. Van Rooij, M. Kennis, M. Vink [et al.] // *Neuropsychopharmacol.* – 2016. – Vol. 41. – P. 1156-1165.

266. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort / G. Beaino, B. Khoshnood, M. Kaminski [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2011. – Vol. 100. – P. 370.

267. Preterm birth [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2015 – Режим доступа: <http://www.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>

268. Preterm birth and maternal responsiveness during childhood are associated with brain morphology in adolescence / R.E. Frye, B. Malmberg, P. Swank [et al.] // *J Int Neuropsychol Soc.* – 2010. – Vol. 16 (5). – P. 784-794.

269. Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2) / E. Lorthe, H. Torchin, P. Delorme [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 219 (3). – P. 298.e1-298.e14.

270. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification / T. Agut, A. Alarcon, F. Cabañas [et al.] // *Pediatr Res.* – 2020. – Vol. 87 (Suppl. 1). – P. 37-49.

271. Prevalence of and Risk Factors for Childhood Asthma, Rhinitis, and Eczema in Hong Kong: Proposal for a Cross-Sectional Survey / S.L. Lee, Y.L. Lau, H.S. Wong [et al.] // *JMIR Res Protoc.* – 2017. – Vol. 6. – P. 106.

272. Prevalence of the Infantile Strabismus Complex in Premature Children with and Without Periventricular Leukomalacia / S. Khanna, A. Sharma, F. Ghasia [et al.] // *Am J Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 240. – P. 342-351.

273. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age  $\leq$  32 weeks / F. Gallini, L. Maggio, C. Romagnoli [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 119-124.

274. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia / G. Hansmann, H. Sallmon, C.C. Roehr [et al.] // *Pediatr Res.* – 2021. – Vol. 89 (3). – P. 446-455.

275. Pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a call to standardize echocardiographic screening and follow-up policy / S. Arjaans, E.A.H. Zwart, M. Roofthoof [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2021. – Vol. 180 (6). – P. 1855-1865.

276. Pure Insular Cortex Infarct in Sepsis-Induced Hypoxic Ischemic Encephalopathy / A. Ahmed, E.J. Basile, M. Ahmad [et al.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13 (12). – P. e20634.

277. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants / A. Lucas, M.S. Fewtrell, R. Morley [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1996. – Vol. 64. – P. 142-151.

278. Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis / D. Franklin, F.E. Babl, L.J. Schlapbach [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378 (12). – P. 1121-1131.

279. Ream, M.A. Neurologic Consequences of Preterm Birth / M.A. Ream, L. Lehwald // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2018. – Vol. 18 (8). – P. 48.

280. Referral of very low birth weight infants to high-risk follow-up at neonatal intensive care unit discharge varies widely across California / S.R. Hintz, J.B. Gould, M.V. Bennett [et al.] // *J Pediatr.* – 2015. – Vol. 166. – P. 289-295.

281. Renal pyelectasis in fetuses and neonates: diagnostic value of renal pelvis diameter in pre-and postnatal sonographic screening / P.A. Dremsek, K. Gindl, P. Voitl [et al.] // *American journal of roentgenology.* – 1997. – Vol. 168 (4). – P. 1017-1019.

282. Rétinopathie du prématuré: de la prévention au traitement / A. Daruich, D. Bremond-Gignac, F. Behar-Cohen [et al.] // *Med Sci (Paris).* – 2020. – Vol. 36 (10). – P. 900-907.

283. Retinopathy of Prematurity: A Global Perspective and Recent Developments / K. Sabri, A.L. Ells, E.Y. Lee [et al.] // *Pediatrics.* – 2022. – Vol. 150 (3). – P. e2021053924.

284. Richardson, D. Premature ejaculation – does country of origin tell us anything about etiology? / D. Richardson, D. Goldmeier // *J Sex Med.* – 2005. – Vol. 2 (4). – P. 508-512.

285. Risk Assessment and Monitoring of Chronic Pulmonary Hypertension in Premature Infants / P.T. Levy, A. Jain, H. Nawaytou [et al.] // *J Pediatr.* – 2020. – Vol. 217. – P. 199-209.

286. Risk factors associated with acute kidney injury in extremely low birth weight (ELBW) infants / S. Viswanathan, B. Manyam, T. Azhibekov [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2012. – Vol. 27. – P. 303-311.

287. Roberts, K.B. The Diagnosis of UTI: Colony Count Criteria Revisited / K.B. Roberts, E.R. // *Pediatrics.* – 2018. – Vol. 141 (2). – P. e20173239.

288. Rogers, E.E. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants / E.E. Rogers, S.R. Hintz // *Semin Perinatol.* – 2016. – Vol. 40 (8). – P. 497-509.

289. Romero-Guzman, G.J. Prevalencia y factores de riesgo de leucomalacia periventricular en recién nacidos prematuros. Revision sistemática / G.J. Romero-Guzman, F. Lopez-Munoz // *Rev Neurol.* – 2017. – Vol. 65 (2). – P. 57-62.

290. Rosenblum, S. Renal development in the fetus and premature infant / S. Rosenblum, A. Pal, K. Reidy // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 22 (2). – P. 58-66.

291. Rubarth, L.B. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome / L.B. Rubarth, J. Quinn // *Neonatal Netw.* – 2015. – Vol. 34 (4). – P. 231-238.

292. Sánchez Luna, M. Human milk bank and personalized nutrition in the NICU: a narrative review / M. Sánchez Luna, S.C. Martin, C.S. Gómez-de-Organ // *Eur J Pediatr.* – 2021. – Vol. 180 (5). – P. 1327-1333.

293. Scharf, R.J. Developmental Milestones / R.J. Scharf, G.J. Scharf, A. Stroustrup // *Pediatr Rev.* – 2016. – Vol. 37 (1). – P. 25-37.

294. Schittny, J.C. Development of the lung / J.C. Schittny // *Cell Tissue Res.* – 2017. – Vol. 367 (3). – P. 427-444.

295. Serum creatinine in very-low-birth-weight infants from birth to 34-36 wk postmenstrual age / D.A. Bateman, W. Thomas, E. Parravicini [et al.] // *Pediatr Res.* – 2015. – Vol. 77. – P. 696-708.

296. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 serology levels in pregnant women and their neonates / J.M. Kubiak, E.A. Murphy, J. Yee [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 225 (73). – P. e1-e7.

297. Sharma, S. Inguinal hernia in premature infants / S. Sharma, J. Curry // *J Indian Assoc Pediatr Surg.* – 2015. – Vol. 20 (1). – P. 25-26.

298. Skovgaard, A.L. Cranial ultrasound findings in preterm infants predict the development of cerebral palsy / A.L. Skovgaard, G. Zachariassen // *Dan Med J.* – 2017. – Vol. 64 (2). – P. A5330.

299. Social-emotional delays at 2 years in extremely low gestational age survivors: correlates of impaired orientation/engagement and emotional regulation / L.A.C. Boyd, M.E. Msall, T.M. O'Shea [et al.] // *Early Human Development.* – 2013. – Vol. 89 (12). – P. 925-930.

300. Spastic diplegia in premature infants. Etiologic and diagnostic considerations / F.C. Bennett, L.S. Chandler, N.M. Robinson [et al.] // *Am J Dis Child.* – 1981. – Vol. 135 (8). – P. 732-737.

301. Stereotypic Immune System Development in Newborn Children / A. Olin, E. Henckel, Y. Chen [et al.] // *Cell.* – 2018. – Vol. 174 (5). – P. 1277-1292.

302. Sullivan, M.C. 17-year outcome of preterm infants with diverse neonatal morbidities: Part 1 – Impact on physical, neurological, and psychological health status / M.C. Sullivan, M.E. Msall, R.J. Miller // *Journal for specialists in pediatric nursing: JSPN.* – 2012. – Vol. 17 (3). – P. 226-241.

303. Survival and Impairment of Extremely Premature Infants: A Meta-analysis / H.T. Myrhaug, K.G. Brurberg, L. Hov [et al.] // *Pediatrics.* – 2019. – Vol. 143 (2). – P. e20180933.

304. Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy / J.J. Zhang, X.X. Ma, L. Hao [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 10 (11). – P. 1964-1978.

305. Taylor, H.G. Neurodevelopmental origins of social competence in very preterm children / H.G. Taylor // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 25 (3). – P. 101-108.



306. The Americans with Disabilities Act, Reasonable Accommodations, and Medical Education / D.L. Pavlik, B.Q. Melcher, D.M. Agnew [et al.] // *J Physician Assist Educ.* – 2019. – Vol. 30 (4). – P. 214-218.

307. The changing spectrum of hypertension in premature infants / K. Farnbach, S. Iragorri, A. Al-Uzri [et al.] // *J Perinatol.* – 2019. – Vol. 39 (11). – P. 1528-1534.

308. The development of cardiovascular and cerebral vascular control in preterm infants / K.L. Fyfe, S.R. Yiallourou, F.Y. Wong [et al.] // *Sleep Med Rev.* – 2014. – Vol. 18 (4). – P. 299-310.

309. The effects of premature infant oral motor intervention (PIOMI) on oral feeding of preterm infants: A randomized clinical trial / H. Ghomi, F. Yadegari, F. Soleimani [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2019. – Vol. 120. – P. 202-209.

310. The hidden consequence of intraventricular hemorrhage: persistent cerebral desaturation after IVH in preterm infants / Z.A. Vesoulis, H.V. Whitehead, S.M. Liao [et al.] // *Pediatr Res.* – 2021. – Vol. 89 (4). – P. 869-877.

311. The main etiologies and acute kidney injury in the newborns hospitalized in the neonatal intensive care unit / H.E. Momtaz, M.K. Sabzehei, B. Rasuli [et al.] // *J Clin Neonatol.* – 2014. – Vol. 3. – P. 99-102.

312. The Ontogeny of Cerebrovascular Pressure Autoregulation in Premature Infants / C.J. Rhee, C.D. Fraser, K. Kibler [et al.] // *Acta Neurochir Suppl.* – 2016. – Vol. 122. – P. 151-155.

313. The role of neuroimaging in predicting neurodevelopmental outcomes of preterm neonates / S.H. Kwon, L. Vasung, L.R. Ment [et al.] // *Clin Perinatol.* – 2014. – Vol. 41 (1). – P. 257-283.

314. The role of sexual dymorphism and the state of the arterial duct in the formation of oxidative stress diseases in preterm infants / T. Klymenko, Y. Sorokolat, O. Karapetyan [et al.] // *Georgian Med News.* – 2022. – Vol. 322. – P. 109-115.

315. Timing of Maternal Asthma Diagnosis in Relation to Adverse Perinatal Outcomes / C. Longo, A. Forget, M. Schnitzer [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – Vol. 8 (6). – P. 1938-1946.

316. Tiny Baby Fights to Live // *New York Times (NYT).* – 1932. – 8 December.

317. Underwood, M.A. Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis / M.A. Underwood // J Pediatr Surg. – 2019. – Vol. 54 (3). – P. 405-412.

318. Urine biomarkers predict acute kidney injury and mortality in very low birth weight infants / D.J. Askenazi, A. Montesanti, H.E. Hunley [et al.] // J Pediatr. – 2011. – Vol. 159. – P. 907-912.

319. Very preterm birth: maternal experiences of the neonatal intensive care environment / L. Woodward, S. Bora, E. Clark [et al.] // J Perinatol. – 2014. – Vol. 34. – P. 555-561.

320. Visuospatial working memory in very preterm and term born children – impact of age and performance / I. Mürner-Lavanchy, B.C. Ritter, M.M. Spencer-Smith [et al.] // Dev Cogn Neurosci. – 2014. – Vol. 9. – P. 106-116.

321. Walani, S.R. Global burden of preterm birth / S.R. Walani // Int J Gynaecol Obstet. – 2020. – Vol. 150 (1). – P. 31-33.

322. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2020. – Режим доступа: [https:// www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-genera...](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-genera...)

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

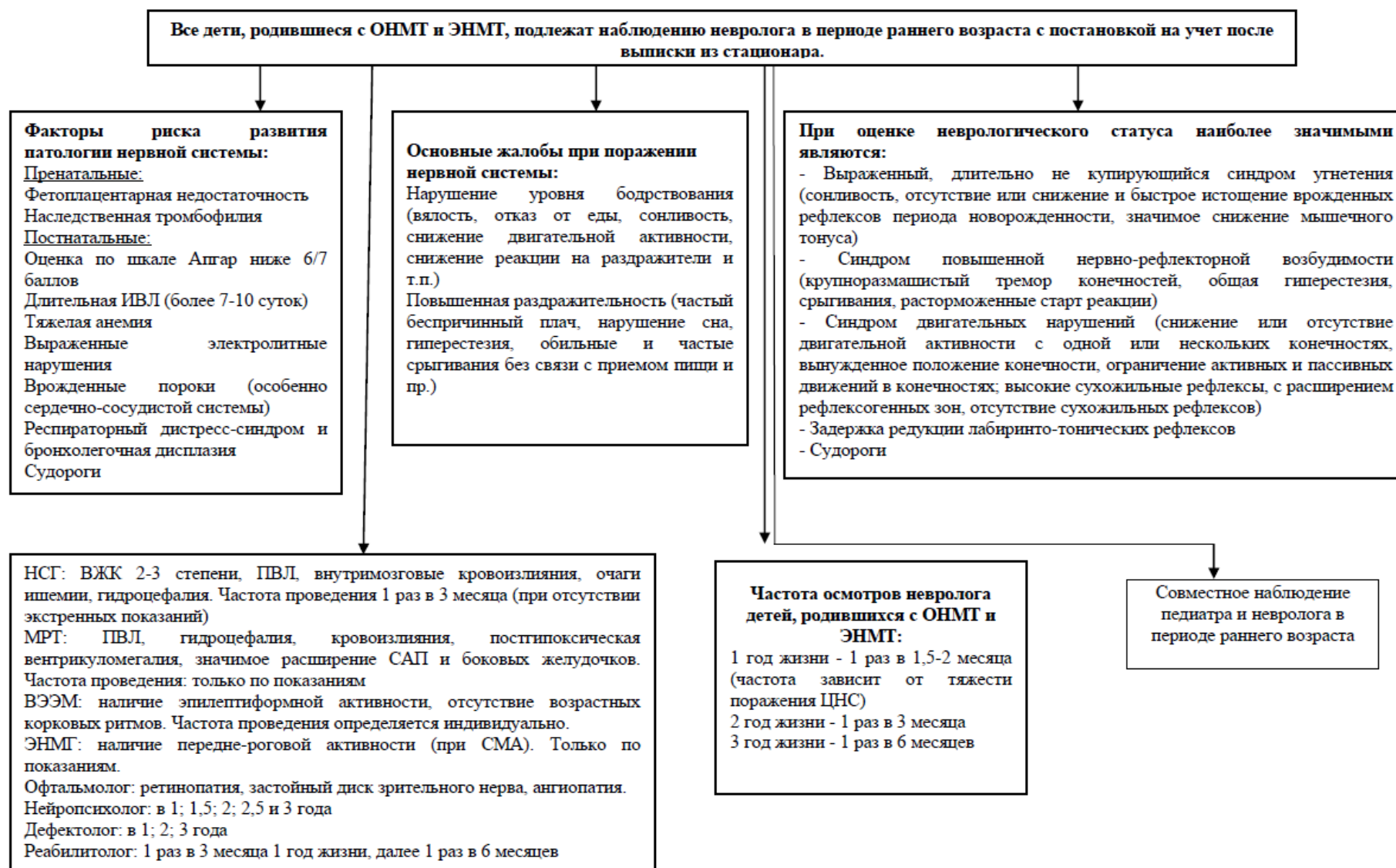
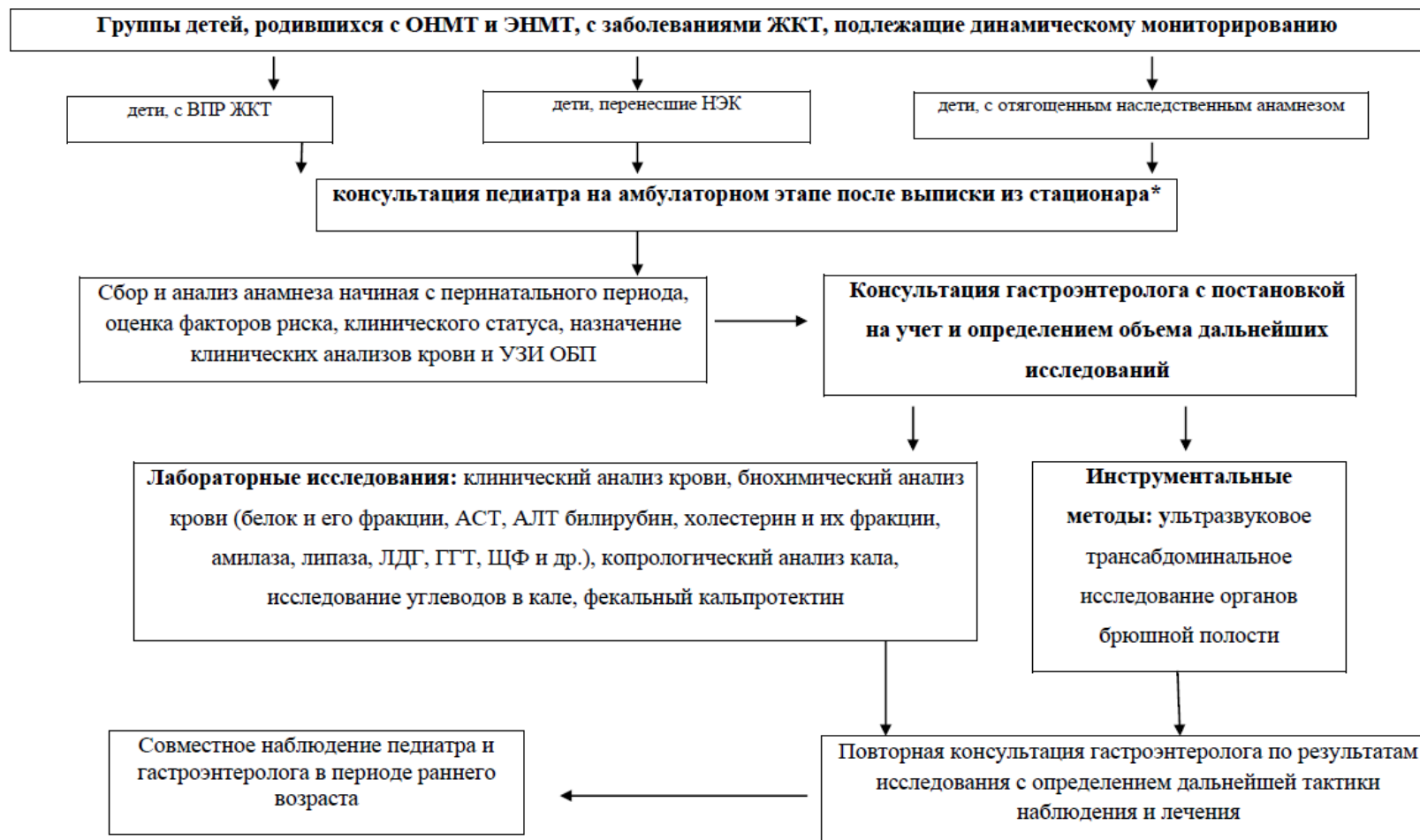


Рисунок А.1 – Алгоритм наблюдения при поражении нервной системы у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ

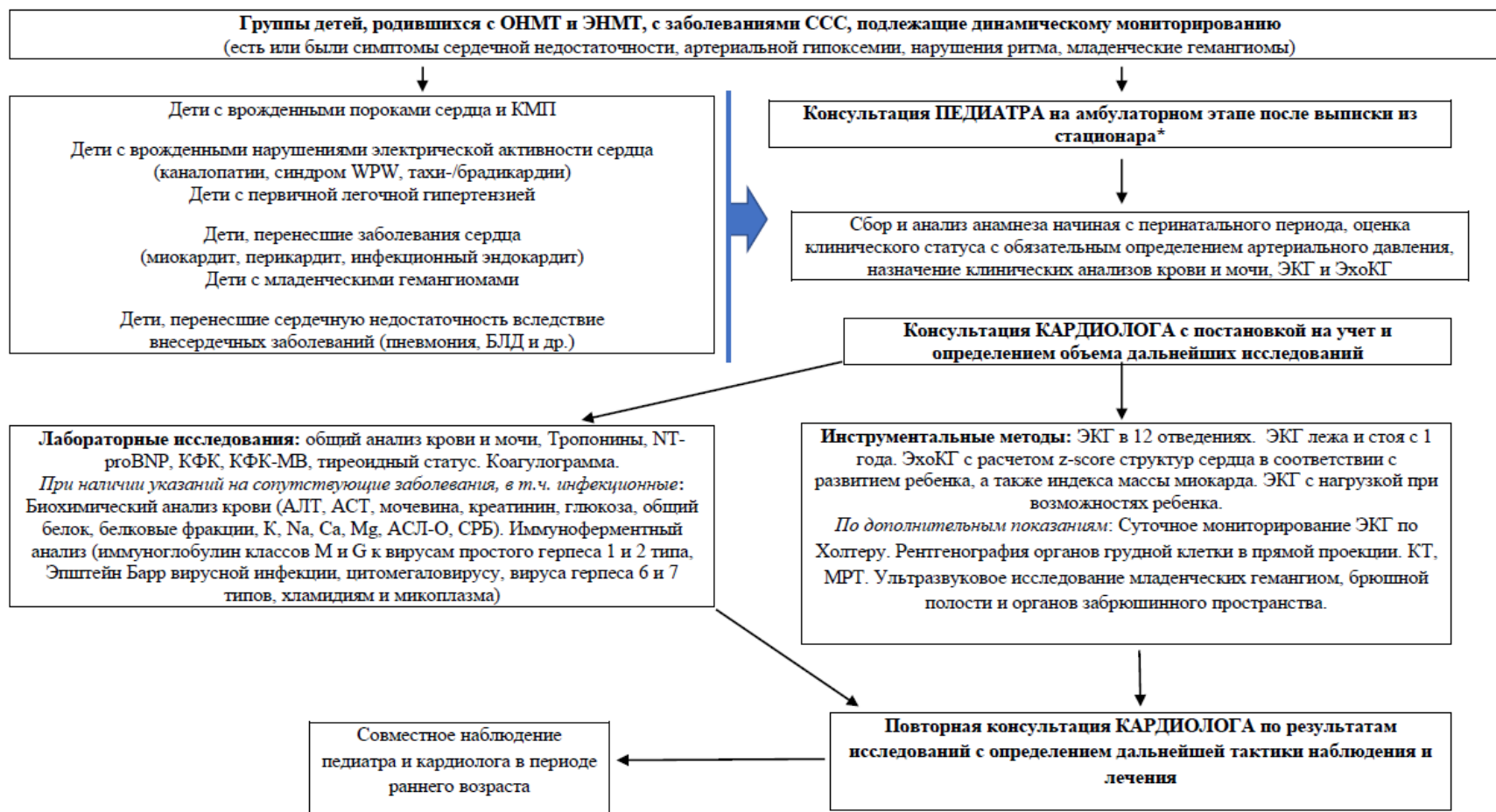
## ПРИЛОЖЕНИЕ Б



\* Настороженность педиатра в отношении заболеваний органов ЖКТ у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, должна присутствовать на протяжении всего периода раннего возраста

Рисунок Б.1 – Алгоритм наблюдения при заболеваниях ЖКТ у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ

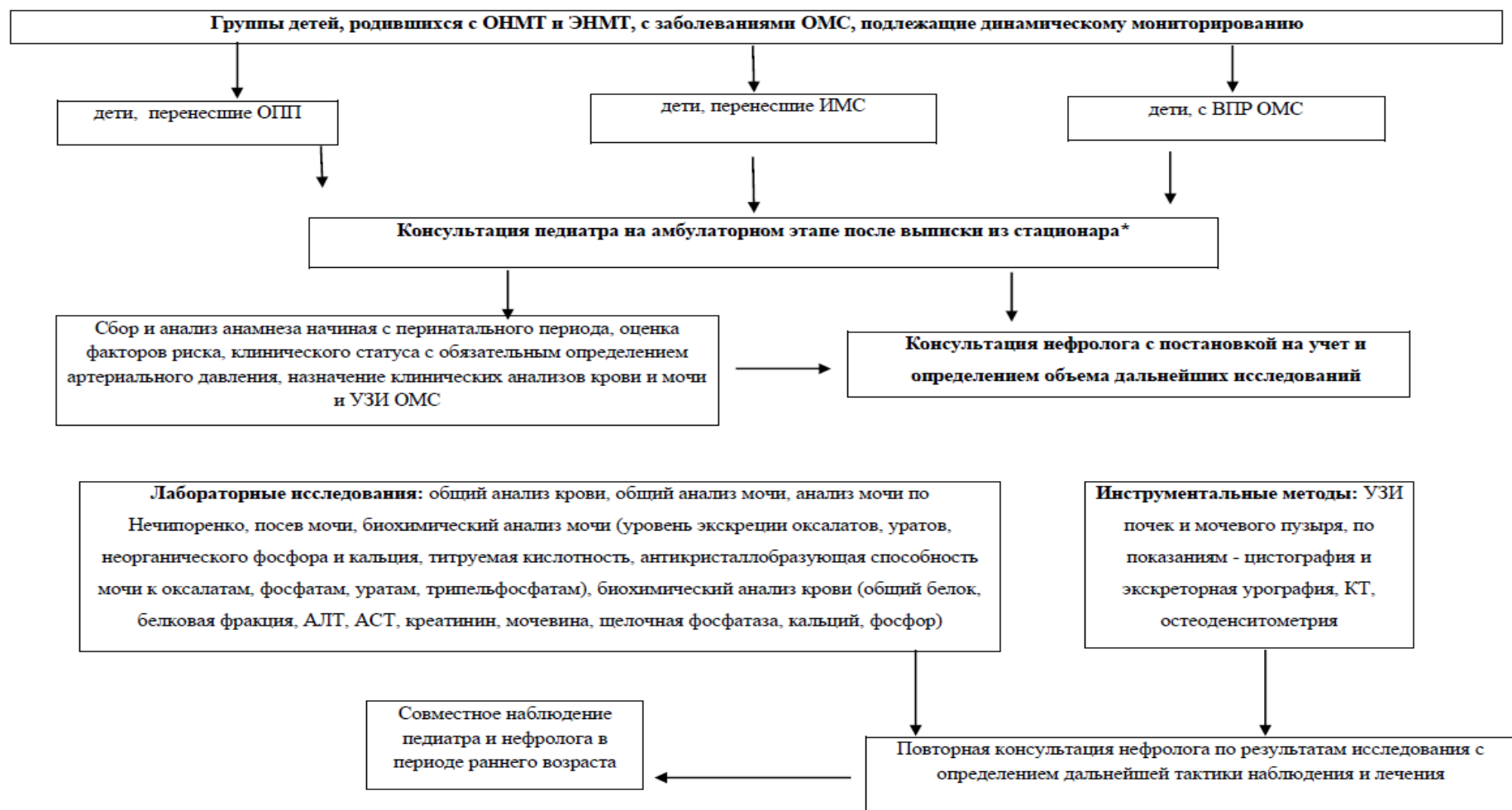
## ПРИЛОЖЕНИЕ В



\* Настороженность педиатра в отношении заболеваний ССС у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, должна присутствовать на протяжении всего периода раннего возраста

Рисунок В.1 – Алгоритм наблюдения при кардиологической патологии у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г



\* Настороженность педиатра в отношении заболеваний ОМС у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, должна присутствовать на протяжении всего периода раннего возраста

Рисунок Г.1 – Алгоритм наблюдения при заболеваниях органов мочевой системы у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ

