

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Османов Исмаил Магомедтагирович

Официальные оппоненты:

Геппе Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующая кафедрой детских болезней, Заслуженный врач РФ

Зайцева Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии, Заслуженный врач РФ

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующий кафедрой педиатрии.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «12» сентября 2023 года в 10 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.01 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, улица Баррикадная, дом 2/1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125445, г. Москва, улица Беломорская, дом 19/2 и на сайте <http://www.rmaro.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 20__ года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Зыков Валерий Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Стремительное развитие и внедрение современных технологий в перинатальную медицину определили новую эру в реанимации и выхаживании недоношенных детей в России (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, а детские стационары оснащаться современным медицинским оборудованием, ведется непрерывная подготовка и совершенствование профессионального уровня специалистов (Володин Н.Н., 2009; Иванов Д.О., 2019; Сухих Г.Т., 2019).

В результате модернизации здравоохранения на протяжении последних лет отмечается устойчивая тенденция к снижению показателя перинатальной смертности (Шабалов Н.П., 2019, Иванов Д.О., 2020). Одновременно с этим закономерно 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 в неонатальном периоде, но и требует последующего продолжительного целенаправленного мониторинга состояния здоровья и качества жизни в периоде раннего возраста. Это особенно актуально с учетом того, что у данной когорты детей высок риск развития инвалидизирующих состояний, обусловленных заболеваниями жизненно важных органов и систем, и, прежде всего, нервной и бронхолегочной (Кешишян Е.С., 2019; Федорова Л.А., 2019; Давыдова И.В., 2020; Katheria A.C., 2021; Овсяников Д.Ю., 2022).

Существующая клиническая практика подтверждает, что оказание медицинской помощи данному контингенту детей должно быть основано на максимально дифференцированном подходе.

Так, в научных работах последних лет отмечается важность оценки таких факторов, как гестационный возраст, степень зрелости и массы тела на момент рождения и степень выраженности нарушений со стороны жизненно важных органов и систем. Наряду с этим, не менее важным является использование 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 в рамках совершенствования медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, необходимы дополнительные научно обоснованные знания в отношении частоты, структуры и особенностей клинического течения заболеваний в периоде раннего возраста, а также дополнительные инструменты при оказании им медицинской помощи,

которые позволят снизить заболеваемость и частоту формирования инвалидизирующих состояний.

Отдельного внимания заслуживает проблема вакцинопрофилактики у недоношенных детей, учитывая их высокую уязвимость к инфекционным заболеваниям (Таточенко В.К., 2013; Salamouras D., 2015; Баранов А.А., 2018; Намазова-Баранова Л.С., 2019). В данном контексте особенно следует отметить детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД), которая составляет высокую долю в структуре заболеваний у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ (Овсянников Д.Ю., 2018, Малахов А.Б., 2020). При этом дальнейшего изучения требует уровень охвата вакцинацией в данной группе детей и оценка отдаленной эффективности программы пассивной иммунизации против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ), основанная на научном анализе большой когорты детей (Овсянников Д.Ю., 2017, 2022; Давыдова И.В., 2018; Karampatsas K., 2019; Launa M.S., 2020; Piñeros J.G., 2021).

Таким образом, высокий уровень заболеваемости с последующим риском прогрессирования и развития инвалидизирующих состояний определяют актуальность разработки и внедрения в клиническую практику 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.Н., 2019; Сахарова Е.С., 2019; Андрущенко Н.В., 2019).

Большинство работ сконцентрировано на решении прикладных вопросов, таких как вскармливание, диагностика врожденных и перинатальных инфекций, антибактериальная и респираторная терапия, диагностика и лечение ретинопатии недоношенных, БЛД у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ (Glass H.C., 2015; Momany A.M., 2018; Srinivas J.R., 2018; Дегтярев Д., 2019).

При этом крайне недостаточно научных работ, всесторонне охватывающих состояние здоровья у детей указанной группы, в том числе с динамической его оценкой в долгосрочном периоде. Особенно значимо отсутствие четких единых подходов и стандартов 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, направленных на снижение у них частоты заболеваемости и инвалидности.

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 дальнейших научных исследований с разработкой дифференцированной системы оказания им медицинской помощи, основанной на новых знаниях 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 будет способствовать снижению заболеваемости, летальности и инвалидности у детей данной группы.

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 внутримозговых 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

Диссертантом 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 концепция, позволяющая, применительно к теме диссертационной работы, на основе существующих базовых методов создать дифференцированную систему оказания медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста, сделавшую возможным в каждом конкретном случае выделять индивидуальные особенности течения 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 к ведению таких детей в практику.

Разработанная дифференцированная система медицинского наблюдения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, включающая в том числе систему поддержки принятия врачебных решений, является обоснованной 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

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 с использованием клинико-эпидемиологического, клинико-anamnestического, общеклинического и лабораторно-инструментального методов исследования. 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 исследование была включена группа из 430 детей, умерших в периоде новорожденности, с использованием патологоанатомических методов исследования. 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 пневмонии, внутрижелудочковых кровоизлияний,

ретинопатий недоношенных, легочной гипертензии, врожденных пороков сердца, некротизирующего энтероколита, острого повреждения почек, анемией и младенческих гемангиом. 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 требующие 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 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 периода раннего возраста), а также на проведении клинико-морфологических параллелей. Полученные в ходе работы результаты 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

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований (протокол № 7 от 6 июня 2022 года) и апробирована на расширенном заседании кафедры педиатрии им. академика Г. Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская

академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 32 от 26 декабря 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); 5th 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 г.); II Всероссийском научно-практическом форуме «Педиатрия сегодня» (Москва, 2022); XIV Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Медицинская диагностика» (Москва, 2022 г.); XI Образовательном международном консенсусе по респираторной медицине в педиатрии (Владимир, 2022 г.); XXI ежегодном конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2022 г.).

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 степени 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 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 рецензируемых изданиях, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России (из них 8 статей – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования: 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Общая характеристика больных и методов исследования

Настоящее исследование проведено на кафедре педиатрии им. Г. Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на клинической базе ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» за период 2012–2021 гг.

Для достижения поставленной цели и выполнения задач исследования в клиническую разработку были включены 2961 детей, родившихся 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 ± 1 месяц.

Для выполнения отдельных задач были выделены 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 отделении патологии новорожденных ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ».

Отдельно, для проведения научного анализа причин летальных исходов и клинкоморфологических параллелей была сформирована группа из 430 детей (группа III), 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: IIIa – 310 недоношенных детей (основная группа); IIIb – 120 доношенных детей (группа сравнения).

Результаты исследования и их обсуждение

При постановке на учет (средний возраст – 3 ± 1 мес.) у всех детей проводилась оценка исходного состояния здоровья с верификацией нозологической формы заболевания. Такая оценка позволила установить частоту и структуру заболеваемости у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в постнеонатальном периоде (рисунок 1).

Установлено, что в структуре заболеваний чаще всего встречались заболевания крови – 99% (практически у всех детей представлены 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.



Рисунок 1 – Частота и структура заболеваемости детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, на момент начала наблюдения в ЦВЛ

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 (рисунок 2).

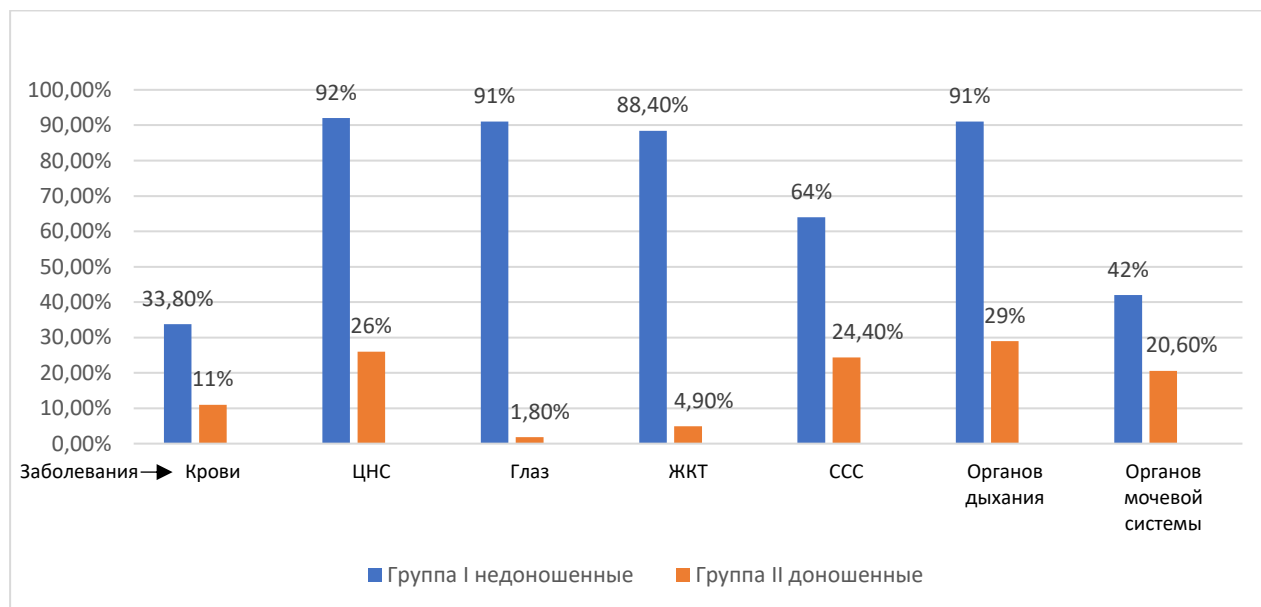


Рисунок 2 – Структура заболеваемости у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в неонатальном периоде (в сравнении с доношенными)

Примечание – При проведении корреляции по каждой группе заболеваний выявлены достоверные различия ($p \leq ,001$).

Структура летальных исходов

Для более полного представления клинико-морфологической сущности заболеваний у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, проведен анализ структуры причин летальных исходов по данным аутопсийного материала (таблица 1).

Таблица 1 – Структура причин летальных исходов у недоношенных и доношенных новорожденных (по данным аутопсийного материала)

| 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 |
|-----------------|--|----------------------|----------------------|----------------------------|---------------|-------------|-------------|
| P00-P96 | Поражения плода и новорожденного, обусловленные состоянием 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 3-й степени у плода и новорожденного | 118 (38,1%) | 5 (4,2%) | <,0001 | 9,14 | 3,83 | 21,8 |
| P28.1 | Другой и неуточненный ателектаз у новорожденного | 0 (0,0%) | 2 (1,7%) | 0,0774 | – | – | – |
| Всего (P00-P96) | | 266 (85,8%) | 54 (45,0%) | <,0001 | 1,91 | 1,56 | 2,34 |
| Q00-Q99 | Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения | 44 (14,2%) | 66 (55,0%) | <,0001 | 0,26 | 0,19 | 0,35 |

Исследование показало, 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 с 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 шансов возрастало в 5,68 раз (ДИ=95%) и составляло 3,26 (2,16–4,36) и 18,54 (10,89–26,19) 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.

Структура и клинические проявления ведущих хронических заболеваний органов и систем у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ

Для оценки степени риска прогрессирования заболеваний и развития инвалидизирующих состояний был проведен анализ структуры и клинических проявлений ведущих хронических заболеваний органов и систем у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ.

Гипоксически-геморрагические поражения головного мозга

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 (детский 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 (рисунок 3).

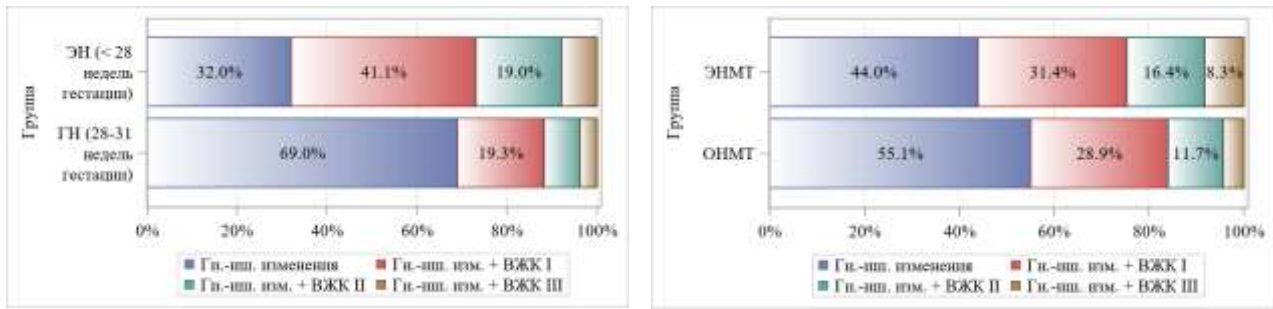


Рисунок 3 – Частота и тяжесть ВЖК в зависимости от массы тела и гестационного возраста

Кроме того, установлено, что у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, при заболеваниях нервной системы на первом году жизни имеет место тенденция к более поздней (после 6–8-месячного возраста) манифестации клинических проявлений 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 настоящего 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 ребенка, 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 нервной системы 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 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 скорректированному возрасту 1–2 месяцев.

В периоде грудного возраста у детей исследуемой группы отмечалась как изолированная дилатация подболоочечных 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 скорректированного возраста (рисунок 4). В процессе пролонгированного наблюдения исследуемой группы детей было установлено, что данные изменения не сопровождались формированием неврологической патологии. В возрасте 12 месяцев скорректированного возраста у 14% детей, не имеющих неврологической симптоматики, дилатация боковых желудочков и/или подболоочечных пространств сохранялась, превышая нормальные показатели на 2–6 мм.

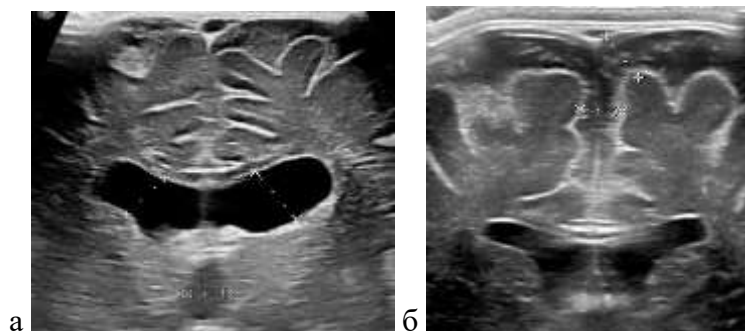


Рисунок 4 – Эхограммы головного мозга в возрасте 6 месяцев жизни: а, б – фронтальные срезы, умеренная дилатация боковых желудочков и подболоочечных пространств

Респираторные расстройства

Как известно, в структуре заболеваемости недоношенных детей особое место занимают респираторные расстройства. Результаты нашего исследования демонстрируют, что заболевания органов дыхания в неонатальном периоде встречаются практически у каждого ребенка, родившегося с ОНМТ и ЭНМТ (таблица 2), и сохраняются более чем у половины детей в периоде раннего возраста (51%).

Таблица 2 – Структура заболеваемости органов дыхания в неонатальном периоде

| Заболевание | Недоношенные дети (n=2961) | 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 – транзиторное тахипноэ новорожденных.

Как видно из таблицы, 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 ($p < ,001$). Кроме того, в неонатальном периоде в основной группе достоверно чаще встречались плевральный выпот (11% vs 2,3%) и легочная гипертензия (6,2% vs 3,5%).

В диагностическом процессе активно использовался ультразвуковой метод исследования легких, который также продемонстрировал свою высокую информативность в плане определения локализации процесса и глубины поражения легочной ткани, что может значительно помочь в проведении дифференциальной диагностики респираторного дистресс-синдрома и транзиторного тахипноэ новорожденных у недоношенных детей, а также определения наличия или отсутствия пневмонии и плеврального выпота.

Немаловажным преимуществом этого исследования является то, что ультразвуковая оценка состояния легочной ткани может быть использована неоднократно для определения

динамики заболевания и прогнозирования готовности отлучения ребенка от респираторной поддержки по мере восстановления паттерна «нормальное легкое».

Следующим заболеванием, формирующимся в постнеонатальном периоде и определяющим тяжесть состояния с серьезным прогнозом в плане формирования инвалидности, является бронхолегочная дисплазия (БЛД), которая была диагностирована более чем у половины детей основной группы (51%). 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).

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 признаками хронической дыхательной недостаточности, проявляющейся в виде тахипноэ, одышки и легочной гипертензии. Течение заболевания у этих детей характеризовалось рецидивами острых респираторных заболеваний до 7 раз в год. Немаловажно отметить, что более чем у половины детей (35 (57,4%)), страдающих тяжелой формой БЛД, была установлена инвалидность по этой причине.

Результаты длительного наблюдения демонстрируют, что у детей с БЛД, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, острые респираторные заболевания протекают в более тяжелой форме с необходимостью лечения в стационаре, в том числе в условиях реанимационного отделения.

Полученные результаты коррелируют с морфологическими изменениями, выявленными в процессе анализа аутопсийного материала. Так, у недоношенных детей с массой тела 500–600 грамм при рождении, родившихся при сроке гестации 22–24 недель, была выявлена глубокая морфологическая незрелость легочной ткани, характеризовавшаяся недифференцированной легочной паренхимой, не способной осуществлять функцию газообмена, что обусловило развитие тяжелой ante- 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% ($p < ,001$). Так, результаты однофакторного анализа продемонстрировали значимость данного критерия в плане риска летального исхода.

Особенности течения коронавирусной инфекции

Отдельно, в рамках изучения особенностей клинического течения респираторной патологии у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, нами был проведен анализ течения новой коронавирусной инфекции у исследуемой группы пациентов.

Установлено, что процентное соотношение степеней тяжести течения у исследуемых нами недоношенных детей существенно отличается от аналогичных данных в подгруппе доношенных, 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.

Что касается клинических проявлений, то они были представлены следующими характерными признаками: лихорадкой (73,5%), признаками интоксикации (77%), катаральными симптомами (85,7%), изменениями в легких (40,8%). Однако, важно отметить, что у детей, родившихся недоношенными, почти в два раза чаще по сравнению с доношенными отмечались гастроинтестинальные изменения (67% и 22% соответственно), что, скорее всего, связано с исходной функциональной несостоятельностью у них органов ЖКТ.

В отношении 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 ± 2 дня против 7 ± 1 дней). Это можно объяснить существенными различиями у детей обеих подгрупп в отношении 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 повышенного маркера воспаления в коагулограмме - Д-димера.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Структура заболеваемости ССС у данного контингента детей имеет существенные отличия по сравнению с доношенными и представлена 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%) (таблица 3).

Таблица 3 – Структура заболеваемости органов 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 ² | 710 | 24,0 | 420 | 14,0 | <,0001 |
| | 308 | 10,4 | – | – | |
| Легочная гипертензия ¹ | 183 | 6,2 | 105 | 3,5 | <,0001 |
| Младенческие гемангиомы | 680 | 23,0 | 93 | 3,1 | <,0001 |
| Гипертрофия миокарда левого желудочка*** | 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); ** открытый артериальный проток и открытое овальное окно; *** гипертрофия миокарда левого желудочка, выявленная по результатам ЭХОКГ; ¹ персистирующая легочная гипертензия новорожденных, легочная гипертензия при БЛД или сопровождающая ВПС; ² гемодинамически значимый открытый артериальный проток. | | | | | |

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.

Указанную разницу можно объяснить 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.

Что касается легочной гипертензии, то, как известно, она относится к гетерогенным многофакторным состояниям, которые могут быть как самостоятельной патологией, так и осложнением при ряде заболеваний, прежде всего, БЛД и ВПС, а также результатом генетически детерминированных заболеваний.

Высокая частота легочной гипертензии у детей основной группы обусловлена тем, что у более чем 90% из них данное заболевание протекало на фоне БЛД, для которой характерно 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 диагностировались кардиомиопатии, которые в большинстве случаев также являлись осложнением тяжелой формы БЛД. Кроме того, развитию кардиомиопатий у недоношенных детей могут способствовать также нарушения нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса, легочная гипертензия, ОАП, задержка формирования зрелого типа метаболизма кардиомиоцитов, а также карнитинная недостаточность, характерная для недоношенных детей.

В контексте изложенного логично отметить выявленные 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 также характерная особенность и эхокардиографической картины, проявляющейся 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.

По результатам исследования аутопсийного материала в рамках проведения клинкоморфологических параллелей также отмечался высокий процент поражения ССС у недоношенных детей. 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 Ша во всех случаях наблюдались открытые фетальные коммуникации (ОАП – 97%, открытое овальное окно – 100%).

По результатам гистологического исследования 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.

Патология желудочно-кишечного тракта

Как уже было отмечено, данной патологии принадлежит 4 место среди ведущих заболеваний (81%), диагностированных у основной группы детей в момент постановки на учет. При этом важно подчеркнуть, что ее частота незначительно отличалась от таковой в неонатальном периоде (88,5%) (таблицы 4–5).

Таблица 4 – 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 | 7 (0,2%) | 19 (0,6%) | 0,0287 |
| НЭК | 207 (7,0%) | 69 (2,3%) | <,0001 |
| Перфорации ЖКТ | 2 (0,1%) | 0 (0,0%) | 0,2467 |

Таблица 5 – Основные клинические проявления заболеваний органов ЖКТ у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ

| Заболевание | ЭНМТ (n=1160) | ОНМТ (n=1801) | 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 | 174 (15,0%) | 151 (8,4%) | 325 (11%) | <,0001 |
| Холецистолитиаз | 49 (4,2%) | 42 (2,3%) | 91 (3,07%) | 0,0044 |
| ВПР ЖКТ | 7 (0,2%) | 19 (0,6%) | 26 (0,9%) | 0,0287 |

Примечание – БКМ – белок коровьего молока, ГВ – грудное вскармливание, ИВ – искусственное вскармливание.

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 высоки уровнем летальности (Haskam D.J., 2022; Duchon J. et al., 2021; Evidence-Based Medicine Group, 2021).

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 (Lentze M., 2014; Ludwig K., 2022; Camara S., 2022).

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% детей), 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%), срыгивания (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.

При этом, 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. 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. В свою очередь, нарушение микробиоценоза кишечника у недоношенного ребенка является важным патогенетическим маркером неблагоприятного 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 виде сочетания незрелости ферментных систем печени,

усиленного распада гемоглобина, вегето-висцеральных нарушений и вследствие этого гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей. В результате этого в полости желчного пузыря могут выпадать соли билирубина с формированием билиарного сладжа с последующим камнеобразованием. Немаловажная роль в этом принадлежит длительному парентеральному питанию недоношенного ребенка, продолжительной антибактериальной и другой медикаментозной терапии.

Патология органов мочевой системы

Анализ 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 нефрогенез в результате преждевременного рождения.

Известным фактом является то, что низкая масса тела и ранний гестационный возраст при рождении являются весьма значимыми причинами снижения количества нефронов у новорожденного (Hughson M., 2013; Kanzaki G., 2020). Этим, в том числе, объясняется выявленное нами многократное превышение ОПП в неонатальном периоде у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, по сравнению с группой доношенных детей (17% и 2,4% соответственно $p < 0,0001$). (таблица 6).

Таблица 6 – Частота и структура заболеваний органов мочевой системы у новорожденных

| Заболевание | Группа I недоношенные дети (n=2961) | | Группа II доношенные дети (n=3000) | | Точный тест Фишера P-value |
|--------------|---|----|--|----|----------------------------------|
| | n | % | n | % | |
| Инфекция ОМС | 621 | 21 | 420 | 14 | <,0001 |

| | | | | | |
|-----------------------------------|-----|----|-----|-----|--------|
| Острое повреждение почек | 504 | 17 | 72 | 2,4 | <,0001 |
| Врожденные пороки развития ОМС | 119 | 4 | 126 | 4,2 | 0,0934 |

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±2 месяцам жизни 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).

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 скорректированном 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 скорректированном 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 мониторингования 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.

Анализ причин инвалидизации детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ

Одной из ключевых задач настоящего исследования являлось установление частоты и структуры причин развития инвалидизирующих состояний у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. Установлено, что 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%) (таблица 7).

Таким образом, 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.

Таблица 7 – Частота и структура причин инвалидности у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ за период 2012–2021

| Заболевание | ЭНМТ (n=1160) | ОНМТ (n=1801) | Точный тест Фишера P-value | Всего группа I (n=2961) |
|----------------------------|------------------|------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| ВПП | 11 (0,9%) | 20 (1,1%) | 0,7158 | 21 (1,04%) |
| Заболевания глаза | 28 (2,4%) | 9 (0,5%) | <,0001 | 37 (1,2%) |
| Сенсоневральная тугоухость | 17 (1,5%) | 6 (0,3%) | 0,0009 | 23 (0,8%) |

| | | | | |
|-----------------------------|-------------|------------|--------|------------|
| БЛД | 30 (2,6%) | 3 (0,2%) | <,0001 | 33 (1,1%) |
| Заболевания нервной системы | 123 (10,6%) | 109 (6,1%) | <,0001 | 232 (7,8%) |

Вакцинация детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ

Как уже было отмечено, недоношенные дети, родившиеся с ОНМТ и ЭНМТ, подвержены воздействию инфекционных агентов в силу системной незрелости общей и местной иммунологической защищенности.

В этой связи с целью предупреждения развития и генерализации инфекционных процессов трудно переоценить у них роль вакцинопрофилактики.

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. 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.

Следует отметить, что при проведении ревакцинации против столбняка, коклюша, дифтерии, полиомиелита, пневмококковой инфекции, гемофильной инфекции, вакцинации против вирусного гепатита А удалось войти в сроки, установленные Региональным календарем прививок у 53% (n=879) детей.

Для повышения охвата вакцинацией 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 месяцев жизни).

Внедренные 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 гипертермии.

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 (Овсянников Д.Ю. и др., 2022; Suleiman-Martos N. et al., 2021; Robinson K.A. et al., 2010).

Эффективность продемонстрировала иммунопрофилактика с использованием пассивной иммунизации препаратом паливизумаб. 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-инфекция не выявлялась в структуре возбудителей заболеваний дыхательных путей, в то время как у половины детей с тяжелым течением респираторных заболеваний не получавших иммунизации (группа сравнения, n=130) была диагностирована РСВ-инфекция.

Система оказания медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста

Полученные данные о частоте, структуре, клинических особенностях заболеваний, а также выявленные клиничко-морфологические параллели позволили разработать научно-обоснованную систему 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 (таблица 8).

Таблица 8 – Сроки и объем наблюдения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста в ЦВЛ

| Объем консультаций и лабораторно-инструментальных исследований | Корректированный 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 физиотерапевт-реабилитолог | † | | | | † | | | | | | | | | | | |
| 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 – + – согласно Приказу Минздрава России от 10.08.2017 № 514н (ред. от 19.11.2020) «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних»; † – модифицированная схема наблюдения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. | | | | | | | | | | | | | | | | |

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, в соответствии с данными, представленными в таблице 8, 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 (не реже 1 раза 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 реабилитационных мероприятий по индивидуально разработанной схеме. Комплексная реабилитация включала в себя общий массаж, Войта-терапию, Бобат-терапию, физиотерапевтическое лечение (магнитотерапия, озокерит), лечебную физкультуру, тренажеры (от 2 лет). Неотъемлемой частью при проведении реабилитации 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 схему наблюдения с учетом клинико-анамнестических 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 (рисунок 5).

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, была разработана система поддержки принятия врачебных решений по заболеваниям различных органов и систем с дифференцированием по отдельным нозологическим формам.

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.

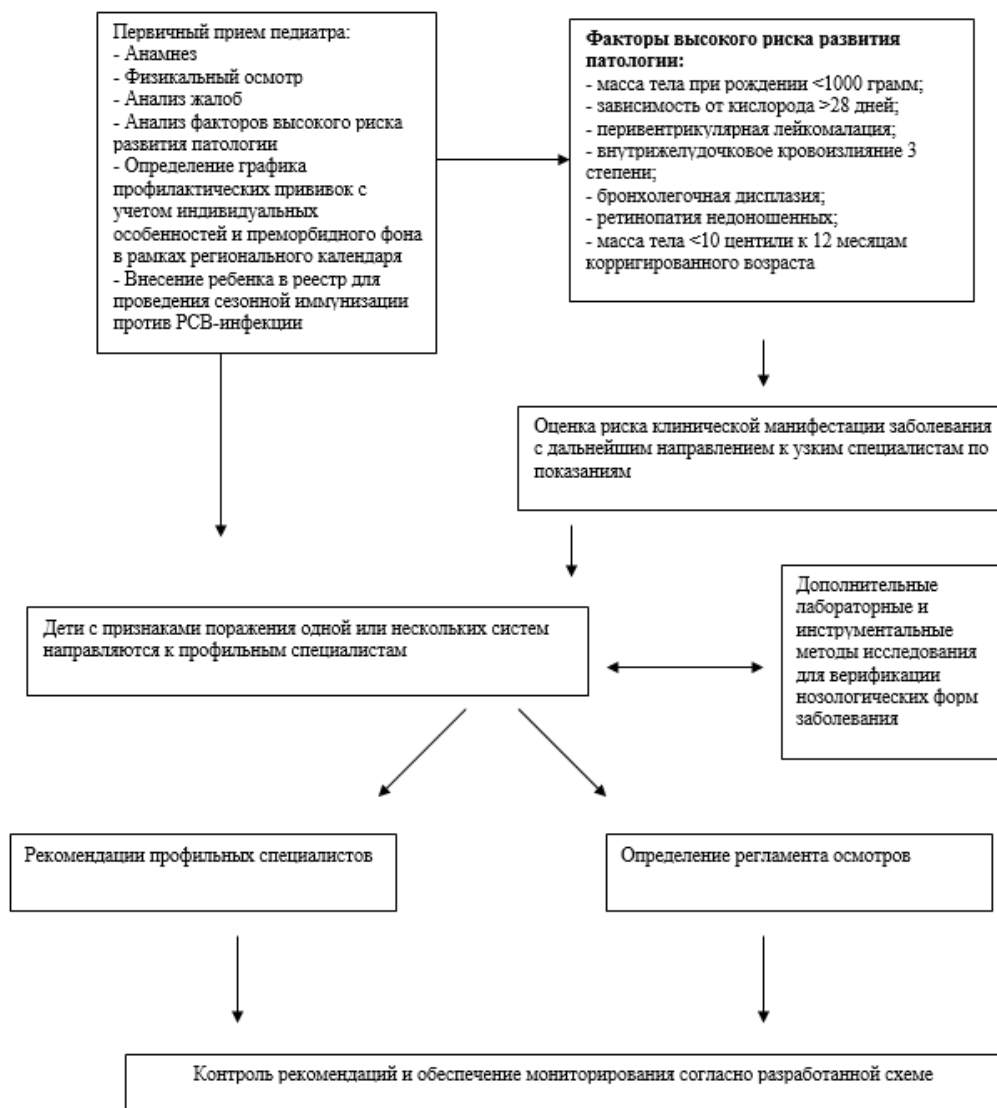


Рисунок 5 – Алгоритм ранней диагностики и предупреждения прогрессирования хронических заболеваний у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста

При оказании медицинской помощи исследуемому 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 формирования 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. Основным критерием при такой оценке являлась динамика снижения частоты заболеваемости детей в указанные сроки (рисунок 6).

Так, установлено общее снижение частоты заболеваемости у данного контингента детей за период трехлетнего наблюдения в ЦВЛ.

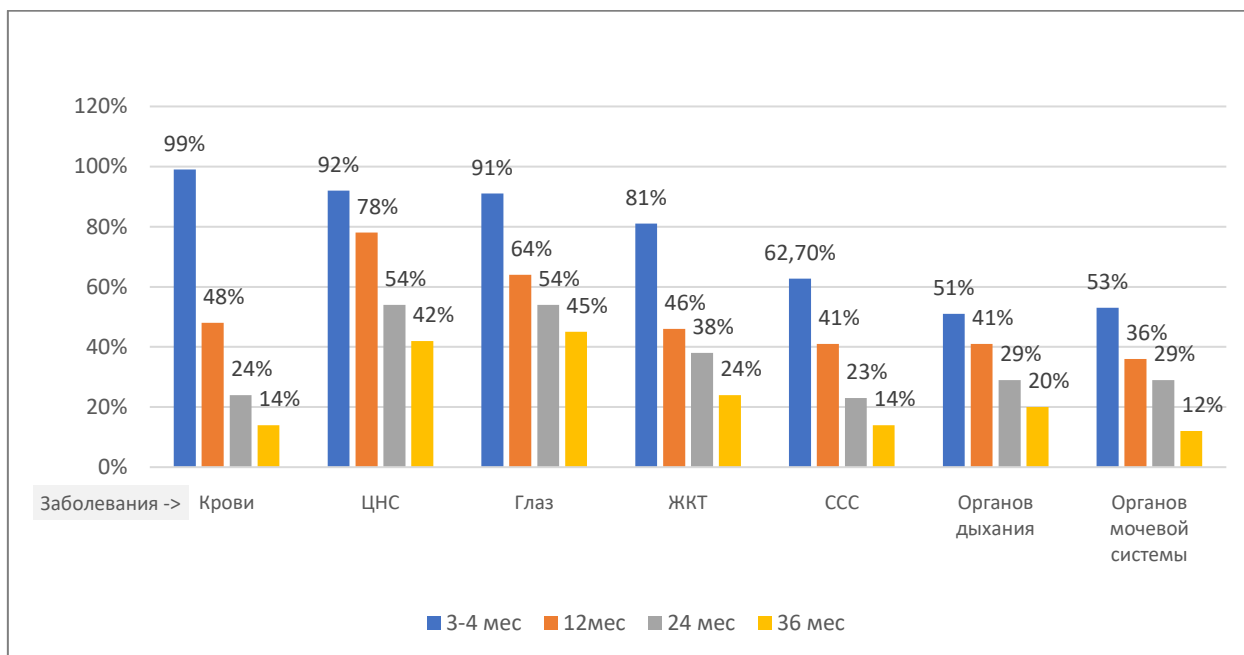


Рисунок 6 – Динамика частоты заболеваемости детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, в периоде раннего возраста

Особенно важно отметить положительную динамику заболеваний нервной системы, которая к 3 годам уменьшилась более чем в 2 раза (с 92% до 42%). В 36 месяцев скорректированного возраста 7,8% детей имели инвалидность по таким заболеваниям как ДЦП, гидроцефалия и структурная эпилепсия.

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 бронхиолитами.

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, наличие которых клинически не проявлялось.

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%) (таблицы 9–10). 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.

Таблица 9 – Эффективность системы оказания медицинской помощи детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ в различные периоды наблюдения

| Динамика частоты инвалидизирующих состояний | | | | | | |
|---|------------------|-------|------------------|-------|-------------------|-------|
| 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 10 – 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 |

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 следует отметить, что даже при двукратном 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, родившихся с ЭНМТ, в общей популяции определяет необходимость дальнейшего пристального мониторинга состояния их здоровья и оказания им медицинской помощи с целью снижения частоты заболеваемости и инвалидизирующих состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного диссертационного исследования продемонстрировали высокую заболеваемость у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, характеризующуюся клиническими и эхографическими особенностями и тенденцией к прогрессированию.

При патоморфологическом исследовании аутопсийного материала и проведении клинико-морфологических параллелей также подтверждена высокая частота заболеваний с отчетливой корреляцией с причинами летальных исходов у аналогичной группы детей. Установлена схожесть и взаимосвязь проведенных клинико-морфологических параллелей с гистоморфологическими изменениями при исследовании аутопсийного материала.

Разработанная система оказания медицинской помощи недоношенным детям, родившимся с ОНМТ и ЭНМТ, продемонстрировала свою эффективность в плане снижения как

частоты заболеваний, так и динамики снижения частоты развития инвалидности при длительном мониторинговании 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, некротизирующий 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 подболобочных 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, настораживающим 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%, $p < 0,0001$).

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 катамнезе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в научных рецензируемых изданиях, входящих в международные реферативные базы данных – Scopus, ResearchGate, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar, EBSCO

1. Комплексный подход катamnестического наблюдения детей до 3 лет, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / **А.К. Миронова**, М.И. Пыков, К.В. Ватолин, И.М. Османов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – № 1. – С. 122-127. – 6/1,5 с. ИФ – 0,755.

2. Современные подходы к повышению качества оказания медицинской помощи недоношенным детям в Московском здравоохранении / **А.К. Миронова**, И.М. Османов, А.Л. Заплатников // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – № 1. – С. 5-10. – 6/2 с. ИФ – 0,755.

3. Диагностика и тактика наблюдения новорожденных с артериовенозной мальформацией вены Галена в многопрофильном детском стационаре / **А.К. Миронова**, А.С. Шарыкин, К.В. Ватолин, М.И. Пыков, И.М. Османов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – № 3. – С. 138-146. – 9/ 1,8 с. ИФ – 0,755.

4. Опыт пассивной иммунопрофилактики против РСВ-инфекции у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / **А.К. Миронова**, А.С. Шарыкин, И.М. Османов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 134-141. – 8/2,7 с. ИФ – 0,755.

5. Особенности нервно-психического развития недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела: обзор литературы и собственные наблюдения / **А.К. Миронова**, М.Г. Самигулина, И.М.Османов, О.А. Милованова, Д.Ю. Амирханова, О.А. Комиссарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 6. – С. 59-65. – 7/1,2 с. ИФ – 0,755.

6. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога и педиатра / А.Л. Заплатников, И.М. Османов, В.В. Горев, А.В. Дмитриев, **А.К. Миронова**, А.А. Дементьев, Ж.Л. Чабайдзе, Е.Д. Ждакаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 11-17. 7/ 0,87 с. ИФ – 0,755.

7. Клинико-эхографические признаки острого повреждения почек у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / **А.К. Миронова**, М.И. Пыков, И.М. Османов, И.Н. Захарова, Е.Л. Туманова, С.Л. Морозов, Т.И. Вокуева // Медицинский совет. Педиатрия. – 2021. – № 17. – С. 182-190. – 9/1,3 с. ИФ – 0,651.

8. Эхографические особенности структур головного мозга верифицированные у детей раннего возраста, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в сопоставлении с клинической картиной / **А.К. Миронова**, К.В. Ватолин, О.А. Милованова,

И.М. Османов, М.Г. Самигулина, О.А. Комиссарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 118-126. – 9/ 1,5 с. ИФ – 0,755.

Работы, опубликованные в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ

9. Роль центров восстановительного лечения детей от 0 до 3 лет, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела в совершенствовании медицинской помощи недоношенным детям / **А.К. Миронова**, И.М. Османов, Н.В. Полунина, В.С. Полунин, И.Д. Майкова, Е.Б. Бесчетнова // Российский медицинский журнал. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 92-95. – 4/0,5 с. ИФ – 0,425.

10. Клинический полиморфизм при нарушениях в работе пищеварительной системы и методы их коррекции у детей раннего возраста, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела в катамнезе / **А.К. Миронова**, Т.М. Юдина, И.М. Османов // Российский медицинский журнал. – 2019. – Т. 25, № 6. – С. 274-279. – 6/2 с. ИФ – 0,425.

11. Тактика вакцинации детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / **А.К. Миронова**, О.И. Потянова, И.М. Османов // Российский медицинский журнал. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 198-204.- 7/2,3 с. ИФ – 0,323.

12. Скрининг слуха у новорожденных и детей первого года жизни – современные возможности и пути совершенствования: обзор литературы и собственные наблюдения / **А.К. Миронова**, Л.В. Горопчина // Российский медицинский журнал. – 2020. -Т. XXVI, № 5. – С. 317-325. – 10/5 с. ИФ – 0,323.

13. Особенности ухода за кожей недошенного ребенка / А.С. Стадникова, О.Б. Тамразова, **А.К. Миронова** // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 2. – С. 137-143.- 7/2,3 с. ИФ – 0,317.

14. Банк грудного молока как перспективное направление в выхаживании недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела / **А.К. Миронова**, Т.М. Юдина, И.М. Османов // Практика педиатра. – 2021. – № 2. – С. 23-30. – 8/2,7 с. ИФ – 0,413.

15. Постгипоксическое поражение почек у детей раннего возраста / С.Л. Морозов, **А.К. Миронова**, В.В. Длин // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 28-33.- 6/2 с. ИФ – 0,370.

16. Организация оказания медицинской помощи детям с новой коронавирусной инфекцией в стационарных условиях на примере ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ / И.М. Османов, Л.Н. Мазанкова, Э.Р. Самитова, **А.К. Миронова**, С.Н Борзакова., А.Е. Юдина, Н.Ф. Дубовец, М.А. Анцупова, А.А. Недостоев // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – Т. 29, № s2. – С. 1343-1349. – 7/0,9 с. ИФ – 0,656.

17. Опыт проведения пассивной иммунизации против РСВ-инфекции у глубоко недоношенных детей / **А.К. Миронова**, И.М. Османов // Практика педиатра. – 2021. – № 4. – С. 31-35. – 5/2,5 с. ИФ -0,413.

18. Патология сердечно-сосудистой системы у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / **А.К. Миронова**, А.С. Шарькин // Практика педиатра. – 2022. – № 2. – С. 32-38.- 6/3 с. ИФ – 0,607.

19. Структура причин летальных исходов у недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / **А.К. Миронова**, Е.Л. Туманова, И.М. Османов // Практика педиатра. – 2022. – № 3. – С. 14-22. – 11/3,3 с. ИФ -0,607.

20. Тактика повышения охвата вакцинацией детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, с использованием персонализированного подхода / **А.К. Миронова**, И.М. Османов, Л.Н. Мазанкова, О.И. Потянова, Е.В. Моисеева // Практика педиатра. – 2022. – № 3. – С. 30-35. – 6/1,2 с. ИФ – 0,607.

21. Актуальные проблемы медикаментозной терапии коронавирусной инфекции Covid-19 у детей / И.М. Османов, Л.Н. Мазанкова, С.Н. Борзакова, Э.Р. Самитова, **А.К. Миронова**, А.В. Винокуров, С.О. Котенко // Практика педиатра. – 2022. – № 3. – С. 50-63. – 13/2 с. ИФ – 0,607.

22. **Миронова, А.К.** Опыт проведения пассивной иммунизации против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции — двенадцатый сезон / А.К. Миронова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – № 6 (11). – С. 659–666. – 8 с. ИФ – 0,366.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | | | |
|------|------------------------------------|------|------------------------------------|
| БЛД | - бронхолегочная дисплазия | ОПП | - острое повреждение почек |
| ВЖК | - внутрижелудочковые кровоизлияния | РСВ | - респираторно-синцитиальный вирус |
| ВПР | - врожденный порок развития | ССС | - сердечно-сосудистая система |
| ВПС | - врожденный порок сердца | ЦВЛ | - центр восстановительного лечения |
| ГН | - глубоко недоношенный | ЦНС | - центральная нервная система |
| ЖКТ | - желудочно-кишечный тракт | УЗИ | - ультразвуковое исследование |
| НЭК | - некротизирующий энтероколит | ЭН | - экстремально недоношенный |
| ОАП | - открытый артериальный проток | ЭНМТ | - экстремально низкая масса тела |
| ОНМТ | - очень низкая масса тела | | |