

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОХРАНЫ  
МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

**ФАРЕЙТОР**

**Елена Валентиновна**

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ  
И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ,  
РОДИВШИХСЯ С МАССОЙ ТЕЛА МЕНЕЕ 1500 ГРАММОВ,  
В МЛАДЕНЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ**

14.01.08. – педиатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор **Г.А. Черданцева**

Екатеринбург – 2013

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	стр.7-12
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМАХ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С МАССОЙ ТЕЛА МЕНЕЕ 1500 ГРАММ (обзор литературы)</b> .....	стр.13-39
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	стр. 40 - 48
<b>ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С МАССОЙ ТЕЛА МЕНЕЕ 1500 ГРАММ, НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ</b> .....	стр. 49- 85
3.1. Состояние здоровья и особенности течения беременности у матерей глубоко недоношенных детей .....	стр. 49 - 56
3.2. Особенности неонатального периода недоношенных детей с массой тела менее 1500 грамм.....	стр. 57 - 63
3.3. Заболеваемость недоношенных детей с массой тела менее 1500 грамм при достижении постконцептуального возраста 38-40 недель.....	стр. 64 - 67
3.4. Заболеваемость недоношенных детей с массой тела менее 1500 грамм на первом году жизни.....	стр. 67 - 74
3.5. Оценка физического развития недоношенных детей в течение первого года жизни.....	стр74 – 85
<b>ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА И КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ МЕНЕЕ 1500 ГРАММОВ В ДИНАМИКЕ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ</b> .....	стр. 86 – 99
4.1 Особенности кислородного статуса недоношенных детей в динамике первого года жизни .....	стр. 85-92
4.2 Особенности клеточного метаболизма недоношенных детей на	

первом году жизни .....	стр. 92- 100
<b>ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕФИЦИТА РОСТА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ МЕНЕЕ 1500 ГРАММОВ .....</b>	<b>стр.100 - 106</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>стр. 107- 129</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>стр.130-131</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>стр132-133</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>стр.134-156</b>

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланин-аминотрансфераза

АСТ - аспартат-аминотрансфераза

БЛД - бронхолегочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ГВ – гестационный возраст

ГЗФАП–гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток

ДТБС – дисплазия тазобедренных суставов

ДЦП – детский церебральный паралич

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

ЛДГ – лактат- дегидрогеназа

НМПК – нарушение маточно-плацентарного кровотока

ОНМТ – очень низкая масса тела

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод

ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

РДС – респираторный дистресс- синдром

РЦОН - резидуальная церебральная органическая недостаточность

СЗРП – синдром задержки развития плода

ФОО – функционирующее овальное окно

ФР – физическое развитие

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

СРАР -метод респираторной поддержки с постоянным положительным давлением на выдохе

- ctHb(г/л) — концентрация общего гемоглобина
- ctO<sub>2</sub> (мл/дл) — артериальная концентрация общего кислорода в крови (сумма концентраций O<sub>2</sub> связанного с гемоглобином и физически растворенного в плазме)
- FCOHb (%) — фракция карбоксигемоглобина
- FHb (%) — фракция фетального гемоглобина, является отношением между фетальным и общим гемоглобином
- FMetHb (%) — фракция метгемоглобина.
- FO<sub>2</sub>Hb (%) — фракция оксигемоглобина, отражает процент оксигенированного гемоглобина относительно всех присутствующих в крови гемоглобинов, включая дисгемоглобины.
- FShunt (T)<sub>c</sub> — относительный физиологический шунт (процент венозной крови, которая не оксигенируется в процессе протекания по легочным капиллярам)
- p50(a) (мм рт ст) — напряжение кислорода крови при ее десатурации наполовину (на 50%); этот показатель отражает аффинитет гемоглобина к кислороду. По этому параметру можно оценить сродство гемоглобина к кислороду
- pO<sub>2</sub>(a) (мм рт ст) - парциальное напряжение кислорода в артериальной крови. Отражает адекватность поглощения кислорода в легких
- pO<sub>2</sub>(A-a)<sub>e</sub> (мм рт ст) – альвеоло-артериальный градиент по кислороду.
- RI(T)<sub>c</sub> – дыхательный индекс;
- sO<sub>2</sub> – насыщение кислородом крови и определяется как отношение между концентрацией O<sub>2</sub>Hb и Hb+ O<sub>2</sub>Hb.
- pH – концентрация водородных ионов; Это основной показатель pCO<sub>2</sub> (мм рт ст) – парциальное напряжение двуокиси углерода в крови

- $BE$  – характеризует избыток оснований. Показатель характеризует буферную способность крови.
- $sHCO_3$  – концентрация бикарбоната (гидроксикарбоната) в крови. .

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследований

В настоящее время особое внимание уделяется изучению состояния здоровья детей с массой тела при рождении менее 1500 г. Актуальность проблемы недоношенности возросла в связи с переходом российского здравоохранения с 1 января 2012 года на рекомендуемую ВОЗ регистрацию детей с массой тела при рождении от 500 грамм и включением их в государственную статистику [Приказ МЗ РФ №1687н от 27 декабря 2011г] [10, 13]. Современные научные достижения в области перинатальных технологий позволили повысить уровень выживаемости недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) [1,2,8]. Частота рождения детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ - менее 1 000 г) — 0,2%, с очень низкой массой тела (ОНМТ - от 1 000 до 1 500 г) - 0,8%. Однако именно эта категория детей определяет высокую смертность, заболеваемость и формирование инвалидизирующей патологии детского населения [64, 16 ]. В связи с чем, во многих современных работах уделяется большое внимание анализу состояния здоровья, показателей физического и нервно-психического развития недоношенных детей рожденных с ОНМТ и ЭНМТ [6, 7, 26, 41, 48, 77. 108, 117, 131, 172], зависимости этих критериев от срока преждевременных родов и факторов, приводящих к сверххранним родам

Решение этих проблем не отодвигает на второй план решение задач постнатального физического развития этой категории детей. Поскольку, даже современная интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с ОНМТ при рождении не предотвращают формирования отставаний массы тела и роста этих детей на первом году жизни, [138, 144].

Несомненно, щадящие режимы искусственной вентиляции легких с ранним переходом на неинвазивную вентиляцию со снижением параметров

оксигенации, попытки раннего энтерального питания, сокращение длительного постнатального применения стероидов значительно улучшили прогноз качества жизни детей с ОНМТ и их физического развития [120,126,].

Однако не во всех случаях грамотного выхаживания удается благоприятно повлиять на динамику роста. Проблема отставания в физическом развитии на первом году жизни у детей с ОНМТ требует дальнейшего изучения [54, 145].

Для понимания постнатального физического развития детей с ОНМТ очень важно учитывать изменения процессов метаболизма во время адаптации к жизни.

Энергетический обмен и увеличение массы тела у недоношенных детей с ОНМТ [14] несомненно связан с условиями выхаживания, профилактикой энергетических затрат, которые могут возникнуть при переводе их, например, из кювеза в кроватку. Не меньшее значение имеют осложнения, формирующиеся в процессе неонатального периода (БЛД, ОАП и т.п.), ухудшающие кислородный статус организма. Недостаточное поступление кислорода в клетку организма приводит к снижению синтеза АТФ, что в свою очередь, может приводить к закономерным метаболическим и морфологическим нарушениям в клетках, вплоть до их гибели. Именно гипоксия является одним из важных пусковых моментов при различных нарушениях обмена веществ. На фоне хронической тканевой гипоксии возможно снижение процессов синтеза структурных компонентов мембран, что несомненно влияет на процесс роста всего организма. Исследований клеточного метаболизма у глубоко недоношенных детей в доступной литературе встречаются единичными фрагментами , что и определило актуальность данной работы.

### **Цель исследования**

Оценить состояния здоровья и особенности физического развития на первом году жизни у детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм на основе исследования клеточного метаболизма ребенка

### **Задачи исследования**

1. Определить влияние перинатальных факторов на состояние здоровья и динамику физического развития детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм в первые 15 месяцев жизни.

2. Исследовать динамику физического развития и состояние здоровья детей, родившихся с массой тела при рождении менее 1500 грамм в течение первого года жизни.

3. Дать характеристику клеточного метаболизма детей с массой тела менее 1500 грамм при рождении по данным кислородного статуса и биохимическим показателям эндогенной интоксикации в динамике на первом году жизни.

4. Разработать прогноз формирования отклонений физического развития у детей с массой тела при рождении менее 1500 г.

### **Научная новизна**

Получены новые данные об особенностях клеточного метаболизма недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм на первом месяце жизни, в постконцептуальном возрасте 38-40 недель и на первом году жизни.

Впервые в работе определены диагностически значимые лабораторные критерии для оценки вклада метаболических нарушений крови в формирование нарушений физического развития детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм в динамике первого года жизни.

Доказано, что нервно-психическое, моторное и речевое развитие недоношенного ребенка на первом году жизни, состояние его здоровья и

уровень физического развития непосредственно связаны с его соматометрическими данными в 38-40 недель гестации

.

### **Практическая значимость**

В результате проведенного исследования определены прогностические критерии формирования нарушений физического развития (соматическая патология со стороны эндокринной системы у матери, развитие в течение настоящей беременности ХФПН декомпенсированной формы и НМПК III степени, уровень лактата и  $P_{50}$  в капиллярной крови у недоношенного ребенка в возрасте 1 месяца жизни), на основании которых предложен способ прогнозирования формирования дефицита роста к постконцептуальному возрасту 38-40 недель у детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм, позволяющий уже на первом месяце жизни выявить возможное нарушение физического развития ребенка и при неблагоприятном прогнозе провести необходимую терапию для коррекции состояния здоровья данного пациента. Получен патент (патент на изобретение № 2467328, зарегистрирован 20.11.2012 г.)

Внесены дополнения в программу диспансерного наблюдения детей с массой тела менее 1500 грамм при рождении в течение первого года жизни с учетом выявленных особенностей состояния здоровья, физического развития ребенка, особенностей клеточного метаболизма и кислородного статуса.

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

1. Состояние здоровья глубоко недоношенных детей первого года жизни характеризуется высокой частотой неврологических нарушений, повышенной заболеваемостью, отставанием в физическом и НПР, что непосредственно связано с антропометрическими показателями недоношенного ребенка в постконцептуальном возрасте (ПКВ) 38-40 недель.

2. Задержка роста младенцев к постконцептуальному возрасту 38-40 недель коррелирует с показателями кислородного статуса и эндогенной интоксикации

3. Прогнозирование формирования дефицита роста к постконцептуальному возрасту 38-40 недель у недоношенных детей с массой тела менее 1500 грамм возможно в неонатальном периоде.

### **Апробация диссертации**

Основные положения работы доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Учёного совета ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, Республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в охране репродуктивного здоровья женщины» (Екатеринбург, 2007 г.), I Конгрессе педиатров Урала «Актуальные проблемы педиатрии» (Екатеринбург, 2008 г.), Республиканской научно - практической конференции «Нерешенные вопросы охраны здоровья внутриутробного плода» (Екатеринбург, 2008г), I Конгрессе федерации педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Киев, 2009 г.).

### **Публикации и внедрения**

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 – в печатных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций.

Разработан «Способ прогнозирования дефицита роста глубоко недоношенных детей с очень низкой массой тела в постконцептуальном возрасте 38-40 недель», получен патент (патент на изобретение № 2467328, зарегистрирован 20.11.2012).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования,

двух глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего источника, в том числе иностранных. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками.

## **ГЛАВА 1.**

### **Современные представления о проблемах здоровья детей, родившихся массой тела менее 1500 грамм (обзор литературы).**

#### **1.1. Эпидемиология преждевременных родов.**

##### **Аспекты выхаживания глубоко недоношенных детей.**

Сохранение жизни и здоровья недоношенным детям продолжает оставаться одной из первоочередных задач пери- и неонатологии.

По мере решения проблемы снижения заболеваемости и смертности доношенных новорожденных все более актуальной становится задача оптимизации медицинской помощи недоношенным детям, и в первую очередь детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела. По этой причине акцент научно-практических исследований в области перинатологии в последнее десятилетие был перенесен в плоскость профилактики и лечения перинатальных заболеваний именно у детей с выраженной морфо-функциональной незрелостью [12].

На фоне неблагоприятных экологических и социально-экономических факторов, успехов в лечении различных форм бесплодия, привычного невынашивания, осложнений течения беременности отмечается относительно более частое вовлечение в репродуктивный процесс женщин с высоким риском невынашивания [113].

Частота преждевременных родов в развитых странах колеблется от 6 до 12% [2, 52, 58, 63, 73, 112, 136, 174, 178] и за последние 10 лет имеется тенденция к повышению их числа [129, 152]. Для менее развитых стран характерна более высокая частота преждевременных родов, в среднем она

составляет 11 - 22%.

В России частота преждевременных родов ниже и составляет 4,5- 6,8% от всех родов [54, 101, 112]. Это связано с переходом Российского здравоохранения на критерии определения перинатального периода с 22 недель беременности, рекомендованные ВОЗ, только в 2012 году (приказ № 1687н Министерства здравоохранения и соцразвития РФ от 27. 12. 2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи»).

Преждевременными, согласно классификации ВОЗ, считаются роды, произошедшие с 22 до 37 полных недель беременности с массой плода от 500 грамм.

В мировой практике преждевременные роды делят на три группы с учетом сроков беременности:

от 22 до 27 недель – очень ранние преждевременные роды,

от 28 до 33 недель – ранние преждевременные роды,

в сроке 34-37 недель – преждевременные роды.

Это деление вполне оправдано, так как причины прерывания и исходы для новорожденного различны в эти периоды беременности [111,112].

По мере развития перинатального взгляда на возможность сохранить жизнь детям с ОНМТ и ЭНМТ, стало понятным, что проблемы этих детей связаны в большей степени с теми же самыми факторами, которые являются причиной прерывания беременности у их матерей. Для преждевременных родов характерна многофакторность причин, обусловленная тем, что внутриутробное развитие плода тесно связано с состоянием здоровья матери. Выживаемость, заболеваемость и будущее развитие ребенка с ОНМТ зависит не столько от срока преждевременных родов, сколько от наличия факторов, приведших к рождению в столь ранние сроки.

В многочисленных исследованиях показано, что существует большое количество причин возникновения недоношенности [55, 73, 87, 150, 155].

Часто происходит взаимодействие целого комплекса факторов, из которых одни могут быть предрасполагающими, а другие – разрешающими [27,79].

Факторы риска преждевременных родов в настоящее время хорошо изучены. Однако 30-50% преждевременных родов происходят без видимой причины [97,160]. Наиболее значимыми факторами риска развития идиопатических преждевременных родов являются социально-демографические и медицинские.

К социально-демографическим относятся следующие факторы: низкое социально-экономическое положение, неблагоприятные условия труда (воздействие бензола), психо-эмоциональный стресс, интенсивное курение (более 10 сигарет в день), употребление наркотиков, возраст младше 17 и старше 34 лет, национальная принадлежность [1, 51, 58, 112,161, 174].

Медицинские факторы, существующие до беременности: преждевременные роды в анамнезе (одни преждевременные роды в анамнезе увеличивают риск их повторного возникновения в 4 раза, двое преждевременных родов – в 6 раз) [2, 112, 113], привычное невынашивание, отягощенный акушерский анамнез, высокий паритет родов, аномалии мочеполовой системы, экстрагенитальные заболевания, низкий индекс массы тела, генетическая детерминированность (низкий вес матери при рождении, аллельная принадлежность женщины по гену GPIIIA) [2,111, 112].

Имеют значение и медицинские факторы, возникшие при данной беременности: многоплодная беременность (около 30% преждевременных родов) [50, 111], многоводие, маловодие, истмико-цервикальная недостаточность, кровотечение в дородовом периоде, патология плаценты (предлежание, отслойка), преждевременный разрыв плодных оболочек (25-38% случаев) [50], гипер- и гипотензия, преэклампсия, анемия [44], фето-плацентарная недостаточность [2, 51, 23], врожденные пороки развития (ВПР) плода, изосенсибилизация, тромбофилические нарушения, инфекции (бессимптомная бактериурия, b- гемолитический стрептококк, хламидиоз,

бактериальный вагиноз, хориодецидуальный воспалительный

Основными причинами прерывания беременности в сроке 22-27 недель являются, по данным Сидельниковой В.М., ИЦН, инфекция, пролабирование плодного пузыря, ПИОВ, многоплодие и пороки развития плода. [111] Анализируя причины преждевременных родов в более поздние сроки, т. е. после 28 недель, тем же автором [111]. было выявлено, что 40% преждевременных родов обусловлены наличием инфекции, 30% родов происходит в связи с ПИОВ, что также нередко обусловлено восходящей инфекцией. Второй по значимости причиной преждевременных родов является хронический дистресс плода, обусловленный развитием плацентарной недостаточности при гестозах, экстрагенитальных заболеваниях, тромбофилических нарушениях.

Преждевременные роды определяют уровень перинатальной смертности и заболеваемости [12, 20, 81, 129, 156, 164]. Перинатальная смертность недоношенных новорожденных в 20 раза выше, чем доношенных [122], мертворождаемость при преждевременных родах наблюдается в 8-13 раз чаще, чем при своевременных родах. На долю недоношенных детей приходится 60-70% ранней неонатальной смертности и 65-75% детской смертности [126, 160, 174]. Однако за последние десятилетия тенденция неонатальной и младенческой смертности детей, родившихся преждевременно, по данным развитых стран, оптимистична:

- смертность детей с массой тела при рождении 1000–1500 г снизилась с 50 до 5%;
- смертность детей с массой тела 500–1000 г уменьшилась с 90 до 20% [93].

Однако в менее развитых странах сохраняется высокий уровень смертности глубоко недоношенных детей, особенно у детей с ЭНМТ при рождении, достигая 60% [170].

В крупных мировых перинатальных центрах с высоким уровнем оказания помощи около 80 - 85% младенцев с очень низким весом при

рождении выживают и выписываются домой [162, 175]. Однако в течение 2 лет после выписки 2—5% из них умирают от осложнений, связанных с преждевременным рождением [162, 180].

Смертность и заболеваемость недоношенных новорожденных напрямую зависит от срока гестации [31, 65, 130]. К такому выводу привели все исследования выживаемости недоношенных детей (независимо от того, проводился анализ по больницам или по географическим регионам).

При создании оптимальных условий на современном этапе могут выжить 25% детей с массой тела 700 грамм (гестационный возраст 24-25 недель), 50% детей с массой тела 800 граммов (гестационный возраст 26 недель), 75% детей с массой тела 1000 граммов (гестационный возраст 27-28 недель), свыше 90% детей с массой тела 1200-1500 граммов (гестационный возраст 29-30 недель) [56]. По данным Т. Markestad и соавт., среди 696 детей с ЭНМТ сроком гестации 22-27 недель 27% родились мертвыми или умерли в первые часы жизни, 14% умерли в неонатальном периоде, 59% переведены на следующий этап выхаживания. Среди родившихся при сроке беременности менее 23 недель выживаемость составили 0%, в 23 недели – 16-39%, в 25 недель – 66-80%, в 27 недель – 82-93%.

О неудовлетворительных исходах для детей в сроке беременности от 22 до 24-25 недель указывает и Савельева Г.М. с соавт. (2008) [102].

Подобные результаты позволяют считать, что при сроке 23-25 недель существует некий биологический «барьер», препятствующий выживанию этих детей [84, 173].

По данным Subramanian, среди детей с массой до 500 г выживают 11,6%, от 500 до 749 г – 50,7%, от 750 до 1000 г – 83,9%.

В Российской Федерации выживаемость детей с массой тела менее 1000г по данным Т.Г.Демьяновой составляет от 7,3 до 28,8%, по данным Сайдашевой Э.И.(2004) – 78%.

Актуальность проблемы недоношенности значительно возросла в связи

с переходом Российского здравоохранения в 2012 году на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения и включением в государственную статистику перинатальной смертности новорожденных с массой тела от 500 грамм и более (приказ № 1687н Министерства здравоохранения и соцразвития РФ от 27. 12. 2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи»). [1, 10, 11, 161].

Международная статистическая классификация болезней (МКБ-10) относит новорожденных, родившихся с гестационным возрастом менее 28 полных недель, к *крайне незрелым* детям (код P07.0). Большинство из них рождается с массой тела менее 1000,0 г, что согласно рекомендациям ВОЗ 1977г определяется как *экстремально низкая масса тела*, по МКБ-10 как *крайне малая масса тела* (код P07.2). Дети с ОНМТ и гестационным сроком более 28 недель гестации относятся к более зрелым недоношенным детям, имея код по МКБ-10 P 07.1.

Благодаря совершенствованию методов выхаживания и развитию реанимационной службы и интенсивной терапии в перинатальной медицине с использованием новых технологий выживаемость недоношенных с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении постоянно увеличивается [8, 12, 13, 32, 40, 45, 67, 98, 116,119, 126, 171].

Новорожденные, массой тела менее 1500 г. составляют 12% от всех недоношенных [41]. Частота рождения детей с очень низкой массой тела составляет 0,8 – 2,2 % среди всех новорожденных, а с экстремально низкой массой тела– 0,2 – 1,0% [12, 30, 47, 59, 72, 116, 172]. Однако на их долю приходится 25% всей перинатальной смертности и 50% неонатальной [163]. Это обусловлено глубокой незрелостью организма, которая проявляется прежде всего в невозможности адекватного взаимодействия органов и систем этих детей с внешней средой и возникновением в первые дни после рождения нарушений адаптации к внеутробным условиям существования.

Адаптация организма новорожденного ребенка к внеутробной жизни

является результатом радикальной функциональной перестройки всех органов и систем.

Укорочение периода внутриутробного развития и связанная с этим морфологическая и функциональная незрелость многих жизненно важных органов и систем недоношенного ребенка определяют особенности течения периода адаптации к условиям внеутробной жизни, оказывая существенное влияние на уровень перинатальной заболеваемости, смертности и на последующее формирование ребенка. Понятие «зрелость» тесно связано с понятием «гестационный возраст» — истинный возраст ребенка с момента зачатия до рождения. Знание гестационного возраста позволяет оценить характер внутриутробного развития плода.

Выделяют несколько значимых для прогноза периодов:

- период острой кардиореспираторной адаптации к внеутробной жизни (первые 24 часа жизни)
- транзиторный период адаптации к внеутробной жизни (первые 3-5 суток жизни)
- период стабилизации (до 1 месяца жизни)
- отдаленный период (после первого месяца жизни)

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что процессы постнатальной адаптации этих детей имеют существенные особенности, в частности, более длительный период стабилизации соматических показателей, который продолжается у этих детей в течение 3-4 недель, что можно считать периодом ранней постнатальной адаптации недоношенных новорожденных. Период постнатальной адаптации к окружающей среде у недоношенных детей растягивается на 1—2 мес.

Неонатальный период у глубоко недоношенных, перенесших перинатальную асфиксию, может осложняться развитием патологических клинико-лабораторных состояний, включая олигоурию, гипонатриемию, гемодинамические расстройства, формирование полиорганной

недостаточности. Возникая в раннем неонатальном периоде эти критические состояния ухудшают краткосрочный прогноз и значительно снижают качество будущей жизни, в том числе за счет неврологических расстройств

Несомненно, что морфофункциональные особенности организма недоношенного ребенка определяют принципы его выхаживания [88]. Используя современные технологии необходимо создать условия, которые должны быть приближены к внутриутробным, и заменить функции, которые у недоношенного ребенка еще не развились. Современные технологии выхаживания детей с ОНМТ и ЭНМТ включают: антенатальную профилактику РДС при угрозе преждевременных родов, раннюю респираторную поддержку с использованием СРАР, заместительную терапию сурфактантом, сердечно-сосудистую поддержку, профилактику нозокомиальной инфекции, обеспечение развивающего ухода, охранительного режима [12, 85].

## **1.2 Особенности состояния здоровья глубоко недоношенных детей на первом году жизни**

Недоношенность оказывает существенное влияние на показатели заболеваемости и смертности детей, на уровень физического и нервно-психического развития [1, 9, 17, 26, 33, 76, 176]. При изучении заболеваемости детей с низкой массой тела при рождении в многочисленных работах был выявлен ряд общих закономерностей.

Важно отметить, что увеличение выживаемости глубоко недоношенных новорожденных, сопровождается повышением частоты выявления патологических состояний у детей в различные возрастные периоды их жизни, обусловленные перинатальными проблемами [99, 134, 124]. Частота перинатальных поражений у детей первых месяцев жизни, по данным разных авторов, колеблется от 15-60% до 65-85% среди младенцев, рожденных недоношенными с экстремально низкой массой тела.

Известно, что перинатальная патология как нервной, так и других

функциональных систем организма новорожденного ребенка характеризуется значительно большей тяжестью, разнообразием и комплексностью нарушений [134]

Неонатальный период характеризуется высоким уровнем заболеваемости. Осложнения неонатального периода отмечаются у 40-50% детей с низкой массой тела.

Особое место занимают перинатальные поражения нервной системы, поскольку тяжелые их формы сопряжены с риском последующей инвалидизации пациентов.

ППЦНС у глубоко недоношенных детей имеет ишемически-гипоскический или ишемически-геморрагический генез.

По данным ряда авторов [3, 67, 77, 166] ВЖК являются одной из важных причин заболеваемости и смертности недоношенных детей. У недоношенных детей с ГВ до 32 недель и массой тела менее 1500 грамм ВЖК встречается в 50% случаев, а с массой тела меньше 1000 грамм – в 75-80 % случаев [15,]. По данным Алиевой Л.Б. и соавт. частота встречаемости ВЖК среди преждевременно родившихся детей составляет 20-25%, а среди глубоко недоношенных новорожденных с массой тела от 500 до 749 грамм – до 45% [4]. ВЖК составляют в структуре перинатальной смертности недоношенных от 8,5 до 25%.

Перивентрикулярная лейкомаляция является одной из основных причин формирования в дальнейшем детского церебрального паралича – от грубой задержки психомоторного развития до минимальных неврологических отклонений с полной социальной реабилитацией, эпилепсии [53]. ПВЛ представляет собой локальный или распространенный некроз перивентрикулярного белого вещества головного мозга. В группе выживших детей частота ПВЛ встречается у 5-17%, в среднем – у 9,2% новорожденных со сроком гестации менее 32 недель

У детей, родившихся с ОНМТ менее 32 недель особенно часто

развивается РДС [ 57,107]. Частота развития РДС зависит от частоты преждевременных родов, она снижается при увеличении сроков гестации. Респираторный дистресс-синдром гораздо чаще встречается у рожденных ранее 28 недель гестации (заболеваемость в этой группе составляет до 80%) и остается серьезной проблемой у 25% детей, рожденных ранее 34 недель гестации [60].

Частота бронхолегочной дисплазии (БЛД) в среднем составляет 20% от числа всех детей, потребовавших проведения ИВЛ, с колебаниями от 5% до 68% [36, 100, 110, 125, 123, 134, 157]. Такой большой разброс зависит от массы тела при рождении и гестационного возраста ребенка. По данным разных исследований частота развития БЛД составляет 73% в группе детей с массой тела при рождении менее 1000 грамм, 41% - с массой тела 1000-1499 грамм [83]. Частота БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении. [77]. Так, у детей с весом при рождении 501-750 г, по результатам различных исследований, БЛД отмечается в 35-67%, а у детей с массой тела 1251—1500 г при рождении — в 1-3,6% случаев [25]. Современные исследования демонстрируют значительное снижение смертности у пациентов с БЛД, составляющей 4,1% в первые три месяца жизни, и 1,2-2,6% в грудном возрасте [82].

Летальность при БЛД на первом году колеблется в пределах 23-36% [83].

У глубоко недоношенных детей имеет место длительное функционирование фетальных коммуникации. По данным Дашичева В.В. и соавт. [37,38] у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 34 недель в 1-й и 2-й половинах первого месяца жизни методом доплерографии функционирующий артериальный проток установлен в 88 и 60% случаев соответственно, а ФОО – в 100%. По данным различных исследований частота развития гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП) у детей с весом при рождении менее 1500 грамм составляет от 28% до 70%. в зависимости от гестационного возраста.

Чем меньше гестационный возраст ребенка, тем выше частота заболевания. По данным Европейского союза регистрируется около 15 000 случаев ГЗФАП ежегодно. У детей, родившихся ранее 32 недели беременности, данное состояние наблюдается в 10–20% случаев, у детей родившихся до 28 недели – в 25–70% [94].

По данным Малышевой И.В., 2008 [74] в группе детей 22-26 недель гестации частота ГЗФАП составила 26%, 27-28 недель - 17%, 29-30 недель - 9%, 31-34 недели - 1,3%.

По данным Fanaroff A.A. и соавт.[149], частота гемодинамически значимого функционирующего АП (ГЗФАП) у новорожденных с очень низкой МТ при рождении (ОНМТ) составляет от 13% у детей МТ 1251–1500 г до 49% у новорожденных с МТ 501–750 г.

Одной из тяжелых форм заболевания, свойственных недоношенным детям, является ретинопатия. У детей с массой тела при рождении до 1500 грамм ретинопатия встречается в 19-47%, до 1000г - в 47-74% [103] , а до 750г - достигает 90%. По данным Федоровой Л.А, ретинопатия недоношенных диагностирована у 76,3% детей. Значимой для прогноза является ретинопатия недоношенных 3, 4 и 5 степеней. Диагностировано 42 случая ретинопатии 3-5 степени (45% среди всех больных), из них 3 степень болезни состоялась у 38 детей, 4-5 степень – у 4 детей. Тяжелое нарушение зрения в виде слепоты, обусловленной ретинопатией недоношенных, отмечено в 8% случаев [103, 104].

В наблюдениях Демьяновой Т.Г., 2004, ретинопатия отмечалась у 57,1% детей с массой тела до 1000 г и у 34,2% - от 1000 до 1500 г [128].

Более высокую частоту развития ретинопатии недоношенных в своих исследованиях отмечает Сайдашева Э.И – у 62 – 92% детей [104, 105], однако следует заметить, что под наблюдением находились дети только с ЭНМТ и ГВ менее 27 недель. Тяжелая степень ретинопатии у данной категории детей наблюдалась от 21 до 62%, частота неблагоприятных исходов РН составила

10,2% [105]. В Швеции показатель частоты тяжелых форм РН в 2007 году среди аналогичной категории пациентов составил 35% [146].

Сохраняется высокая частота развития анемии у недоношенных детей. Она наблюдается в 50-100% случаев в первые 2 месяца их жизни [90, 91, 114]. Тяжесть анемии прямо пропорциональна гестационному возрасту ребенка. В первые месяцы жизни у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении и гестационным возрастом менее 30 недель в 80-90% случаев отмечается тяжелая анемия, требующая переливания эритроцитарной массы. В возрасте 3-4 месяцев жизни развивается поздняя анемия недоношенных [109].

Практически у каждого ребенка с массой тела при рождении менее 1500 грамм на первом году жизни был выявлен рахит разной степени тяжести [48, 108].

Частота НЯК – болезнь выживших недоношенных, среди недоношенных с ЭНМТ НЯК встречается в 2 раза чаще, чем у детей с ОНМТ, и развивается примерно в 13,6%. [88]

Отмечается высокая заболеваемость ОРВИ и пневмонией (40,5%) [7, 48]

### **1.3. Физическое развитие глубоко недоношенных детей на первом году жизни**

Основой составления программ ведения и реабилитации детей, родившихся недоношенными, на первом году жизни является оценка физического развития.

Физическое развитие детей – один из основных показателей комплексной оценки здоровья, который представляет собой совокупность морфологических и функциональных свойств организма, характеризующих процесс его роста и созревания, является мерилем дееспособности ребенка, его выносливости. Следует отметить, что исследования последних лет показывают важность этих показателей как при рождении – являясь

исходным уровнем, отражающим особенности внутриутробного развития, и являющиеся прогностически значимыми на последующие годы жизни [78]. Происходит существенное изменение ФР при нарушениях течения гестационного процесса. По данным многих исследователей [1, 92, 128, каждому возрастному периоду свойственна определенная скорость роста, обусловленная морфофункциональными особенностями.

Преждевременное рождение ребенка прерывает беспрецедентное — трехкратное увеличение массы тела плода, наблюдающееся в течение 3-го триместра беременности. Эти изменения, по данным ряда аналитических наблюдений, сказываются не только на показателях физического развития, но и на психомоторном, соматическом статусе детей в ближайшем и отдаленном будущем, наиболее уязвимы младенцы, рожденные с очень низкой массой тела [183].

Оптимальным развитием следует считать модель внутриутробного развития [108, 167], поскольку плацентарный обмен нутриентов можно расценивать как сбалансированное «естественное парентеральное питание», содержащее белки, жиры, углеводы, витамины и микроэлементы [167, 153]. Однако действие перинатальных причин, приводящих к преждевременному рождению детей в малые сроки гестации, формирующих заболевания новорожденных, вероятная задержка внутриутробного развития, проявляющаяся не только дефицитом массы, длины тела, морфофункциональная незрелость органов и систем недоношенных младенцев, изменившееся внешне средовое воздействие не позволяют сохранить естественный интенсивный темп роста, характерный для внутриутробного развития. [ 61, 183]

В период с 26 по 40 неделю беременности масса тела плода возрастает в четыре раза. Если новорожденные с ОНМТ к определенному сроку гестации имеют синдром задержки плода, тенденция и набор массы тела внутриутробно у них значительно отличается от истинно зрелых детей. Рост

и набор массы тела новорожденного резко замедляется по сравнению с внутриутробным периодом [143, 145].

Еще в 1974 году показано, что к 40-й неделе постменструального возраста масса тела ребенка с ОНМТ на 1000 грамм меньше, чем предполагаемая масса тела ребенка, рожденного в срок, а рост на 3-5 см меньше.

Для понимания постнатального физического развития детей с ОНМТ очень важно учитывать изменения процессов метаболизма во время адаптации к жизни [135]. У доношенного ребенка рождение сопровождается быстрым переключением путей метаболизма с углеводного типа у плода на липидный метаболизм у новорожденного [135].

У детей, родившихся в сроках с 26-й по 30-ю неделю гестации, доля жировой и нежировой энергии в общем энергетическом обмене плода примерно равноценна. У плода синтез липидов из глюкозы происходит очень активно. Однако как это происходит у новорожденных, родившихся в сроках гестации до 30 недель – не известно.

Организм плода получает постоянный приток нутриентов из циркуляторного русла матери и в очень небольшом количестве из амниотической жидкости. Следовательно, энзиматические, гормональные и физиологические возможности кишечника плода и поджелудочной железы слабо развиты. Можно предположить, что у детей в сроках сверхранных родов эти нарушения остаются долго, что необходимо учитывать при выхаживании новорожденных с ОНМТ. При этом способность метаболизировать лактозу у таких детей в 3-5 раз выше, чем глюкозу. Следовательно, так важно использовать грудное молоко матери, адаптированное к срокам гестации ребенка [135].

Величина суточных прибавок даже в раннем неонатальном периоде влияет на дальнейшее физическое и психомоторное развитие [142].

R. Ehrenkranz (2006) установил связь между темпами физического

развития и отдаленными неврологическими последствиями, наблюдая 495 новорожденных с массой от 501 до 1000 г во время лечения в ОРИТ. В группе детей с наибольшими показателями среднесуточной прибавки массы тела определялась наиболее низкая неврологическая заболеваемость в скорректированном возрасте 18 и 22 месяца [149].

По данным В. Latal-Hajnal и соавт. (2003), замедление темпов постнатального физического развития у новорожденных с ОНМТ, сохраняющееся до двухлетнего возраста, сопровождалось существенной задержкой психомоторного развития. У 22,9% из них в возрасте 9 месяцев диагностировали детский церебральный паралич, тогда как в группе младенцев с нормальной массой тела такая патология наблюдалась лишь в 1,2% [160]. В исследованиях, проведенных в Нидерландах, среди детей с массой тела менее 750 грамм, рожденных в 1996 и в 2005 годах, показано что дети, формирующие задержку постнатального роста, имели отставание познавательного и моторного развития в 5,5 лет [143].

Недоношенных детей характерны более высокие темпы прироста массы и длины тела на первом году жизни (за исключением первого месяца). В исследованиях Лебедевой О.В. и соав. [71] показана неравномерность нарастания массоростовых показателей. В первые полгода преимущественно имеет место «догоняющий» вес и отставание в росте. Во втором полугодии характерно отставание основных антропометрических показателей по типу гипостатуры. При этом крайне незрелые дети по абсолютным показателям роста и массы тела значительно отстают («миниатюрные» дети), занимая 1—3 «коридор» центильных таблиц. В последующие годы жизни глубоко недоношенные дети могут сохранять своеобразную гармоническую «задержку» физического развития, создавая предпосылки для формирования так называемого «миниатюрного» типа телосложения у взрослых. [51,149, 151].

Отставание в физическом развитии на первом – втором году жизни является практически неотъемлемой чертой глубоко недоношенных детей. [182]. Неадекватное поступление питательных веществ, энергетический и белковый дефицит в первые дни жизни, тяжесть состояния и назначение большого количества лекарственных препаратов способствуют отставанию показателей роста и массы тела. Согласно результатам, опубликованного в 2008 году исследования, [51] были выделены неонатальные факторы риска отставания в физическом развитии:

- 1) масса при рождении менее 750 грамм,
- 2) язвенно-некротический энтероколит,
- 3) искусственная вентиляция легких с жесткими параметрами в первые 24 часа жизни.
- 4) поздний переход на энтеральное питание,
- 5) формирование и тяжелое течение бронхолегочной дисплазии,
- 6) постнатальное длительное применение стероидов.

Во многих работах значительное влияние на дальнейший рост и развитие отведено энтеральному и парентеральному питанию глубоко недоношенных детей [19, 20, 29, 34, 35, 80, 89, 166, 177]. В настоящее время разрабатываются и внедряются специально для вскармливания детей с малой массой тела фортификаторы грудного молока, представляющие собой комплексы, содержащие частичный гидролизат белков коровьего молока, необходимые минеральные вещества и витамины [118]. Доказано, что использование фортификаторов грудного молока способствует лучшему приросту показателей физического развития, помогает корректировать метаболические нарушения. Это подтверждают и исследования Г.А. Алямовской и Е.С. Кешишян, 2009 г, однако достоверно значимых различий абсолютных значений массоростовых показателей глубоко недоношенных детей при

достижении ими 40 недельного срока гестации в зависимости от характера вскармливания не отмечалось [6].

По данным Национального института здоровья ребенка и человеческого развития США около 90% младенцев с ОНМТ при рождении имеют задержку постнатального развития на момент достижения 36–38 недель постконцептуального возраста [136, 145, 148, 170, 178].

При оценке физического развития, по данным Демьяновой Т.Г., 2001, выявлено, что все дети родившиеся с массой тела до 1000 г, и каждый третий ребенок с массой тела при рождении до 1500г (38,5%) имели выраженный дефицит массы тела на первом году жизни. У них же отмечено отставание в росте. К году нормальное физическое развитие имели только 33% детей, родившихся с массой тела от 1000 до 1500 г [47].

В исследованиях Сорокиной З.Х. (117) при оценке физического развития этой категории детей, выявлено, что по шкале (разработанной специально) центильного типа к году имеют низкие показатели – 6% детей, средние – 23% и выше средних показателей – 70%. Однако, оценка физического развития здесь идет внутри группы детей с ОНМТ и не сравнивается с нормой (доношенными детьми).

В исследованиях Андреюк О. Г. (2011) [7] анализ физического развития показал, что число детей с ЭНМТ и ОНМТ, имеющих отклонения физического развития в возрасте 1 года, составило 67,7 и 53,6 % соответственно, в основном за счет низкого роста и формирования дефицита массы тела. Проводя сравнительный анализ между группами недоношенных детей [7], автором было выявлено, что дети с ЭНМТ и ОНМТ в возрасте 1 года различались по массе тела и не различались по длине тела за счет одинаковых прибавок массы тела и большей прибавки длины тела у детей с ЭНМТ.

По данным О.В. Стенниковой (2010) [120] средние показатели массы тела недоношенных достигают показателей доношенных детей к 12 месяцам жизни, в то время как по длине недоношенные дети отстают от сверстников, рожденных в срок, до конца первого года жизни. Однако в этом исследовании не была указана первоначальная масса недоношенных детей.

К тому же до конца не выявлены причины, не позволяющие достичь глубоко недоношенным детям параметров доношенных детей к 40 неделям гестации. Возможно, они связаны как с общими закономерностями (незрелостью ферментных систем и меньшей возможностью усвоения питательных веществ), так и с индивидуальными особенностями каждого ребенка, наличием у него сопутствующей патологии, длительно сохраняющихся обменных нарушениях и т.д., что и определило актуальность данной работы.

Темпы нервно-психического развития недоношенных детей в первые 1,5 года обычно замедленны, и степень этой задержки зависит от степени недоношенности — это своеобразная «норма» для незрелых детей. При отсутствии поражения нервной системы даже крайне незрелые дети к 2—3 годам по уровню психомоторного развития не отличаются от доношенных, хотя у многих из них сохраняются эмоциональная лабильность, утомляемость и быстрая истощаемость нервных процессов. Полноценное развитие недоношенных детей во многом зависит от социально-экономических и медико-организационных факторов.

По данным Демьяновой Т.Г., 2001, большинство глубоко недоношенных детей к первому году жизни имеют задержку психомоторного развития. Наиболее выраженные нарушения отмечаются со стороны моторики, сенсорного, речевого развития и органов чувств [47].

В исследованиях Бениса Н.А. и Самсоновой Т.В [21] 1/3 детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм к скорректированному возрасту одного года имели задержку нервно-психического развития.

Именно эта группа является основной группой риска по инвалидизации в детском возрасте [5, 17, 76, 93, 141, 151]. Частота инвалидизации недоношенных в 22 раза выше, чем детей, рожденных в срок.

Примерно 1/3 детей с очень низкой массой тела при рождении становятся инвалидами с детства. Следует отметить, что у детей с экстремально низкой массой тела при рождении инвалидность формируется в 1,7 раза чаще, чем у детей с очень низкой массой тела [124].

В возрасте 1-го года инвалидами, по данным Самойловой А.В., Ногтевой Л.Г.(2008г) [106], стали 37% детей, родившихся с ОНМТ. Аналогичные результаты показаны и в работе Курносова Ю.В. (2013г) [69]. По данным Демьяновой Т.Г. инвалидность у данной категории детей была оформлена в 29% случаев, из них 86% составили дети, рожденные с ЭНМТ, и 14% детей- с ОНМТ [48].

В ходе наблюдения за детьми с ЭНМТ Яновой И.А. и соавт. [133] было выявлено, что 56,25% детей имеют грубые неврологические дефекты, из них 18,75% детей отстают в психическом развитии, инвалидизация среди данной категории детей составила 43,75%.

Чем лучше организация и материально-техническое обеспечение лечебного процесса, тем ниже процент инвалидизации. По данным Maureen Nask, Harriet Friedman, 1998г. уровень инвалидности для детей, рожденных в возрасте 23 недель гестации, колеблется от 0 до 33%, в возрасте 24 недель - от 8 до 22%, в возрасте 25 недель – от 12 до 29% и в возрасте 26 недель - от 10 до 18% .

По данным университета Калифорнии, среди детей, родившихся на 24-й недели гестации, к году не имели инвалидизирующей патологии 28%, на 26-й неделе гестации – 63%. Тем не менее у выживших детей с ЭНМТ, не

имеющих инвалидности часты задержка психомоторного развития и нарушения интеллекта.

Аналогичные выводы были получены и В. Larroque и al. [159], авторами было выявлено, что у детей с массой тела менее 1500г и гестационным сроком менее 32 недель при рождении к 5 летнему возрасту у 5% детей была тяжёлая инвалидность, у 9% - умеренная инвалидность и у 25% - лёгкая инвалидность. Инвалидность чаще была у пациентов, родившихся в ГВ 24 - 28 недель 49% детей, по сравнению с теми, кто родился в ГВ 29 - 32 недели, 36%. Все степени инвалидности уменьшались при увеличении ГВ.

Среди основных факторов, приводящих к инвалидности среди выживших детей с ЭНМТ, выделяют поражение головного, спинного мозга и органа зрения той или иной степени тяжести, глухоты и умственной недостаточности.

По данным Сайдашевой Э.И неблагоприятный исход ретинопатии наблюдался у 7-8%детей [104]. По данным зарубежных авторов ретинопатия у детей с ЭНМТ только в 1,2% -7% случаев приводит к необратимым последствиям - к слепоте [147].

По данным Американского общества акушеров-гинекологов (2002) среди выживших глубоко недоношенных детей возрастает риск развития неврологических нарушений, частота которых, включая церебральные параличи, в 1990-1998гг. по сравнению с 1982-1984гг. увеличилась с 16 до 25%, и глухоты – с 3 до 7% соответственно.

Тревожные данные опубликованы Центром здоровья в Фениксе (США ): среди детей с церебральным параличом, выживших при массе тела менее 1000 грамм и/или сроком гестации менее 28 недель, у 1/3 детей при МРТ выявлено поражение мозжечка .

По данным университета в Хельсинки, у выживших детей, родившихся ЭНМТ, частота церебральных параличей составляет 11%, других двигательных нарушений – 24%, изменений зрения – 23%, речи – 42%. Не

обнаружено изменений у 42% детей .

Почти все глубоконедоношенные дети нуждаются в длительном медицинском наблюдении. От 33 до 68% нуждаются в обучении в спецшколах.

Отдаленные наблюдения (к трем годам) указывают на наличие более чем у половины глубоко недоношенных при рождении детей нервно-психических нарушений, замедлений психомоторного и физического развития. Развитие таких детей сопровождается отставанием по медицинским, поведенческим, когнитивным и социальным показателям, хотя не достигающим до аномальных, патологических. Что свидетельствует о необходимости оптимизации этапов выхаживания и наблюдения за глубоко недоношенными детьми.

#### **1.4 Особенности метаболизма недоношенных детей**

Особенно трудно у недоношенных детей проходит этап метаболической адаптации по причине неадекватности ферментных систем, с помощью которых осуществляется смена внутриутробного обмена веществ метаболизмом новорожденного. В организме недоношенного ребенка в первые дни жизни происходит существенные сдвиги гомеостаза, которые могут тормозить процессы жизнедеятельности. Процессы метаболической адаптации у недоношенных детей замедлены.

В первые часы и дни жизни ребенка отражением адаптационных изменений, происходящих в организме при переходе от внутриутробного существования к внеутробному, являются показатели газового и кислотно-основного гомеостаза, поскольку именно они имеют важное значение в процессе становления легочного дыхания.

По данным ряда исследований, проведенных в 70-80-х года прошлого века, первые 15-30 минут жизни являются острой фазой адаптации, сопровождающейся вследствие прекращения фетоплацентарного кровообращения снижением  $pO_2$  в крови, повышением  $pCO_2$  и уменьшением  $pH$ . Через час после рождения  $pO_2$  в крови увеличивается, а  $pCO_2$  снижается.

Особенностью кислородного статуса недоношенных детей в раннем постнатальном периоде являются более низкие показатели  $pO_2$  в крови по сравнению с доношенными детьми и взрослыми при относительно высоком содержании  $HbO_2$ . Очевидно эта особенность находит отражение и в  $TP_{O_2}$  у новорожденных, являясь показателем тканевой гипоксии. Еще в 1966 г было выявлено, что становление величин  $pO_2$  в крови зависит от массы ребенка при рождении. У недоношенных с массой при рождении менее 1200 г  $pO_2$  артериальной крови не достигало уровня взрослых людей даже на втором месяце жизни.

Склонность новорожденных, особенно недоношенных к гипоксемическим и гипоксическим состояниям объясняется рядом факторов. Переход к постнатальному кровообращению происходит путем закрытия овального окна и артериального протока, однако у недоношенных закрытие фетальных коммуникаций может задерживаться до 1-3 месяцев, поддерживая существование право-левого шунта, и, как следствие, возникновение и поддержание гипоксемии.

Относительно низкое  $pO_2$  в крови в определенной степени компенсируется высокой степенью насыщения крови кислородом, что обусловлено свойствами фетального гемоглобина, к тому же частично окислительные процессы у недоношенных совершаются за счет анаэробного гликолиза.

В ходе проведенных исследований газового состава крови недоношенных Антоновым А.Г. (1984) было высказано предположение, что умеренная гипоксемия у условно здоровых недоношенных в конце 1-го и на протяжении 2-го месяца жизни не является патологической и не требует коррекции.

Однако гипоксемия, особенно в первые дни жизни, в определенной степени может содействовать склонности новорожденных, особенно недоношенных, к ацидозу.

А.В. Добронравов и Н.П.Андреева (1975) предполагали, что при несовершенной функции внешнего дыхания у новорожденных  $\text{HbO}_2$  в легочных капиллярах имеет меньшие кислотные свойства, чем у более старших детей и взрослых. В тоже время в тканевых капиллярах редукция фетального гемоглобина идет с меньшей скоростью ввиду его большого сродства с кислородом, поэтому он хуже связывает  $\text{H}^+$ , которые из тканей поступают в плазму, обуславливая метаболический ацидоз новорожденных.

Установлено, что в первые часы жизни в крови имеется декомпенсированный метаболический ацидоз. К концу первых – началу вторых суток жизни наблюдается респираторная компенсация ацидоза и значения рН достигают 7,36. В течение последующих 3-4 дней показатели КОС приближаются к таковым у взрослых.

Ранимость кислотно-основного и газового гомеостаза в раннем постнатальном периоде у доношенных и особенно у недоношенных проявляется при патологических состояниях.

В возрасте 4—5 дней у них чаще наблюдается метаболический ацидоз в плазме крови в сочетании с компенсаторным сдвигом в сторону алкалоза внутри клетки. На 2—3-й неделе жизни внеклеточный ацидоз компенсируется внутриклеточными гормонаправленными реакциями. Длительный ацидоз тормозит процесс адаптации, так как при нем угнетается синтез ферментов, играющих большую роль в метаболических реакциях.

КОС крови является одним из важнейших констант гомеостаза и служит важным показателем процесса адаптации недоношенного ребенка к внеутробной жизни. Средняя величина рН сразу после рождения составляет у практически здоровых недоношенных – 7,25. Нормализация рН происходит у недоношенных лишь к 12 часу жизни.

В генезе ацидоза у недоношенных детей существенную роль играет его респираторный компонент. Отсутствие тенденции к компенсации ацидоза в первые сутки характерно для недоношенных с прогрессирующей

дыхательной недостаточностью, при этом имеет место и тканевая гипоксия. С 4-5 дня жизни у многих недоношенных детей появляются разнонаправленные реакции кислотно-основного состояния: внеклеточный ацидоз - внутриклеточный алкалоз. Часто в это время усиливаются показатели метаболического ацидоза [42].

Состояние транспорта кислорода и параметров кислотно-основного состояния крови являются одним из важнейших констант гомеостаза.

Недостаточное поступление кислорода в клетку организма приводит к снижению синтеза АТФ, что в свою очередь, может приводить к закономерным метаболическим и морфологическим нарушениям в клетках, вплоть до их гибели.

Плод существует в условиях пониженного парциального давления в крови (55 мм рт. ст), но обеспечен им благодаря повышенному захвату кислорода фетальным гемоглобином [43]. Однако в родах тканевая гипоксия нарастает. Парциальное напряжение кислорода в крови падает до 20 мм рт. ст. и ниже. Соответственно снижению  $P_{aO_2}$  резко возрастает парциальное давление углекислого газа - до 50 мм рт. ст. и более. При рождении здорового ребенка парциальное давление углекислоты в крови восстанавливается в течение нескольких часов, но оно сохраняется повышенным при поражении легких или их незрелости, что несомненно характерно для глубоко недоношенных детей. Реоксигенация (кислородотерапия) всегда связана с активизацией процессов образования токсических радикалов кислорода и азота (пероксинитритов), что чаще наблюдается у детей с низкой массой тела и обусловлено характерной для них Cu, Zn-супероксиддисмутазы.

Метаболический ацидоз - обязательный спутник гипоксии у плода и новорожденного. Со степенью метаболического ацидоза коррелирует содержание молочной кислоты (лактатов) в крови. Повышение уровня лактатов в сыворотке крови плода и новорожденного связано с тем, что преобладающим источником энергии у них служит анаэробный гликолиз,

конечным продуктом которого является молочная кислота. Тяжелый – часто фатальный - лактат – ацидоз может быть связан с недостаточностью функций митохондрий, нарушением процессов глюконеогенеза. Превращение лактата в организме связано с активностью фермента ЛДГ. ЛДГ- гликолитический фермент, участвующий в конечных этапах превращения глюкозы (катализ взаимопревращения пирувата и лактата).

Тяжелая гипоксия в сочетании с ацидозом способствует активации перекисного окисления липидов.

Длительные метаболические расстройства приводят к дезинтеграции гуморальных и клеточных механизмов защиты, нарушению деятельности и вегетативной нервной системы, угнетению процессов тканевого дыхания, увеличению сосудистой проницаемости. Расстройства микроциркуляции являются непосредственной причиной, которая нарушает кислородо- и энергозависимые функции клеток.

В настоящее время хорошо изучена связь между напряжением растворенного в крови кислорода ( $pO_2$ ) и общим содержанием кислорода ( $ctO_2$ ), а также насыщением им гемоглобина ( $O_2\ sat$ ). Сниженный уровень  $O_2\ sat$  при определенном  $pO_2$  означает, что по крови к тканям переносится меньше  $O_2$  и его количество лимитировано. Уровень кислорода в крови и его доставка для тканевого метаболизма зависят от множества факторов, среди которых кислородтранспортная функция гемоглобина играет весьма существенную роль. Кислотно-основные свойства Hb играют ключевую роль в газообмене между кровью и тканями. Нарушение равновесия между системным обеспечением кислородом и потребностью в нем может быть обусловлено снижением содержания функционирующих фракций гемоглобина и повышенным уровнем заблокированного гемоглобина (HbA1c, CO Hb, MetHb), может служить показателем зрелости и адаптационных возможностей плода к внеутробному существованию

К тому же высокое содержание фетального гемоглобина в организме недоношенных детей является не только показателем зрелости и адаптационных возможностей плода к внеутробному существованию, но и отражает степень перенесенной тяжелой хронической внутриутробной гипоксии [18, 22]. Фетальный гемоглобин обладает высоким сродством к кислороду и более медленно отдает кислород тканям по сравнению с гемоглобином взрослых. Переключение синтеза фетального гемоглобина на гемоглобин взрослых начинается на 30-32 неделе внутриутробного развития. Содержание фетального гемоглобина у недоношенных детей при рождении составляет в среднем 70-80%, а у доношенных – 60%. Более половины объема фетального гемоглобина заменяется на гемоглобин взрослых в первые дни жизни ребенка, в дальнейшем этот процесс несколько замедляется, но к 4-5-му месяцу постнатальной жизни у большинства детей остается около 1% фетального гемоглобина. У недоношенных детей этот процесс замедлен, основной объем смены гемоглобина приходится на 40-ю неделю гестации, а полная смена растягивается практически на весь первый год жизни. Кроме того, задержка переключения синтеза с фетального гемоглобина на гемоглобин взрослых усиливается при тяжелой гипоксии и стрессе у плода. В исследованиях Бисалиевой Р.А., проведенных в 2009 году [22], выявлено значительное повышение концентрации HbF в группе недоношенных детей на фоне достоверной обратной зависимости от сроков гестации, что соответствует представлениям о динамике синтеза фетального гемоглобина, уровень которого резко снижается после рождения.

Новорожденные характеризуются незрелостью ионорегулирующих, осморегулирующих функций, ограниченной способностью поддерживать водородный и водно-электролитный гомеостаз организма [43].

Вследствие гипоксемии нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, активируется анаэробный гликолиз и снижается уровень макроэргических соединений в клетках. Нарастающий энергетический

дефицит проявляется нарушением работы ионных насосов, обеспечивающих поддержание интрацеллюлярного водно-электролитного гомеостаза. Деполяризация клеточных мембран, возникающая в условиях энергетической депривации, инициирует запуск механизмов, активизирующих перекисное окисление липидов и внутриклеточные протеолитические ферменты, повреждающие эндо- и экзоцеллюлярные мембраны. При этом происходит внеклеточное накопление глутамата и аспартата из-за нарушения энергозависимых процессов утилизации и избыточного высвобождения данных нейротрансмиттеров из пресинаптических окончаний.

Известно, что в условиях нарастающего энергетического дефицита в клетках различных тканей происходит перераспределение ионов калия и натрия. Калий покидает клетки, и его уровень во внеклеточных пространствах и в сыворотке крови возрастает, в то время как ионы натрия перемещаются из внеклеточных пространств в интрацеллюлярный сектор, что сопровождается снижением его концентрации в крови

У недоношенных детей (даже у условно здоровых) чаще отмечаются гипогликемия, гипоксемия, гипербилирубинемия.

Кислородный дисбаланс является ключевым фактором, определяющим последовательные углубляющиеся нарушения гомеостаза. Итогом дисбаланса между доставкой и потреблением кислорода является гипоксия – системный дефицит кислорода в клетках. Гипоксический гипоэргоз, лактатный метаболический ацидоз и аккумуляция в клетках двуокиси углерода обуславливают прогрессирующую органную недостаточность [86]. Однако показатели кислородного статуса у недоношенных детей, в том числе и с ОНМТ, изучены в основном при критических состояниях в неонатальный период [70, 86]. Исследований по изучению кислородного гомеостаза в течение первого года жизни мы не встретили, что и определило актуальность данной работы.

## **ГЛАВА 2.**

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 104 детей, из них 84 ребенка - недоношенные дети с массой тела при рождении менее 1500 грамм, 20 детей - доношенные дети. Недоношенные дети выхаживались в отделении ранней реабилитации новорожденных ФГБУ НИИ ОММ (зав. отд. к. м.н. Ширяева Е.К.) после перевода из отделения реанимации ФГБУ НИИ ОММ (зав. отд. к.м.н. Русанов С.Ю.) и других роддомов города Екатеринбурга и Свердловской области.

Проспективное наблюдение и обследование детей проводилось на базе клинико-диагностического отделения ФГБУ НИИ ОММ (зав. отд. Котрехова Т.П).

Критериями включения в основное исследование являлись:

- \* масса тела ребенка при рождении (менее 1500 г);
- \* недоношенный срок гестации до 33 недель;
- \* стабилизация витальных функций к возрасту 1 месяц.

Критериями исключения являлись:

- \* несоответствие критериям включения;
- \* наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний;
- \* выявленные антенатально пороки развития.

Развитие недоношенных детей на первом году жизни оценивалось с учётом их скорректированного возраста. Скорректированный возраст – это разница между календарным возрастом (в месяцах) и количеством месяцев, недостающих от гестационного возраста при рождении до полного срока доношенной беременности 38-40 недель.

С учетом поставленной цели и задач исследования все недоношенные дети (84 ребенка) с массой тела при рождении менее 1500 грамм ретроспективно, при достижении ими постконцептуального возраста (ПКВ) 38-40 недель, для детей с гестационным возрастом (ГВ) 29-32 недели – это 2-2,5 месяца их фактического возраста, для детей ГВ 26-28 недель – это 3

месяца фактического возраста, были разделены на две основные группы наблюдения. Поскольку величина массы тела более вариабельна и в большей мере подвержена влиянию воздействующих факторов (питание, уход), а наиболее устойчивым показателем уровня физического развития является длина тела, отражающая морфофункциональную активность роста и созревания различных систем и органов [28], именно показатель роста и явился критерием, относящим детей к той или иной группе.

1-ая группа (32 ребенка, 38% от общего числа недоношенных) – дети, достигшие к ПКВ 38-40 недель показателей роста доношенных детей (величина их роста находилась в пределах 3-5 центильных коридоров), т.е. имеющих средний уровень физического развития.

2-ая группа (52 ребенка, 62% от общего числа недоношенных) – дети, не достигшие к ПКВ 38-40 недель показателей роста доношенных детей (величина их роста находилась в 1-2 центильных коридорах), т. е. имеющих низкий уровень физического развития.

Сформированные группы были сопоставимы по среднему гестационному сроку.

Таблица 1

*Распределение недоношенных детей в группах в зависимости от срока гестации при рождении.*

Срок гестации	1 группа (n = 32)		2 группа (n = 52)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	
25-27 недель	6	18,75	12	23,08	
28-30 недель	22	68,75	24	46,51	<sup>1-2</sup> p = 0,022
31-32 недели	4	12,50	16	30,41	<sup>1-2</sup> p = 0,029

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,

Однако больше половины детей первой группы, т.е. 68,75% (<sup>1-2</sup> p ≤ 0,05) составили дети со сроком гестации при рождении 28-30 недель (таблица 1), второе место в этой группе заняли дети со сроком гестации 25-27 недель –

18,75%, третье – дети с гестационным сроком при рождении 31-32 недели – 12,50% ( $^{1-2} p \leq 0,05$ ).

Во второй группе детей со сроком гестации 28-30 недель при рождении было 46,51%, 23,08% составили дети с гестационным возрастом 25-27 недель и 30,41% - дети с ГВ 31-32 недели.

Таблица 2

*Распределение недоношенных детей в группах в зависимости от массы тела при рождении.*

Масса тела	1 группа (n = 32)		2 группа (n = 52)	
	абс.	%	абс.	%
≤ 999	2	6,25	23	44,23
1000-1200	10	31,25	15	28,85
1201-1499	20	62,6	14	26,92

В первую группу вошли (таблица 2)

- \* 2 (6,25%) ребенка с ЭНМТ при рождении,
- \* 10 (31,25%) детей с массой при рождении 1000-1200г,
- \* 20 (62,6%) детей с массой – 1201-1499.

Во второй группе когорты недоношенных детей была представлена следующим образом:

- \* 23 (44,23%) ребенка имели при рождении ЭНМТ,
- \* 15 (28,85%) детей – массу тела 1000-1200,
- \* 14 (26,92%) детей, масса тела которых при рождении находилась в пределах 1201-1499 грамм.

По половому признаку в первой группе преобладали мальчики – 62,50%, во второй соотношение мальчиков и девочек было 1:1, в группе контроля также как и в первой группе, большинство, т.е. 64,29%, были мальчики.

Перспективное наблюдение до возраста 12 скорректированных месяцев

жизни (до 15 месяцев фактического возраста) было проведено 76 детям. У 8 недоношенных детей матери отказались от дальнейшего наблюдения. Контрольную группу составили 20 доношенных детей.

Для изучения анамнестических данных у всех наблюдаемых детей был проведен анализ медицинской документации обменная карта беременной (форма 113/у), история развития новорожденного (форма 027/у), история развития ребенка (форма 112/у). Создана электронная форматированная карта, в которую были внесены данные об особенностях течения гестационного периода, интра-, неонатального периодов, постнеонатального развития детей.

Уровень физического развития при рождении определяли с помощью оценочных таблиц по Г.М. Дементьевой [42], поскольку, в проведенных исследованиях последних лет существенных отличий показателей ФР от общепринятых российских стандартов среди всего контингента недоношенных детей с ГВ от 24 до 37 недель не выявлено [78].

Физическое развитие детей в возрасте от 1 месяца до 15 месяцев оценивалось с использованием региональных нормативов по центильным таблицам и регрессионным шкалам физического развития, в которых предусмотрено выделение границ 3, 10, 25, 50, 75, 90, 97 центилей распределения или 8 коридоров. Было предложено относить к вариантам нормы характеристики, свойственные 80% популяции и лежащие в интервале от 10-го до 90-го центиля (или 3 - 6 коридоров). К группам внимания, то есть с пограничными состояниями, можно отнести детей, укладывающихся в диапазон 3-10-й центилей (область низких значений) и 90-97-й центилей (область высоких значений), а в группу, требующую дополнительного обследования, — детей с признаками, выходящими за пределы 3-го и 97-го центилей, т.е. области очень низких и очень высоких значений.

Оценка физического развития включала определение уровня и гармоничности физического развития. Уровень физического развития

оценивался по величине роста ребенка. Заключение о гармоничности развития ребенка давалось по результатам антропометрических измерений и соответствующим центильным коридорам в центильных таблицах.

Психомоторное развитие детей оценивалось по таблицам Лексиной и по скрининговой шкале КАТ\КЛАМС (от англ. CAT\CLAMS - The Clinical Adaptive Test\ Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale), разработанной Американской Академией педиатрии как унифицированное скрининговое тестирование для детей до 2 лет

### **Лабораторные методы**

Исследование клеточного метаболизма проводилось в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «УрНИИ ОММ» Минздравсоцразвития России (зав. лабораторией к.б.н. Пестряева Л.А.) на основании биохимического анализа крови (ферментного статуса клеток, общего белка, глюкозы, креатинина, холестерина), газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови, общего анализа крови.

Гемограммы выполнены на гематологическом анализаторе «Cell-Dyn – 3500R» фирмы «Abbott diagnostics» (США). Определялись следующие параметры: гемоглобин, количество эритроцитов, средний объем эритроцита, гематокрит, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов и содержание форменных элементов крови. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли унифицированным микрометодом Панченкова.

Кислотно-основное состояние и газовый состав крови исследовались на аппарате ABL-700 фирмы «Radiometr» (Дания). Состояние кислородного и кислотно-основного гомеостаза изучали определением в капиллярной крови следующих параметров:

- рН – концентрация водородных ионов.
- рСО<sub>2</sub> (мм рт ст) – парциальное напряжение двуокиси углерода в крови

- $\text{сHCO}_3$  – концентрация бикарбоната (гидроксикарбоната) в крови. Параметр необходим для диагностики метаболических нарушений кислотно-основного равновесия – ацидоза/алкалоза.
- $\text{BE}$  – характеризует избыток оснований. Показатель характеризует буферную способность крови.

### **Показатель кислородного статуса, отражающий поглощение кислорода легкими**

- $\text{pO}_2(\text{a})$  (мм рт ст) - парциальное напряжение кислорода в артериальной крови. Отражает адекватность поглощения кислорода в легких.

### **Показатели оценки транспорта кислорода кровью**

- $\text{sO}_2$  – насыщение кислородом крови, определяется как отношение между концентрацией  $\text{O}_2\text{Hb}$  и  $\text{Hb} + \text{O}_2\text{Hb}$ .
- $\text{ctO}_2$  (мл/дл) — артериальная концентрация общего кислорода в крови (сумма концентраций  $\text{O}_2$  связанного с гемоглобином и физически растворенного в плазме).
- $\text{ctHb}$ (г/л) — концентрация общего гемоглобина.
- $\text{FO}_2\text{Hb}$  (%) — фракция оксигемоглобина, отражает процент оксигенированного гемоглобина относительно всех присутствующих в крови гемоглобинов, включая дисгемоглобины.
- $\text{FCO}\text{Hb}$  (%) — фракция карбоксигемоглобина.
- $\text{FHb}$  (%) — фракция фетального гемоглобина, является отношением между фетальным и общим гемоглобином.
- $\text{FMetHb}$  (%) — фракция метгемоглобина.

### **Показатель, отражающий отдачу кислорода тканям**

- $p50(a)$  (мм рт ст) — напряжение кислорода крови при ее десатурации наполовину (на 50%), этот показатель отражает аффинитет гемоглобина к кислороду, что позволяет оценить сродство гемоглобина к кислороду.

#### **Дополнительные показатели оценки кислородного статуса**

- $FShunt(T)_c$  — относительный физиологический шунт (процент венозной крови, которая не оксигенируется в процессе протекания по легочным капиллярам).
- $RI(T)_c$  – дыхательный индекс.
- $pO_2(A-a)_e$  (мм рт ст) – альвеоло-артериальный градиент по кислороду.

Анализ состояния кислородозависимого метаболизма в тканях оценивался по уровню лактата в крови ребенка. Определение лактата крови является важным показателем, отражающим тяжесть состояния больного, является методом мониторинга, оценки проводимой терапии и прогностического показателя исхода заболевания. Высокое содержание лактата всегда указывает на критическое состояние пациента и является прогностически неблагоприятным признаком [20, 21, 22]. Повышенная концентрация лактата отражает неадекватное потребление кислорода клетками организма

Также на данном аппарате определяли содержание электролитов: натрия ( $Na^+$ ), калия ( $K^+$ ), кальция ( $Ca^{2+}$ ), хлорида ( $Cl^-$ ).

Определение уровня общего белка, глюкозы, кальция, фосфора, холестерина, креатинина, ферментов – аспартат-аминотрансферазы (АСТ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови осуществляли оптимизированным кинетическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) и тест-наборов фирмы «Cormeu»(Польша).

АСТ – катализирует обратимый перенос аминогрупп с L-аспарагиновой кислоты на  $\alpha$ -кетоглутаровую

АЛТ – катализирует обратимый перенос аминогрупп с L-аланина на  $\alpha$ -кетоглутаровую кислоту

ЩФ - фермент, гидролизующий эфиры фосфорной кислоты в щелочной среде, является интегральным показателем энергообмена.

ЛДГ - гликолитический фермент, участвующий в конечных этапах превращения глюкозы (катализ взаимопревращения пирувата и лактата), катализирует обратимую реакцию окисления L-лактата в пируват, являясь ферментом биоэнергетического обмена отражает процессы анаэробного клеточного метаболизма.

**Молекулярно-биологические:** определение антигенов возбудителей инфекций TORCH-комплекса (Herpes simplex virus, Cytomegalovirus) в плазме крови проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест-систем фирмы «ДНК-технология» (Россия). Детекцию осуществляли на приборе для проведения ПЦР в режиме «реального времени» iCycler с оптической приставкой iQ5.

**Биофизические:** нейросонографическое (НСГ), эхокардиографическое (ЭхоКГ) и эхографическое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводили с помощью ультразвукового сканера «PHILIPS HD 15» (США) по стандартным методикам.

#### **Кратность исследований:**

Оценка клинического состояния детей – проводилась ежедневно в течение пребывания недоношенных в ОРРН, в дальнейшем – при достижении ПКВ 38-40 недель (2 - 3 месяца фактического возраста), далее ежеквартально (в 6, 9, 12, 15 месяцев фактического возраста).

Клинический анализ периферической крови брался в возрасте 1 месяца жизни, далее – при достижении 38-40 недельного срока гестации, затем в 8-9 месяцев жизни (соответствующего скорректированному возрасту 6 месяцев) и

в 14-15 месяцев (соответствующего скорректированному возрасту 12 месяцев).

Биохимический анализ крови, оценка кислородного и кислотно-основного гомеостаза крови были оценены в возрасте 1 месяца жизни при стабилизации состояния ребенка, далее – при достижении 38-40 недельного срока гестации, затем в 8-9 месяцев жизни (соответствующего скорректированному возрасту 6 месяцев) и в 14-15 месяцев (соответствующего скорректированному возрасту 12 месяцев).

ПЦР-диагностика – детям основной группы на первом месяце жизни

Биофизические исследования – на первом месяце жизни, в 38-40 недель гестации, в 8-9 месяцев и в 14-15 месяцев.

**Статистические.** Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows, «Statistica 6.0». Данные представлены в виде средней величины и среднеквадратичного отклонения (В.С.Мхитарян, 2005). Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов) – непараметрический критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат), в случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони (различия средних считались статистически достоверными, если уровень значимости не превышал 0,01) [27,31]. Для определения информативности показателей и создания алгоритма диагностики нарушений применяли процедуру дискриминантного анализа, реализованного в прикладной программе «Statgraphics 2.1». Исследование взаимосвязи между параметрами проводили с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (r). Результаты считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,01$  и  $< 0,05$ .

### **ГЛАВА 3.**

**Особенности состояния здоровья недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 граммов в периоде новорожденности и на первом году жизни.**

#### **3.1. Состояние здоровья и особенности течения беременности у матерей глубоко недоношенных детей.**

Процессы роста и развития организма ребенка протекают неравномерно и быстро реагируют на неблагоприятные экзо- и эндогенные факторы, действующие во время беременности [169].

Проанализированы социальный статус, состояние здоровья, особенности акушерского анамнеза и течения гестационного периода у матерей наблюдаемых детей.

Средний возраст матерей во всех группах был примерно одинаковый  $29,4 \pm 1,2$  лет. В первой основной группе преобладали матери в возрасте от 20 до 30 лет (59,4%), старше 30 лет было 40,6% женщин. Во второй группе возрастная кагорта матерей имела несколько иной вид - женщины старше 30 лет составили 48,1%, от 20 до 30 лет – 44,2%, женщины в возрасте до 18 лет встречались в 7,7%. В группе доношенных детей одинаково было число матерей в возрасте до 30 и старше 30 лет. Во второй группе чаще встречались одинокие женщины - 25%, в первой -18,8%. Среди матерей доношенных детей женщин, не состоящих в браке, было 14,3%.

Все матери наблюдаемых детей являлись жительницами города Екатеринбурга и Свердловской области. Однако следует отметить, что в

группах недоношенных детей среди матерей преобладали жительницы области до 65% ( $^{1,2-к} p \leq 0,0001$ ), а в группе доношенных детей 92,86% матерей явились жительницами города Екатеринбурга.

Состояние здоровья женщин, родивших детей массой тела менее 1500 грамм, характеризовалось высокой частотой экстрагенитальной патологии (таблица 3).

Таблица 3

*Структура экстрагенитальной патологии у матерей обследованных детей.*

Класс заболеваний по МКБ 10	Матери новорожденных детей						Уровень значимости (p)
	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=52)		Группа контроля (n=20)		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Класс III. Болезни крови и кровообразительных органов (анемия)	10	31,3	37	75,2	4	20	$^{1-2}p=0,000$ $^{2-к}p=0,003$
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (гипотиреоз, ожирение)	-	-	8	15,4	1	5	$^{1-2}p=0,01$ $^{1-к}p=0,066$
Класс IX. Болезни системы кровообращения (артер. гипертензия, вегетососуд. дистония)	11	34,4	28	53,9	6	30	$^{1-2}p=0,042$ $^{2-к}p=0,048$
Класс X. Болезни органов дыхания	4	12,5	9	17,3	3	15	
Класс XI. Болезни органов пищеварения (панкреатит, гастрит, язвен. болезнь желудка и 12-перстной кишки и др.)	9	28,1	8	15,4	6	30	$^{1-2}p=0,081$
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	14	43,8	28	53,9	3	15	
-пиелонефриты	7	21,9	13	25,0	3	15	
-гинекологические заболевания	7	21,9	15	28,9	-	-	$^{1-к}p=0,030$ $^{2-к}p=0,014$

Класс XV. Другие отклонения от нормы (в т.ч. АФС)	3	9,7	9	17,3	-	-	<sup>2-к</sup> p=0,048
ВПР матки	1	3,1	4	7,7	-	-	
Практически здорова	3	9,4	-	-	7	42,8	<sup>1-2</sup> p=0,004 <sup>1-к</sup> p=0,011 <sup>2-к</sup> p=0,0001

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами, <sup>1-к</sup>p, <sup>2-к</sup>p – статистически значимая достоверность различий с группой контроля.

Однако более высокая частота хронических заболеваний со стороны других органов и систем выявлена у матерей детей второй группы, т.е. у - 69,23% женщин. В первой группе соматическая патология имела место у 59,38% матерей. В группе контроля экстрагенитальная патология встречалась у 57,14% матерей.

Среди соматической патологии у женщин, родивших недоношенных детей с массой тела менее 1500 грамм, наиболее часто наблюдалась анемия. Причем у матерей детей второй группы анемия была выявлена почти в 2,5 раза чаще, чем у матерей детей первой основной группы.

Патология со стороны сердечно-сосудистой системы в виде вегетососудистой дистонии и гипертонической болезни достоверно чаще встречалась у матерей детей второй группы (<sup>1-2</sup>p ≤ 0,05).

Патология со стороны почек, в виде хронического пиелонефрита, встречалась примерно с одинаковой частотой среди матерей глубоко недоношенных детей.

Достоверно чаще у матерей детей второй группы имела место патология со стороны эндокринной системы (<sup>1-2</sup>p ≤ 0,01), в основном представленная диффузным увеличением щитовидной железы и гипотиреозом.

Антифосфолипидный синдром в два раза чаще встречался у женщин, детей второй группы, однако достоверной разницы выявлено не было.

Пороки развития матки (двурогая, седловидная матка) обнаружены у 10,8 % женщин, родивших глубоко недоношенных детей, в основном детей с

ЭНМТ.

Экстрагенитальная патология является тем неблагоприятным фоном, на котором сокращаются или ограничиваются возможности адаптивных механизмов, что приводит к возникновению осложнений как беременности, так и родов, и послеродового периода [66, 75].

Акушерский анамнез наблюдаемых детей представлен в следующей таблице (таблица 4).

Таблица 4

*Акушерский анамнез у матерей наблюдаемых детей*

Показатели	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=52)		Группа контроля (n=20)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	
Повторнобеременные	28	87,5	38	73,1	13	65	
Повторнородящие	17	53,1	24	46,2	13	65	
Искусственное прерывание беременности (мед. аборт) в анамнезе	20	62,5	22	42,3	7	35	<sup>1-2</sup> p=0,037 <sup>1-к</sup> p=0,049
Репродуктивные потери (выкидыши, регрессы, мертворождения) в анамнезе	10	31,3	18	32,6	4	20	

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
<sup>1-к</sup>p, <sup>2-к</sup>p – статистически значимая достоверность различий с группой контроля.

Первобеременных среди матерей детей первой группы было в 2 раза меньше, чем среди матерей детей второй группы. Во всех наблюдаемых группах преобладали повторнобеременные женщины.

При анализе акушерского анамнеза выявлено, что достоверно чаще в анамнезе у женщин первой группы встречались медицинские аборт (<sup>1-2</sup>, <sup>1-к</sup> p ≤ 0,05). В два раза чаще у матерей детей первой группы предыдущие беременности закончились преждевременными родами - в 18,75% случаев,

тогда как во второй группе только у 9,62% женщин в анамнезе имели место преждевременные роды. Репродуктивные потери в анамнезе матерей глубоко недоношенных детей наблюдались примерно с одинаковой частотой в основных группах, однако в 1,5 раза чаще в анамнезе женщин детей первой группы отмечались регрессирующие беременности.

Осложненное течение настоящей беременности чаще наблюдалось у женщин 2 группы (таблица 5).

Таблица 5

*Особенности течения беременности у матерей в наблюдаемых группах.*

Акушерский анамнез	Матери новорожденных детей						Уровень значимости (p)
	1 группа (n=32)		2 группа (n=52)		Группа контроля (n=20)		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Угроза прерывания беременности	16	50,0	31	59,6	3	15	$^{1-к}p=0,011$ $^{2-к}p=0,001$
Преэклампсия	19	59,4	33	63,5	13	65	$^{1-к}p=0,029$ $^{2-к}p=0,005$
- легкой ст. тяж.	7	21,9	9	17,3	10	50	
- средней ст. тяж.	5	15,6	12	23,1	3	15	
- тяжелой степени	7	21,9	12	23,1	-	-	$^{1-к}p=0,029$ $^{2-к}p=0,024$
ХФПН:	20	62,5	37	71,2	4	20	$^{1-к}p=0,005$ $^{2-к}p=0,000$
- компенсиров.	3	9,4	4	7,7	4	20	$^{2-к}p=0,071$
- с/компенсиров	16	50,0	24	46,2	-	-	$^{1-к}p=0,0003$ $^{2-к}p=0,001$
- декомпенсиров	1	3,1	10	19,2	-	-	$^{1-2}p=0,017$ $^{2-к}p=0,038$
НМПК	11	34,4	28	53,9	-	-	$^{1-2}p=0,042$ $^{1-к}p=0,056$
- I степени	3	9,4	4	7,69	-	-	$^{2-к}p=0,000$
- II степени	7	21,9	10	19,2	-	-	
- III степени	1	3,1	14	26,9	-	-	
Маловодие, многоводие	8	25,0	12	23,1	-	-	$^{1-к}p=0,013$ $^{2-к}p=0,019$

ОРВИ во время беременности	11	34,4	14	26,9	4	20	
ХВМИ (ЦМВ, ВПГ, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз)	16	50,0	27	51,0	4	20	<sup>1-к</sup> p=0,038 <sup>2-к</sup> p = 0,02

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами, <sup>1-к</sup>p, <sup>2-к</sup>p – статистически значимая достоверность различий с группой контроля.

При анализе течения настоящей беременности выявлено, что самым частым осложнением беременности у матерей глубоко недоношенных детей являются хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), преэклампсия и нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК). Эти состояния характеризуются накоплением в тканях и биологических жидкостях организма продуктов патологического обмена веществ, метаболитов, образовавшихся в результате нарушения регуляторных функций, деструкции клеточных и тканевых структур и проявляются эндогенной интоксикацией не только у женщин, но и у плодов.

Преэклампсия с одинаковой частотой встречалась во всех группах, однако среди матерей глубоко недоношенных детей достоверно чаще преобладала преэклампсия средней и тяжелой степени (<sup>1-к</sup>, <sup>2-к</sup>p ≤ 0,05).

Аналогичная ситуация прослеживается и в отношении ХФПН. Формирование плацентарной недостаточности выявлено практически у всех матерей, родивших недоношенных детей с массой тела менее 1500 грамм, с преобладанием суб- и декомпенсированной формы (<sup>1-к</sup>, <sup>2-к</sup>p ≤ 0,001). При этом ХФПН в декомпенсированной форме в 2 раза чаще наблюдалась у женщин детей второй группы. В группе доношенных детей ХФПН в течение настоящей беременности развилась только у 21,43% женщин и только в компенсированной форме.

Отмечено НМПК в основном II-III степени - в 34,4% и в 53,9% случаев у матерей первой и второй групп соответственно (<sup>1-2</sup>, <sup>1-к</sup>, <sup>2-к</sup>p ≤ 0,01). НМПК III

степени встречалось в 4 раза чаще у женщин второй группы, по сравнению с первой группой.

Достоверно чаще течение беременности сопровождалось угрозой прерывания у женщин, родивших глубоко недоношенных детей ( $^{1-к,2-к} p \leq 0,05$ ), чем среди матерей доношенных детей.

С достоверной разницей в группах недоношенных маловодие было зарегистрировано у 18,75% женщин первой группы и у 25,0% матерей детей второй группы ( $^{1-2} p \leq 0,05$ ), что, по-видимому, связано с более высокой частотой выявления СЗРП во время беременности у матерей второй группы. У матерей доношенных детей маловодие зарегистрировано не было.

Положительные маркеры на хроническую внутриматочную инфекцию (ХВМИ) (ЦМВ, ВПГ, уреаплазмы, хламидий, микоплазмы) были выявлены с одинаковой частотой у матерей глубоко недоношенных детей, у половины из них встречалась сочетанная инфекция. Однако у женщин, дети которых к ПКВ 38-40 недель имели дефицит роста, т.е. во 2 группе, более чем в 1,5 раза чаще был выявлен ЦМВ, ВПГ и уреаплазмоз. В группе контроля, т.е. у матерей доношенных детей, ХВМИ встречалась только в 21,43% случаев. Достоверной разницы в развитии ОРЗ во время беременности во всех группах выявлено не было.

Формирование синдрома задержки развития плода (СЗРП) в течение настоящей беременности было выявлено в 1,3 раза чаще у матерей детей второй группы, чем среди матерей, детей первой группы (таблица 6).

Таблица 6

*Частота СЗРП во время беременности*

Степень СЗРП	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=52)		Группа контроля (n=20)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	
всего	12	37,5	26	50,0	1	5	$^{1-2} p=0,040$ $^{1-к} p=0,018$ $^{2-к} p=0,013$

I степень	7	21,9	9	17,3	1	5	
II степень	5	15,6	13	25,0	-	-	<sup>2-к</sup> p=0,019
III степень	-	-	4	7,7	-	-	<sup>1-2, 1-к</sup> p =0,055

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами, <sup>1-к</sup>p, <sup>2-к</sup>p – статистически значимая достоверность различий с группой контроля.

Однако в первой группе наиболее часто во время беременности был выявлен СЗРП I степени, а во второй группе преобладал СЗРП II степени. СЗРП III степени был выявлен только у 9,6% женщин второй группы. Среди доношенных детей только в одном случае в течение настоящей беременности регистрировался СЗРП.

В течение настоящей беременности не наблюдались в женской консультации и не проходили полноценного обследования 7% женщин, родивших глубоко недоношенных детей, в основном это матери детей второй группы.

Патологическое течение беременности оказывает влияние не только на антенатальный период развития ребенка, но и во многом определяет особенности течения родового акта. Недоношенные дети с массой тела при рождении менее 1500 грамм в основном родились оперативным путем. Прогрессирующее течение преэклампсии, ХФПН, НМПК, отслойка плаценты потребовали досрочного экстренного родоразрешения в интересах матери и плода способом операции кесарева сечения у 78,1% и у 86,5% матерей первой и второй групп соответственно. Среди матерей доношенных детей способом операции кесарева сечения были родоразрешены только 14,3% женщин, причем операции были проведены планово.

Таким образом, отягощенный соматический анамнез матери: высокая частота анемии, патологии со стороны эндокринной системы – в основном со стороны щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы, более осложненное течение гестационного периода: развитие ХФПН декомпенсированной формы, НМПК III степени, формирование СЗРП II-III степени, - были выявлены чаще у матерей, недоношенные дети которых

имели дефицит роста в ПКВ 38-40 недель, что несомненно показывает влияние соматического статуса женщины, отягощенного течения беременности на антропометрические показатели недоношенного ребенка как при рождении, так и в постконцептуальном возрасте 38-40 недель.

### 3.2. Особенности неонатального периода недоношенных детей.

Антропометрические показатели и стартовые параметры глубоко недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 граммов представлены в таблице 7.

Таблица 7

*Клиническая характеристика недоношенных новорождённых ( $M \pm \sigma$ )*

Показатели	1-я группа (n =32)	2-я группа (n= 52)	Уровень значимости (p)
Гестационный возраст, недель	29,00±1,60	29,33±2,04	
Оценка по шкале Апгар, баллов			
-1 минута	3,81±1,35	4,15 ±1,29	
-5 минута	5,52±0,93	5,87 ±1,01	
Антропометрические показатели			
Масса, гр	1264,50± 169,18	1059,54±205,40	<sup>1-2</sup> p = 0,0000
Рост, см	38,19 ± 2,78	35,63 ± 2,99	<sup>1-2</sup> p = 0,0001
Окружность головы, см	27,34 ± 1,88	25,84 ± 2,34	<sup>1-2</sup> p = 0,0015
Окружность груди, см	25,28 ± 1,87	23,43 ± 2,50	<sup>1-2</sup> p = 0,0003

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,

Средний гестационный возраст недоношенных детей при рождении в обеих основных группах был одинаковым.

Все средние антропометрические показатели при рождении у недоношенных детей второй группы были достоверно ниже (<sup>1-2</sup>p ≤ 0,001), чем у детей первой группы.

Около 35% детей в каждой основной группе были от многоплодной беременности. В первой группе среди детей от многоплодной беременности преобладали дети с бихориальным типом плацентации, а во второй группе - количество детей с моно- и бихориальным типом плацентации было примерно одинаковым (17,1% и 19,2% соответственно).

С помощью репродуктивных технологий были рождены только 3,1% детей первой группы, а во второй группе с использованием вспомогательных технологий на свет появилось 15,4% детей ( $^{1-2} p \leq 0,05$ ).

В первой группе преобладали дети, антропометрические показатели которых при рождении соответствовали гестационному сроку, таких детей в этой группе было 68,7%. Во второй группе детей, преобладали дети сформировавшие задержку внутриутробного развития (ЗВУР), составляя 57,7% (таблица 8).

Таблица 8

*Частота встречаемости ЗВУР у недоношенных детей.*

ЗВУР Тип	1-я группа (n-32)		2-я группа (n-52)		Группа контроля (n=20)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	
Всего	10	31,3	30	57,7	-	-	$^{1-2} p=0,0091$ $^{1-к} p=0,0088$ $^{2-к} p=0,00003$
гипотрофический вариант	7	21,9	6	11,5	-	-	$^{1-к} p=0,0296$
гипопластический вариант	3	9,4	22	42,3	-	-	$^{1-2} p=0,0006$ $^{2-к} p=0,001$
диспластический вариант	-	-	2	3,8	-	-	

Примечание:  $^{1-2} p$  – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  $^{1-к} p, ^{2-к} p$  – статистически значимая достоверность различий с группой контроля.

Причем достоверно чаще у детей второй группы была выявлена задержка внутриутробного развития (ЗВУР) гипопластический вариант - в

42,3% и только в 9,4% случаев - у детей первой группы ( $^{1-2} p \leq 0,0001$ ). Тогда как гипотрофический вариант ЗВУР чаще встречалась у детей первой группы, т.е. - в 21,88%, а у детей второй группы – ЗВУР гипотрофический вариант была отмечена в 11,5% случаев ( $^{1-2} p \leq 0,05$ ). ЗВУР диспластический вариант была выявлена только у двух детей второй группы.

Акушерское и соматическое неблагополучие женщины во время беременности в сочетании с осложнениями интранатального периода способствуют рождению ребенка в состоянии гипоксии и в сочетании с незрелостью организма недоношенного ребенка осложняют период постнатальной адаптации.

Оценка по шкале Апгар свидетельствует о степени тяжести перинатальной асфиксии (таблица 9).

Таблица 9

*Оценка по шкале Апгар у недоношенных детей, баллы ( $M \pm \sigma$ )*

Показатели	1-я группа (n =32)	2-я группа (n= 52)	Группа контроля (n=20)	Уровень значимости (p)
-1 минута	3,81±1,35	4,15 ±1,29	7,57 ±0,67	$^{1-к, 2-к} p=0,001$
-5 минута	5,52±0,93	5,87 ±1,01	8,43±0,15	$^{1-к, 2-к} p=0,001$

Примечание:  $^{1-2} p$  – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
 $^{1-к} p, ^{2-к} p$  –статистически значимая достоверность различий с группой контроля.

Достоверных отличий в средних оценках по шкале Апгар как на первой, так и на второй минуте, среди детей основных групп выявлено не было. Количество детей, перенесших тяжелую степень асфиксии, было больше во второй группе – 17 (32,7%), в первой группе с тяжелой степенью асфиксии родилось 9 (28,1%) детей. Наиболее часто у детей основных групп была выявлена асфиксия средней степени тяжести: в 1-ой группе – у 23 (71,9%), а во 2-ой – у 33 (63,5%) детей. Признаки легкой степени асфиксии имели только 2 (3,9%) ребенка второй группы и 55,0% детей контрольной группы. Без признаков асфиксии родилось 45,0% доношенных детей.

После рождения все недоношенные дети поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН). Достоверных различий в длительности пребывания в ОРИТН у детей основных групп выявлено не было, составляя в среднем  $13,04 \pm 7,07$  и  $12,22 \pm 6,84$  дней соответственно в первой и во второй группах. Доношенные новорожденные в основном находились в условиях совместного пребывания с матерью (85,7%), оставшаяся часть детей (14,3%) поступила в палату интенсивного наблюдения (это были новорожденные, рожденные с помощью операции кесарево сечения).

В последующем все недоношенные дети с массой тела при рождении менее 1500 грамм были переведены в отделение ранней реабилитации новорожденных для продолжения выхаживания и лечения, доношенные новорожденные из группы контроля выписаны домой на 5-7 сутки жизни

При анализе неонатального периода установлено, что в структуре заболеваемости в группах недоношенных детей преобладала сочетанная патология (таблица № 10).

У каждого ребенка имел место СДР или КРДС различной степени тяжести, что потребовало проведение ИВЛ у 26 (81,3%) детей первой группы и у 31 (59,6%) детей второй группы. Достоверных различий в длительности проведения ИВЛ выявлено не было, и в среднем она составила  $10,23 \pm 5,76$  дней у детей первой группы и  $10,81 \pm 5,15$  дней у детей соответственно второй группы. Повторное проведение ИВЛ потребовали 3,1% детей в первой группе и 5,8% - во второй.

В респираторной поддержке с помощью моно- или биназального СРАР после проведения ИВЛ нуждались примерно одинаковое количество детей основных групп (59,4% и 50% детей соответственно первой и второй группы). С рождения респираторная поддержка с помощью СРАР оказывалась 4 детям (12,5%) первой группы и 7 детям (13,5%) второй

группы.

Респираторная поддержка не была показана 2 (6,3%) и 13 (25,0%) детям 1-ой и 2-ой основных групп соответственно, что, по-видимому, связано с большим количеством детей ГВ 31-32 недели во второй группе.

У каждого ребенка основных групп имело место перинатальное поражение ЦНС. (таблица 10). Во всех группах преобладало перинатальное поражение ЦНС ишемически-гипоксического генеза. У недоношенных детей основных групп церебральная ишемия была II-III степени тяжести, а в группе доношенных детей церебральная ишемия встречалась только легкой степени тяжести. Перинатальное поражение ЦНС ишемически-геморрагического генеза было выявлено у 46,9% и у 34,6% детей первой и второй групп соответственно. Достоверных различий в степени выраженности ВЖК II-III степени в группах недоношенных детей выявлено не было.

Таблица 10.

*Заболеваемость детей в неонатальный период.*

Патология	1-я группа (n -32)		2-я группа (n - 52)		Группа контроля (n=20)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	
СДР, КРДС	30	90,8	44	84,6	-	-	<sup>1-2</sup> p=0,057 <sup>1-к,2-к</sup> p= 0,00000
Ишемически-гипоксическое поражение ЦНС	17	53,1	34	65,4	11	55	<sup>1-2</sup> p=0,0284
Ишемически-геморрагическ. поражение ЦНС	15	46,9	18	34,6	1	5	<sup>1-к</sup> p=0,0042 <sup>2-к</sup> p= 0,017
ВЖК I ст.	10	31,3	10	19,2	1	5	<sup>1-к</sup> p=0,041 <sup>2-к</sup> p=0,05
ВЖК II ст.	4	12,5	5	9,6	-	-	
ВЖК III ст.	1	3,1	3	5,8	-	-	

Внутриутробная инфекция	20	62,5	35	65,4	-	-	$^{1-2}p=0,396$ $^{1-к, 2-к}p=0,0000$
Внутриутробный сепсис	2	6,3	3	5,8	-	-	
Внутриутробная пневмония	15	46,9	19	36,5	-	-	$^{1-к}p=0,001$ $^{2-к}p=0,003$
Менингит	7	21,9	10	19,2	-	-	$^{1-к}p=0,03$ $^{2-к}p=0,048$
Врожденная ЦМВ	1	3,1	6	11,5	-	-	$^{1-2}p=0,089$ $^{2-к}p=0,094$
Вр. герпетическая инфекция	-	-	2	3,8	-	-	
Гипербилирубинемия	7	21,9	3	5,8	1	5	$^{1-2}p=0,031$
Гемолитическая болезнь новорожденного по Rh-фактору	-	-	3	5,8	-	-	

Примечание:  $^{1-2}p$  – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  $^{1-к}, ^{2-к}p$  – статистически значимая достоверность различий с группой контроля.

Среди неврологических синдромов в неонатальный период у глубоко недоношенных детей преобладал синдром угнетения ЦНС: гипорефлексия, мышечная а – или гипотония.

Отмечается высокая частота инфекционной патологии в неонатальный период у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм в первой группе диагноз внутриутробной инфекции был выставлен у 62,5% детей, во второй группе – у 65,4%. Развитие внутриутробного сепсиса стафилококковой этиологии имело место с одинаковой частотой среди детей основных групп. Достоверных различий в развитии пневмонии и менингита среди недоношенных детей основных групп выявлено не было. Врожденная цитомегаловирусная и герпетическая инфекция в 3 раза чаще встречалась у детей второй группы.

Достоверно чаще у детей первой группы развивалась гипербилирубинемия.

Большое значение в выхаживании глубоко недоношенных детей придается вскармливанию [35,62] Именно рациональное вскармливание недоношенных детей является одним из решающих факторов в комплексе мероприятий, обеспечивающих гармоничное физическое и нервно-психическое развитие [62,96]. В нашем наблюдении достоверных различий в

характере вскармливания детей основных групп в неонатальный период выявлено не было (таблица 11).

Таблица 11.

*Характер вскармливания детей в неонатальный период.*

Показатели	1-я группа (n -32)		2-я группа (n - 52)		Группа контроль (n-20)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	
Тип вскармливания							
-естественное	15	46,9	26	50	17	85	<sup>1-к</sup> p=0,007 <sup>2-к</sup> p=0,008
-смешанное	13	40,6	20	38,5	3	15	<sup>1-к</sup> p=0,041 <sup>2-к</sup> p=0,046
-искусственное	4	12,5	6	11,5	-	-	

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
<sup>1-к</sup>p, <sup>2-к</sup>p –статистически значимая достоверность различий с группой контроля.

Энтеральное кормление у глубоко недоношенных детей в основном начато со 2-3 суток жизни. Среди всей группы наблюдаемых недоношенных детей начало энтерального кормления было отсрочено до 5-7 суток у 20% детей, учитывая тяжесть состояния ребенка. В неонатальный период синдром срыгиваний и проявления метеоризма со стороны кишечника встречались в 10% и 20% случаев в первой и второй группах соответственно, что препятствовало адекватному расширению объема кормлений.

На грудном вскармливании находились 46,9% недоношенных детей первой группы и 50% детей второй группы. Докорм молочной смесью «preNAN», находясь на смешанном вскармливании, получали 40,6% и 38,5% детей в первой и второй группе соответственно. На искусственном вскармливании (смесью «preNAN») было 12,5 и 11,5% детей соответственно в каждой основной группе. Половина детей на грудном вскармливании в качестве обогатителя грудного молока использовали фортификатор «Фрисо».

В группе доношенных в основном дети находились на естественном вскармливании (85%).

### 3.3 Заболеваемость недоношенных детей с массой тела менее 1500 грамм при достижении ПКВ 38-40 недель.

При наблюдении в течение 2-3 месяцев жизни (за это время недоношенные дети достигли постконцептуального возраста 38-40 недель) и контрольном осмотре неврологом и НСГ – исследовании сохраняется высокая частота неврологической патологии среди недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм (таблица 12).

В динамике наблюдения в 1,7 раза увеличилась частота ишемически-геморрагического поражения ЦНС среди недоношенных детей как в первой, так и во второй группе. ВЖК I степени чаще встречалось у детей второй группы и в основном у детей с СЗРП. ВЖК II-III степени чаще выявлены у детей первой группы, что, по-видимому, связано с более высокой частотой инфекционной патологии среди детей первой группы. Следует отметить, что ВЖК II-III степени были отмечены только у детей с гестационным возрастом 28-30 недель. У 1 ребенка второй группы на фоне ВЖК III степени сформировалась окклюзионная гидроцефалия, потребовавшая оперативного вмешательства.

У 40,6% детей первой группы и у 30,8% - второй группы исходом церебральной ишемии явился перивентрикулярный глиоз и формирование лейкомаляционных псевдокист.

Таблица 12

*Заболеваемость недоношенных при достижении ПКВ 38-40 недель.*

Патология	1-я группа (n - 32)		2-я группа (n - 52)		Группа контроля (n=20)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	
Ишемически-гипоксическое поражение ЦНС	7	21,9	22	42,3	11	55	<sup>1-2</sup> p=0,0284 <sup>1-к</sup> p=0,0291 <sup>2-к</sup> p=0,093



С. двигательных нарушений							
-пирамидная недостаточность	3	9,4	3	5,8	3	15	
- ниж.спастический парапарез	17	53,1	24	46,1	-	-	$^{1-к}p=0,0002$ $^{2-к}p=0,009$
-спастический тетрапарез	4	12,5	16	30,8	-	-	$^{1-2}p=0,029$ $^{2-к}p=0,008$
С.вегето-висцеральных дисфункций	21	65,3	33	63,5	3	15	$^{1-к}p=0,0005$ $^{2-к}p=0,0004$
Гипертензионный с-м.	4	12,5	13	25	-	-	$^{2-к}p=0,019$
Гипертензионно-гидроцефальный с.	10	31,2	15	28,8	-	-	$^{1-к}p=0,009$ $^{2-к}p=0,011$
Судорожный с-м.	2	6,25	3	5,77	-	-	
Бульбарный с-м.	1	3,1	4	7,7	-	-	
Миотонический с-м.	1	3,1	1	1,92	-	-	

Примечание:  $^{1-2}p$ – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
 $^{1-к}p, ^{2-к}p$ –статистически значимая достоверность различий с группой контроля.

В клинической картине поражения центральной нервной системы у недоношенных детей основных групп при достижении ПКВ 38-40 недель доминировали синдром двигательных нарушений и синдром вегето-висцеральных дисфункций. Чаще синдром двигательных нарушений в группах недоношенных сформировался по типу нижнего спастического парапареза. Спастический тетрапареза в 2 раза чаще наблюдался у недоношенных детей второй группы ( $^{1-2, 2-к} p \leq 0,05$ ). Синдром вегето-висцеральных расстройств встречался с одинаковой частотой у недоношенных детей основных групп. Гипертензионный синдром отмечался в 2 раза чаще у детей второй группы. Гипертензионно-гидроцефальный синдром был выявлен у 31,2% детей первой группы и у 28,8% детей во второй группе. Остальные неврологические синдромы регистрировались реже.

Практически у каждого ребенка с ЭНМТ и у каждого второго с ОНМТ развивалась анемия недоношенных, причем во второй группе детей тяжелая степень анемии, потребовавшая проведение гемотрансфузии, встречалась в 1,5 раза чаще, чем у детей первой группы.

Бронхолегочная дисплазия сформировалась у 50% недоношенных

детей массой тела при рождении менее 1500 грамм, в основном с гестационным возрастом 26-30 недель. Более часто БЛД наблюдалась у детей второй группы, при этом достоверно чаще у недоношенных детей второй группы имела место тяжелая степень данной патологии.

Основная масса детей составили группу риска по формированию ретинопатии недоношенных, т. е. 84,4% детей первой группы и 61,54% - второй. Достоверно чаще ретинопатия недоношенных к ПКВ 38-40 недель сформировалась у детей второй группы. Преобладала ретинопатия I степени. Прогрессирование ретинопатии, потребовавшее проведение неоднократных этапов лазеркоагуляции отмечено у 5 (6%) детей среди всех наблюдаемых нами недоношенных с массой тела менее 1500 грамм, преимущественно это были дети второй группы.

### **3.4 Заболеваемость недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм на первом году жизни.**

При катамнестическом наблюдении глубоко недоношенных детей на первом году жизни сохранялся высокий уровень заболеваемости.

Каждый недоношенный ребенок имел изменения со стороны нервной системы, что явилось следствием перинатального поражения ЦНС у детей (таблица 14).

Таблица 14

*Структура неврологической патологии наблюдаемых детей на первом году жизни.*

Неврологическая патология	I группа (n – 29)		II группа (n – 47)		Контроль (n – 20)		Уровень значимости (p)
	абс	%	абс	%	абс	%	
РЦОН	27	93,1	3	82,98	13	65,0	<sup>1-2</sup> p= 0,104

ДЦП	2	6,9	8	17,02			$^{1-2}p=0,104$
Практически здоров	-	-	-	-	7	35,0	

Примечание:  $^{1-2}p$  – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
 $^{1-к}, ^{2-к}p$  – статистически значимая достоверность различий с группой контроля

У большинства недоношенных детей исходом ППЦНС явилось формирование резидуальной цереброорганической недостаточности (РЦОН). Инвалидизирующая патология в виде церебрального паралича (ДЦП) имела место в 6,9% случаев среди детей первой группы и в 17,02% - во второй группе. В группы доношенных детей 35% не имели неврологической патологии.

В неврологической симптоматике недоношенных детей (таблица 15) в возрасте 8-9 месяцев, что соответствует скорректированному возрасту 6 месяцев, преобладал синдром двигательных нарушений в виде нижнего спастического парализа. По сравнению с ПКВ 38-40 недель у детей второй группы проявления спастического парализа были выражены меньше в 1,5 раза. Увеличилось количество детей с более легкими проявлениями синдрома двигательных нарушений.

Увеличилось количество детей сформировавших гипертензионно-гидроцефальный синдром. Гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС) достоверно чаще встречался у недоношенных детей, однако более высокий процент наблюдался в первой группе – 82,8% ( $^{1-2}p \leq 0,05$ ,  $^{1-к}p \leq 0,001$ ), во второй группе ГГС был у 59,8% ( $^{2-к}p \leq 0,05$ ). Достоверно чаще у глубоко недоношенных детей встречался синдром вегетативных дисфункций с одинаковой частотой в основных группах у 72,4-74, 5% ( $^{1-к}, ^{2-к}p \leq 0,001$ ). Развитие судорожного синдром было отмечено только у детей с ЭНМТ во второй группе – в 4,3%. Бульбарный синдром чаще наблюдался у детей свыше 1000 грамм у 10% в каждой основной группе. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ) имел место в основном у детей до 1200 грамм второй группы – в 17,02% ( $^{1-2}p \leq 0,05$ ), в первой группе



Синдром двигательных нарушений							
-пирамидная недостаточность.	19	65,5	22	46,8	6	30	$^{1-к,2-к}p=0,01$
- спастический парапарез	6	20,7	19	40,4	-	-	$^{1-к,2-к}p=0,05$
- спастический тетрапарез	4	13,7	6	12,8	-	-	
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	14	48,3	16	34,0	6	30	$^{1-2,2-к}p=0,05$ $^{1-к}p=0,001$
Синдром вегетативных дисфункций	21	72,4	35	74,5	3	15	$^{1-к,2-к}p = 0,001$
Судорожный синдром	-	-	1	2,1	-	-	
Бульбарный синдром	3	10,3	2	4,3	-	-	
СПНРВ	-	-	5	10,6	1	5	$^{1-2}p = 0,05$
Миотонический синдром	4	13,8	4	8,5	-	-	

Примечание:  $^{1-2}p$  – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
 $^{1-к}, ^{2-к}p$  – статистически значимая достоверность различий с группой контроля.

В скорректированном возрасте одного года среди недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 граммов синдром двигательных нарушений наблюдался преимущественно в виде пирамидной недостаточности. В 1,5-2 раза реже у детей основных групп по сравнению с предыдущим сроком (скорректированный возраст 6 месяцев) встречался нижний спастический парапарез. Однако более высокая частота формирования как спастического парапареза, так и спастического тетрапареза отмечалась у детей второй группы.

В 2 раза уменьшились проявления ГГС среди недоношенных детей основных групп, причем преобладала стадия компенсации.

Оставалась высокой частота встречаемости синдрома вегетативных дисфункций среди детей основных групп.

Динамики других неврологических синдромов выявлено не было.

Нервно-психическое развитие (НПР) у детей первой группы к скорректированному возрасту одного года (таблица 17) в 82,8% случаев соответствовало возрастным нормам, во второй основной группе количество детей с нормальным НПР составило 57,5% ( $^{1-2}p \leq 0,01$ ). Отставания в НПР у

детей второй группы на 1-2 месяца было зарегистрировано у 31,9% детей ( $^{1-2} p \leq 0,05$ ), на 3-4 месяца – у 10,6%. В первой группе дети с отставанием в НПР на 1-2 и 3-4 месяца составили соответственно 13,7% и 3,5%.

Таблица 17.

*Психомоторное развитие недоношенных детей в скорректированном возрасте одного года.*

	Нервно-психическое развитие			Моторное развитие		Речевое развитие	
	соответ.	отстает на 1-2мес	отстает на 3-4мес	Соответ.	отстает	соответ.	отстает
1 группа	82,8 %	13,7 %	3,5 %	65,5 %	34,5%	72,4 %	27,6%
2 группа	57,5 %	31,9 %	10,6 %	48,9 %	51,1%	44,7 %	55,3 %
Уровень значи- мости (p)	$^{1-2}p=0,004$ $^{1-к}p=0,076$ $^{2-к}p=0,001$	$^{1-2}p=0,0159$ $^{2-к}p=0,001$	$^{1-2}p=0,088$ $^{2-к}p=0,082$	$^{1-2}p=0,088$ $^{1-к}p=0,006$ $^{2-к}p=0,0002$	$^{1-2}p=0,081$ $^{2-к}p=0,000$	$^{1-2}p=0,0089$ $^{1-к}p=0,015$ $^{2-к}p=0,0002$	$^{1-2}p=0,009$ $^{2-к}p=0,000$

Примечание:  $^{1-2}p$  – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
 $^{1-к}p, ^{2-к}p$  – статистически значимая достоверность различий с группой контроля

Моторное развитие у детей первой группы к году в 65,5% случаев соответствовало возрасту. Во второй группе преобладали дети с отставанием в моторном развитии – 51,1%.

Задержка речевого развития наиболее часто встречалась также у детей 2 группы, особенно у детей с ЭНМТ при рождении, в 55,3% ( $^{1-2} p \leq 0,05$ ), в первой группе речевое развитие соответствовало возрасту у 72,4% детей.

Структура соматической патологии у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм на первом году жизни представлена в следующей таблице (таблица 18).

Таблица 18

*Структура соматической патологии у недоношенных детей на первом году жизни*

Патология	1 группа	2 группа	Контроль	Уровень
-----------	----------	----------	----------	---------

	(n = 29)		(n = 47)		(n = 20)		значимости (p)
	abc	%	abc	%	abc	%	
Класс III. Болезни органов кровотока							
Анемия (D50-52)	24	85,7	38	80,9	3	14,3	<sup>1-к,2-к</sup> p= 0,0000
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена							
Резидуальные явления рахита (Q67.5-Q67.7)	21	72,4	33	70,2	4	21,4	<sup>1-к</sup> p=0,00055 <sup>2-к</sup> p= 0,00041
Субклин. гипотиреоз (E03)	1	3,5	8	17,0	-	-	<sup>1-2</sup> p=0,04 <sup>2-к</sup> p=0,05
Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата.							
Ретинопатия (H 25.) гр. риска	13	44,8	16	34,0	-	-	<sup>1-2</sup> p= 0,05
I степени	7	24,1	19	40,4	-	-	
II степени	5	17,2	4	8,5	-	-	
III степени	3	10,3	4	8,5	-	-	
IV-V степени	-	-	4	8,5	-	-	
Класс VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка.							
Тугоухость	1	3,5	1	2,1	-	-	
Класс IX. Болезни системы кровообращения							
Кардиопатия	4	13,8	9	19,6	-	-	<sup>2-к</sup> p=0,037
Класс X. Болезни органов дыхания							
Рецидивирующие респираторные заболевания (J00- J06)							
ОРЗ 1-3 раза в год	21	72,4	25	53,2	9	42,86	<sup>1-2</sup> p=0,05 <sup>1-к</sup> p=0,03
ОРЗ более 4 раз в год	2	6,9	14	34,0	-	-	<sup>1-2</sup> p=0,02 <sup>2-к</sup> p=0,017
Бронхит	1	3,5	5	10,6	-	-	
Пневмония	-	-	3	6,5	-	-	<sup>1-2</sup> p=0,08
Класс XI. Болезни органов пищеварения							
Функцион. нарушения кишечника (K59.9)	12	41,4	26	56,5	1	7,1	<sup>1-2</sup> p=0,09 <sup>1-к</sup> p=0,01 <sup>2-к</sup> p=0,00033
Грыжа пупочная (K42)	2	6,9	12	26,1	-	-	<sup>1-2</sup> p=0,02
Грыжа пах-мош. оп. (K40)	1	3,5	11	23,9	-	-	<sup>1-2</sup> p=0,01
Грыжа пах-мош. н/оп	6	20,7	3	6,5	-	-	<sup>1-2</sup> p=0,03
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки.							
Атопический дерматит (L20.9)	2	6,9	2	4,4	1	7,1	

ДТБС(Q65)	11	37,9	27	58,7	-	-	$^{1-2}p=0,04$ $^{1-k}p=0,003$ $^{2-k}p=0,00002$
Гр.Имм. недостаток	2	6,9	8	17,4	-	-	$^{2-k}p=0,048$
Нейтропения	-	-	2	4,4	-	-	

Примечание:  $^{1-2}p$  – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
 $^{1-k}p$ ,  $^{2-k}p$  – статистически значимая достоверность различий с группой контроля

Среди сопутствующей патологии у недоношенных детей на первом году жизни (таблица 18) наиболее часто встречалась анемия – у 85,7% и 80,9% детей первой и второй групп соответственно ( $^{1-k,2-k}p \leq 0,05$ ). В контрольной группе анемия была зарегистрирована только в 14,3% случаев.

Формирование рахита имело место среди 72,4% детей первой и 70,2% детей второй группы, в основном легкой и средней степени тяжести.

Достоверно чаще у детей второй группы был выявлен субклинический гипотиреоз - в 17,0% случаев, в первой группе данная патология выявлена только у одного ребенка ( $^{1-2,2-k}p \leq 0,05$ ). Следует отметить, что транзиторная иммунологическая недостаточность в 2,5 раза чаще развивалась у детей второй группы.

Частой патологией, характерной для недоношенных детей является ретинопатия недоношенных. Группу риска по данной патологии составили 44,8% детей первой группы и 34,0% - второй. Ретинопатия I степени выявлена у 24,1% детей первой группы и у 40,4% - во второй, II степени у 17,2% и у 8,5% детей 1 и 2-ой групп соответственно, III степень встречалась у 10,3% детей в первой группе и 8,5% детей во второй, по поводу чего дети получили неоднократно лазеркоагуляцию. Ретинопатия V степень выявлена у детей только второй группы в 8,5%.

Достоверно частой патологией у недоношенных явилось нарушение колонизации микрофлоры кишечника у 41,4% детей в 1 группе, у 56,5% во 2 группе по сравнению с группой контроля – 7,1% детей ( $^{1-k,2-k}p \leq 0,01$ ).

ОРЗ на первом году жизни перенес практически каждый недоношенный ребенок, однако, среди детей первой группы только 6,9%

были отнесены к группе часто болеющих (ЧБД), а во второй группе категорию ЧБД составили 34,0 % детей ( $^{1-2,2-к}p \leq 0,05$ ). Осложнения после перенесенного ОРЗ достоверно чаще встречались у детей второй группы ( $^{1-2,2-к}p \leq 0,05$ ) у 10,6% детей в виде бронхита и у 6,5% - в виде пневмонии, в первой группе развитие бронхита было отмечено только у 3,5% детей.

Высокий процент соединительнотканной дисплазии был выявлен у недоношенных детей, с достоверной разницей между основными группами. Данная патология проявлялась в виде кардиопатии, дисплазии тазобедренных суставов - у детей второй группы в 58,7%, первой группы в 37,9% ( $^{1-2}p \leq 0,05$ ,  $^{1-к,2-к}p \leq 0,001$ ), пупочной грыжи в 6,9% в первой группе и в 26,1% во второй ( $^{1-2}p \leq 0,05$ ), пахово-мошоночной грыжи - в 24,14% и 30,43% соответственно в первой и во второй основных группах, следует отметить, что во второй группе чаще отмечаются прооперированные пахово-мошоночные грыжи. Данной патологии в группе контроля выявлено не было.

Аллергический дерматит встречался не часто у наблюдаемых нами детей.

### **3.5. Оценка физического развития недоношенных детей в течение первого года жизни.**

Процессы роста и развития организма ребенка часто протекают неравномерно и быстро реагируют на изменения внутренней среды и воздействия окружающих условий.

У наблюдаемых нами детей была определена характеристика физического развития на основании антропометрических показателей (масса тела, рост, окружность головы, окружность груди). Как было отмечено выше все средние антропометрические показатели при рождении у детей второй группы были достоверно ниже ( $^{1-2} p \leq 0,001$ ), чем у детей первой группы (таблица 19).

Таблица 19.

*Антропометрические параметры недоношенных детей при рождении.*

Параметры	1 группа (n-32)	2 группа (n-52)	Уровень значимости (p)
Масса (г)	1264,50 ± 29,91	1059,54 ± 28,49	≤ 0,001
Рост (см)	38,19 ± 0,49	35,36 ± 0,42	≤ 0,001
Окружность головы (см)	27,29 ± 0,39	25,84 ± 0,33	≤ 0,01
Окружность груди (см)	25,26 ± 0,36	23,43 ± 0,35	≤ 0,001

Аналогичной оставалась ситуация в группах при достижении возраста одного месяца, хотя прибавка массы тела, роста, окружности груди, окружности головы были достоверно больше у детей второй группы (таблица 20) .

Таблица 20.

*Антропометрические параметры недоношенных детей в возрасте 1 месяца*

Параметры	1 группа (n-32)	2 группа (n-52)	Уровень значимости (p)
Масса (г) общая	1493,61 ± 48,23	1325,04 ± 43,00	≤ 0,001
прибавка	235,29 ± 34,13	259,0 ± 20,87	
Рост (см) общий	41,19 ± 0,35	39,45 ± 0,39	≤ 0,001
прибавка	3,19 ± 0,43	3,87 ± 0,33	
Окр. головы (см) общая	27,29 ± 0,39	25,84 ± 0,33	≤ 0,01
прибавка	2,33 ± 0,34	3,59 ± 0,76	
Окр. груди (см) общая	25,26 ± 0,36	23,43 ± 0,35	≤ 0,001
прибавка	0,22 ± 0,40	0,53 ± 0,40	

По результатам данного исследования в зависимости от массы тела при рождении выявлена следующая прибавка за первый месяц жизни: у детей с ЭНМТ масса тела увеличилась в среднем на 234,22 грамма, у детей с массой при рождении 1000-1200 грамм - на 239,70 грамм, а у детей с массой тела 1201-1499 грамм – на 279,67г. Длина тела у детей с ЭНМТ за первый месяц жизни увеличилась на 4 см, у детей с массой тела при рождении 1000-1200 г – на 4,13 см, а с массой тела 1201-1499 – на 3,15 см.

Постконцептуальный возраст 38-40 недель является прогностически значимым периодом в плане дальнейшего роста и развития ребенка, это подтверждается и в нашем исследовании. Процессы роста у недоношенных детей идут интенсивно. В динамике наблюдения было выявлено, что недоношенные дети при достижении постконцептуального возраста 38 - 40 недель в 2-2,5 раза увеличивают свою массу, длина тела увеличивается на 12,03-9,55 см (таблица 21).

Таблица 21

*Антропометрические параметры недоношенных детей в ПКВ 38-40 недель*

Параметры	1 группа (n-32)	2 группа (n-52)	Контрольная группа (n-20)	Уровень значимости (p)
Масса (г) общая прибавка	3301,59±53,55 2039,38±57,55	2595,27 ± 64,00 1536,27±52,50	3510,4±59,03	$^{1-2, 2-к} p \leq 0,001$ $^{1-2} p \leq 0,001$
Рост (см) общий прибавка	50,25±0,18 12,03±0,53	45,20±0,34 9,55±0,45	51,54±0,33	$^{1-2, 2-к} p \leq 0,001$ $^{1-2} p \leq 0,001$
Окр. головы (см) общая прибавка	34,90 ± 0,32 7,23 ± 0,58	33,21 ± 0,34 3,59 ± 0,76	34,50 ± 0,26	$^{1-2, 2-к} p \leq 0,001$ $^{1-2} p \leq 0,001$
Окр. груди (см) общая прибавка	33,81 ± 1,49 8,19 ± 0,64	29,66±2,63 6,23±1,12	33,92 ± 0,34	$^{1-2, 2-к} p \leq 0,001$ $^{1-2} p \leq 0,05$

Примечание:  $^{1-2} p$  – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
 $^{1-к} p, ^{2-к} p$  – статистически значимая достоверность различий с группой контроля

Более низкие антропометрические показатели при достижении ПКВ 38-40 недель отмечены у детей второй группы, с достоверной разницей по сравнению с детьми первой группы и группы контроля. Прибавка массы, роста, окружности головы, окружности груди при ПКВ 38-40 недель у недоношенных детей второй группы были тоже достоверно ниже, чем у детей первой группы.

Массо-ростовой показатель у детей во второй группе был достоверно ниже, чем в двух других группах: во 2 группе - 56,87, в 1 группе – 65,88 и в группе контроля – 68,08 ( $^{1-2, 2-к} p \leq 0,001$ ).

В скорректированном возрасте 6 месяцев (фактический возраст детей 8-9 месяцев) и в скорректированном возрасте 12 месяцев, соматометрические показатели детей второй группы оставались достоверно ниже, чем у детей в первой и контрольной группе ( $^{1-2, 2-к} p \leq 0,001$ ) (таблица 22,23 ).

Таблица 22

*Динамика роста у детей на первом году жизни.*

		Скорриг. 6 месяцев		Скорриг. 12 месяцев	
			p		p
I группа	общая длина тела	67,85±0,35		75,84±0,34	
	среднемесячная	2,91		1,33	
	прибавка за 6 мес	17,46±0,33		7,98±0,34	
II группа	общая длина тела	64,38±0,35	$^{1-2, 2-к} p \leq 0,001$	72,44±0,57	$^{1-2, 2-к} p \leq 0,001$
	среднемесячная	3,16		1,41	
	прибавка за 6мес	18,95±0,38	$^{1-2, 2-к} p \leq 0,01$	8,43±0,24	
Конт- роль	общая длина тела	67,50±0,42		75,85±0,41	
	среднемесячная	2,66		1,39	
	прибавка за 6мес	15,96±0,50		8,35±0,35	

Примечание:  $^{1-2} p$  – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
 $^{1-к} p, ^{2-к} p$  –статистически значимая достоверность различий с группой контроля

Хотя прибавка в росте как в первом, так и во втором полугодии у детей второй группы была выше, чем у детей первой группы ( $^{1-2, 2-к} p \leq 0,01$  Среднемесячная прибавка в массе (таблица 23) у детей второй группы как в первом, так и во втором полугодии, была ниже, чем у детей в первой группе и в контрольной группе.

Таблица 23

*Динамика массы тела у детей на первом году жизни.*

		Скорригированные 6 месяцев		Скорригированные 12 месяцев	
			p		p
I группа	общая среднеемес прибавка за 6мес	7506,9±127,1 694,67 4168,0±111,7		9781,2±128,0 377,67 2266,0 ± 106,5	<sup>1-к</sup> p≤0,001  <sup>1-2</sup> p≤0,01 <sup>1-к</sup> p≤0,001
II группа	общая среднеемес прибавка за 6мес	6396,0±117,3 632,92 3797,5±95,0	<sup>1-2, 2-к</sup> p≤0,01  <sup>1-2</sup> p≤0,01 <sup>2-к</sup> p≤0,001	8164,9 ±189,5 316,97 1901,8 ±82,9	<sup>1-2, 2-к</sup> p≤0,001  <sup>1-2</sup> p≤0,01 <sup>2-к</sup> p≤0,001
Конт- роль	общая среднеемес прибавка за 6мес	8150,4 ±144,8 773,32 4639,9±126,2		11036,9±170,9 481,09 2886,5±146,4	

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
<sup>1-к</sup>p, <sup>2-к</sup>p – статистически значимая достоверность различий с группой контроля

Для объективизации оценки физического развития был использован центильный метод.

Параметр роста, который и явился критерием включения ребенка в ту или иную группу, с учетом центильного коридора распределялся следующим образом. В первой группе детей (рисунок 1.А) значения роста при достижении ребенком ПКВ 38-40 недель располагались в 3-5 центильных коридорах, что соответствовало средним показателям в популяции. Во второй группе величина роста у 13,5% относилась к зоне низких величин, а у 86,5% - к зоне очень низких величин.

Показатели массы тела (рисунок 1.В), находящиеся в зоне средних величин (т.е. от 25 до 75 центилей), в ПКВ 38-40 недель в первой группе детей были у 84,4%, а у 15,6% детей этой группы значения массы тела относились к разряду ниже средней (ниже 25 центиля). Во второй же группе показатели массы у 50,0% детей располагались в пределах 10-50 центиля, у 17,3% детей – в пределах 3-10 центиля, что соответствует области низких величин, а у 32,7% детей – в зоне ниже 3 центиля (область очень низких

величин). Распределение показателей окружности груди у недоношенных детей в группах соответствовало распределению значений длины тела.

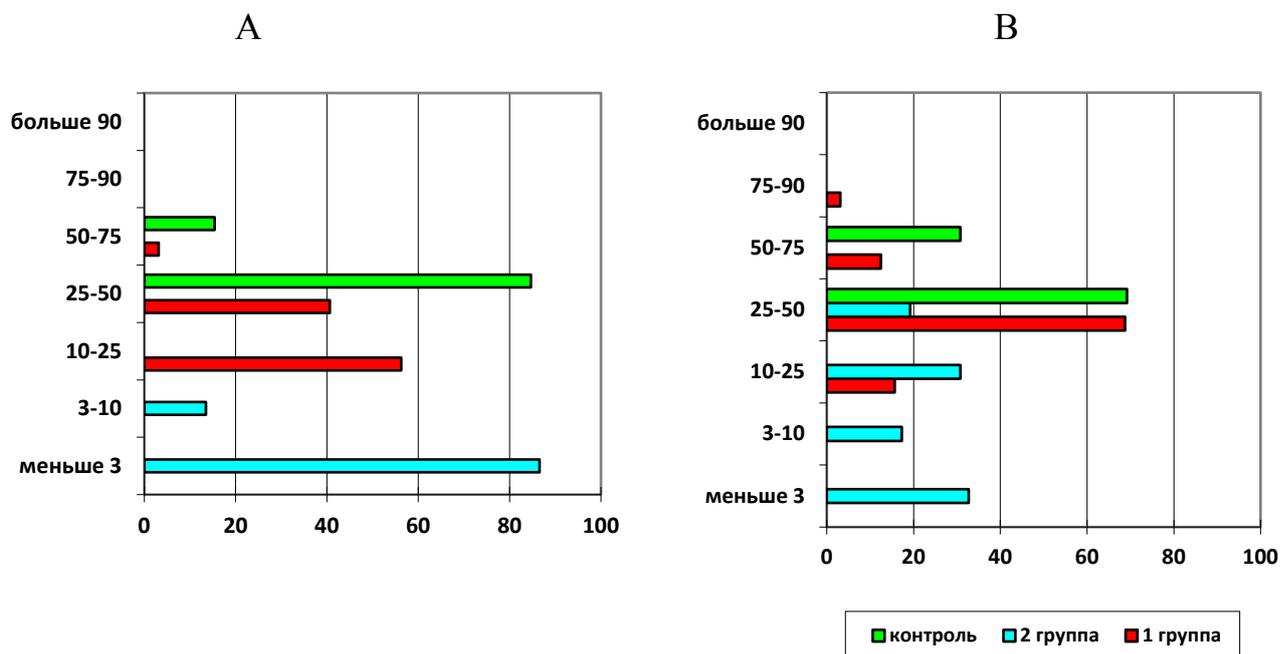


Рис.1. Показатели роста (А) и массы (В) тела детей в ПКВ 38-40 недель.

Разброс показателей массы тела, роста, окружности груди детей в группах в возрасте скорректированных 6 месяцев по центильным коридорам имел следующий вид. В первой группе величина роста ребенка у всех детей (100%) располагалась в зоне средних величин. Во второй группе у 53,5% рост имел среднее значение, а у 46,5% - низкое или очень низкое значения. Масса тела в возрасте 6 скорректированных месяцев у детей первой группы была в зоне 3-5 центиля в 84,6 % случаев, по сравнению с ПКВ 38- 40 недель в этой группе появились дети (15,4%) с дефицитом массы тела, т. е. величина их массы располагалась в области низких и очень низких величин. Во второй группе в динамике также увеличилась доля детей с отставанием в массе тела до 60,5%.

В скорректированном возрасте одного года (фактический возраст 14-15 месяцев) у детей первой группы показатель роста в 100% находился в пределах 3-4 центильных коридорах (рисунок 2.А.). Во второй группе у

48,57% детей сохранялось отставание в росте, причем у 31,43% - величина роста располагалась в зоне очень низких значений, а у 17,14% детей - в зоне низких значений; 51,43% детей этой группы имели средние показатели роста в скорректированном возрасте одного года.

Распределение величины массы тела по центильным коридорам у детей первой группы по сравнению с предыдущим сроком оценки осталось прежним (рисунок 2.В.), и 84% ребёнка имели средние показатели массы, во второй же группе увеличилось количество детей с формированием дефицита массы тела до 71,43% (у 60% детей – значение массы тела находилось в области очень низких значений).

В группе контроля все дети имели средние показатели массы тела и роста на протяжении первого года жизни.

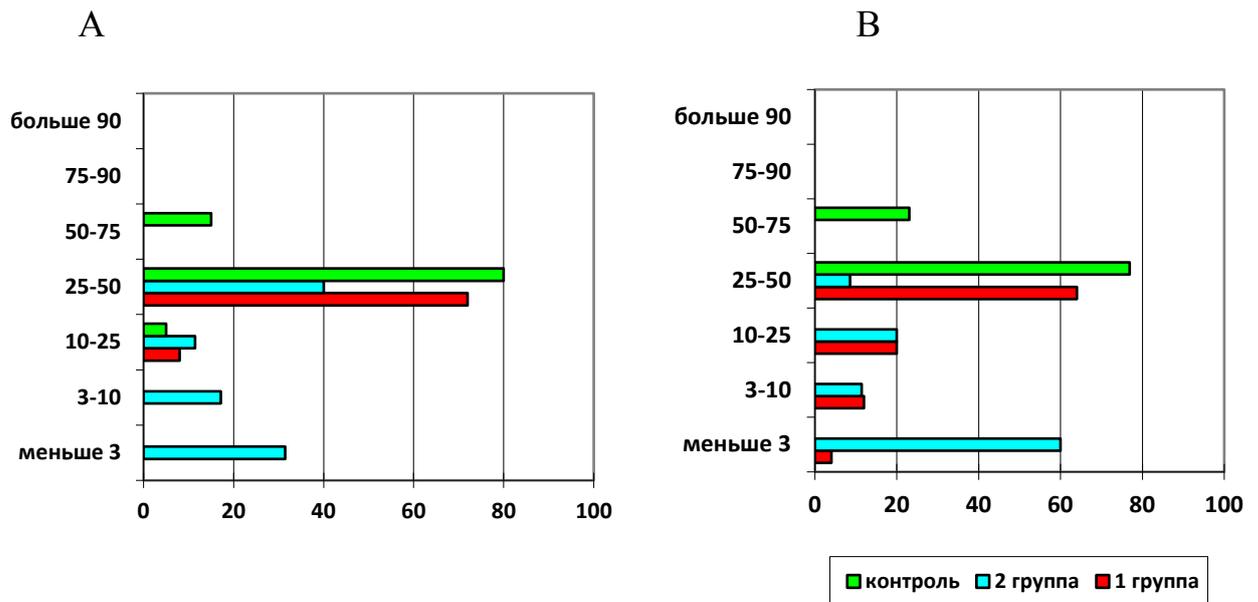


Рис. 2. Показатели роста (А) и массы (В) тела детей в скорректированном возрасте 12 месяцев.

Учитывая распределение величины роста, массы тела, окружности груди была определена гармоничность физического развития ребенка.

В результате наблюдения у недоношенных детей выявлена следующая динамика физического развития на первом году жизни (таблица 24).

*Динамика физического развития недоношенных детей в течение первого года жизни*

Группы		Среднее физическое развитие				Низкое физическое развитие			
		гармоничное.		дисгармоничное. дефицит массы тела		гармоничное.		дисгармоничное (низкий рост, средн. масса)	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1 группа	38-40нед (32)	32	100	-	-	-	-	-	-
	9мес (26)	22	84,6	4	15,4	-	-	-	-
	15мес (25)	21	84	4	16	-	-	-	-
2 группа	38-40нед (52)	-	-	-	-	28	53,9	24	46,2
	9мес (43)	15	34,9	9	20,9	18	41,9	1	2,3
	15мес (35)	10	28,6	9	25,7	16	45,7	-	-
Контроль	38-40нед (20)	20	100	-	-	-	-	-	-
	9мес (20)	20	100	-	-	-	-	-	-
	15мес (20)	20	100	-	-	-	-	-	-

В первой группе детей к 6 месяцам скорректированного возраста в 100% случаях имели среднее физическое развитие, однако у 15,38 % детей сформировался дефицит массы тела. К скорректированному возрасту одного года (фактически к 14-15 месяцам) физическое развитие в этой группе детей было аналогичным.

Во второй группе наблюдения к скорректированному возрасту 6 месяцев (фактически к 8-9 месяцам) физическое развитие оцененное как низкое было у 44,2% детей. Только 1 ребенок с низким показателем роста имел массу тела, соответствующую средним величинам. У 34,9% детей этой группы физическое развитие было средним и гармоничным, а у 20,9% - средним дисгармоничным, с формированием дефицита массы тела. К скорректированному возрасту одного года жизни у 45,7% детей второй группы физическое развитие было оценено как низкое гармоничное, уменьшилось количество детей в этой группе со средним гармоничным развитием до 28,6%, а количество детей с дефицитом массы тела при средних параметрах

роста увеличилось и составило 25,7%.

Таким образом, для физического развития недоношенных детей характерны более высокие темпы прироста массы и длины тела на первом году жизни (за исключением первого месяца) по сравнению с доношенными детьми. К 2—3 месяцам недоношенные удваивают или утраивают первоначальную массу тела, длина тела увеличивается на 9-12 см. К 8 – 9 месяцам наблюдаемые недоношенные дети увеличивали свою массу тела в 4—7 раз от первоначального веса, а к 14-15 месяцам — увеличивали в 7-9 раз. Достаточно высока и скорость роста у недоношенных детей. К 8-9 месячному возрасту, что соответствует скорректированным 6 месяцам, длина тела увеличивается на 29 - 30см, к 15 месяцам (скорректированный год жизни) – на 38-40 см.

Несмотря на интенсивность процессов нарастания массы тела и роста крайне незрелые дети по абсолютным показателям роста и массы тела значительно отстают («миниатюрные» дети) от сверстников [140]. Соматометрические показатели этих детей располагаются в 1—2 «коридорах» центильных таблиц, т. е. их развитие чаще оценивается как низкое или очень низкое. По результатам нашего исследования таких детей было около 30% из всех наблюдений. И в последующие годы жизни глубоко недоношенные дети могут сохранять своеобразную гармоническую «задержку» физического развития [5, 140].

### **3.6. Структура инвалидности у глубоко недоношенных детей в скорректированном возрасте 12 месяцев жизни.**

Именно недоношенные дети с ОНМТ при рождении являются основной группой риска по инвалидизации в детском возрасте [1, 24, 25, 26].

Инвалидность среди наблюдаемых нами глубоко недоношенных детей оформлена у 16, т.е. в 21,05% случаев. В основном это дети с ЭНМТ при рождении.

В первой группе инвалидность оформлена у 2 детей (6,90%), у одного из них было сочетание ДЦП и двухсторонней ретинопатии, исходом которой явилась слепота. Достоверно выше инвалидность оформлена среди детей второй группы, у 14 детей (29,79%) ( $p \leq 0,01$ ), что связано с высоким процентом детей с ЭНМТ в этой группе. У одного ребенка в этой группе причины инвалидности сочетанные: ДЦП и слепота.

Среди основных факторов, приводящих к инвалидности среди выживших детей с ОНМТ, выделяют поражение головного, спинного мозга и органа зрения той или иной степени тяжести (1,25,26), глухоты и умственной недостаточности. В структуре инвалидности у наблюдаемых нами детей имела место аналогичная ситуация: ведущими явились поражения ЦНС и органа зрения (таблица 25).

Таблица 25.

*Структура инвалидности глубоко недоношенных детей.*

Причины инвалидности	I группа ( n -29)		II группа ( n – 47)	
	абс	%	абс	%
ДЦП	1	3,45	7	14,89
Ретинопатия односторонняя	-	-	4	8,51
Ретинопатия двухсторонняя +ДЦП	1	3,45	1	2,13
ВПР Гидронефроз	-	-	1	2,13
ВПС	-	-	1	2,13

Таким образом, в неонатальный период, при достижении ПКВ 38-40 недель и на первом году жизни отмечается высокий уровень соматической и неврологической патологии независимо от антропометрических показателей ребенка. Но более тяжелая степень анемии, БЛД, ретинопатии выявлена у детей с дефицитом роста в ПКВ 38-40 недель. Установлено, что 34% недоношенных детей, не достигших к 38-40 неделям гестации антропометрических показателей, соответствующих доношенным детям, на первом году вошли в группу часто болеющих. Именно эта группа детей

является группой риска по формированию эндокринно - иммунологической недостаточности.

Анализ физического развития свидетельствует, что 60,7% глубоко недоношенных детей не достигают к ПКВ 38-40 недель параметров роста, соответствующих доношенным детям, но в динамике количество детей с низким физическим развитием уменьшается и к году их становится 28,3%, а 18,3% детей формируют дефицит массы тела при средних параметрах роста. Антропометрические показатели недоношенных детей при достижении ими ПКВ 38-40 недель определяют уровень физического развития в течение первого года жизни. Так в группе детей показатель роста которых к ПКВ 38-40 недель соответствовал величинам доношенных детей, к скорректированному возрасту одного года имели физическое развитие оцененное как среднее в 100% случаев и только у 16% из них был дефицит массы при средних параметрах роста, тогда как в группе детей, не достигших параметров роста доношенных детей к ПКВ 38-40 недель, к году только 28,6% детей имели среднее гармоничное физическое развитие, 28,6% - сформировали дефицит в массе при средних параметрах роста, а у 45,7% детей физическое развитие оставалось низким.

Нервно-психическое, моторное и речевое развитие недоношенного ребенка на первом году жизни непосредственно связано с его антропометрическими показателями в ПКВ 38-40 недель.

Отмечается высокий уровень инвалидности среди глубоко недоношенных детей – 21,09%. Однако у детей с отставанием в росте в ПКВ 38-40 недель инвалидность формируется в 4 раза чаще, чем у детей, антропометрические показатели которых достигают параметров доношенных детей.

## ГЛАВА 4.

### Особенности клеточного метаболизма и кислородного статуса у недоношенных детей в динамике первого года жизни.

#### 4.1 Особенности кислородного статуса недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 граммо в динамике первого года жизни

Увеличение антропометрических показателей отражает качество клеточного метаболизма и в конечном итоге энергетической и нейрогормональной активности организма.

При исследовании КЩС и газового гомеостаза крови у детей *на первом месяце жизни* выявлены признаки компенсированного дыхательного ацидоза (повышение  $pCO_2$ ). У детей с ОНМТ наблюдались клинические признаки проявления тканевой гипоксии: акроцианоз, выраженные нарушения микроциркуляции. (таблица 26).

Высокий показатель альвеоло - артериального градиента по кислороду  $pO_2(A-a)_e$  у недоношенных детей (в 2 раза более высокий у детей первой группы ( $121,91 \pm 24,31$  мм.рт.ст. ) и в 1,5 раза выше у детей второй группы ( $84,73 \pm 17,26$  мм.рт.ст.), чем у доношенных детей ( $50,18 \pm 4,25$  мм.рт.ст.)) и повышение фракции внутрилегочного шунта ( $F_{shunt}(T)$ ) у детей первой группы свидетельствуют о нарушении переноса кислорода через альвеолярную мембрану, что несомненно связано с высокой частотой развития БЛД у глубоко недоношенных детей. Однако, отсутствие достоверной разницы по величине парциального напряжения кислорода в капиллярной крови ( $pO_2$  в пределах нормы) и сатурации гемоглобина ( $sO_2$ ) у детей основных и контрольной групп свидетельствует о сохранении нормальной газообменной функции легких.

Таблица 26.

*Кислородный статус недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм на первом месяце жизни (M±m)*

Показатели	1 группа (n-32)	2 группа (n – 52)	Контрольная группа (n- 20)	Уровень значимости (p)
pH	7,34 ± 0,01	7,35 ± 0,01	7,41 ± 0,01	<sup>1-2</sup> p=0,127 <sup>1-к, 2-к</sup> p=0,000
pCO <sub>2</sub> (мм.рт.ст.)	49,33 ± 1,16	45,73 ± 1,35	38,46 ± 1,79	<sup>1-2</sup> p=0,031 <sup>1-к,2-к</sup> p= 0,005
pO <sub>2</sub> (мм.рт.ст.)	50,71 ± 1,84	51,08 ± 1,15	50,52 ± 2,83	<sup>1-2</sup> p=0,430
ct Hb ( г/л)	152,93 ± 6,18	159,59 ± 4,88	210,40 ±24,28	<sup>1-2</sup> p=0,199 <sup>1-к,2-к</sup> p=0,001
FHbF ( %)	83,54 ± 2,78	86,50 ± 1,39	76,00 ± 3,49	<sup>1-к</sup> p=0,039 <sup>2-к</sup> p=0,000
cK <sup>+</sup> (ммоль/л)	6,31 ± 0,26	7,15 ± 0,35	6,23 ± 0,18	<sup>1-2</sup> p=0,034 <sup>2-к</sup> p=0,039
cNa <sup>+</sup> (ммоль/л)	136,04 ± 0,62	134,08 ± 0,78	135,33 ± 1,45	<sup>1-2</sup> p=0,033
cCa <sup>2+</sup> (ммоль/л)	1,36 ± 0,01	1,33 ± 0,01	1,22 ± 0,07	<sup>1-к,2-к</sup> p=0,000
cCl <sup>-</sup> (ммоль/л)	106,93 ± 0,75	107,33 ± 0,66	115,40 ± 1,96	<sup>1-2</sup> p=0,034 <sup>1-к,2-к</sup> p=0,000
cLac	1,70 ± 0,12	2,07 ± 0,12	1,90 ± 0,30	<sup>1-2</sup> p=0,017
sO <sub>2</sub> (%)	89,59 ± 0,76	91,36 ± 0,60	90,02 ±1,19	<sup>1-2</sup> p=0,034
ctO <sub>2</sub> c (мл/дл)	18,64 ± 1,05	20,14 ± 0,75	25,90 ± 2,80	<sup>1-к,2-к</sup> p= 0,000
cHCO <sub>3</sub> (P)c	25,89 ± 0,51	24,61 ± 0,46	23,82 ± 0,89	<sup>1-2</sup> p=0,036 <sup>1-к</sup> p=0,002
Hctc (%)	46,86 ± 1,86	48,48 ± 1,50	64,18 ± 7,33	<sup>1-к,2-к</sup> p= 0,000
Fshunt(T)c (%)	11,04 ± 1,38	7,35 ± 0,71	9,04 ± 1,15	<sup>1-2</sup> p= 0,008 <sup>2-к</sup> p= 0,064
P50(T)c (мм рт ст)	21,35 ± 0,40	20,01 ± 0,39	21,40 ± 0,57	<sup>1-2</sup> p= 0,013 <sup>1-2</sup> p= 0,006
RI(T)c	77,20 ± 8,60	81,68 ± 3,85	84,50 ± 15,50	
pO <sub>2</sub> (A-a) <sub>e</sub> (мм рт ст)	121,91 ± 24,31	84,50 ±17,26	50,18 ± 4,25	<sup>1-к</sup> p= 0,035

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
<sup>1-к</sup>p, <sup>2-к</sup>p –статистически значимая достоверность различий с группой контроля

Достоверное повышение парциального напряжения углекислого газа (pCO<sub>2</sub>) у недоношенных детей основных групп (<sup>1-к</sup>p ≤ 0,01; <sup>1-2</sup>p≤0,05) и, как следствие, достоверное снижение pH на этом фоне (7,34 ± 0,01 в первой группе, 7,35 ± 0,01 во второй, 7,41 ± 0,01 в контроле (<sup>1-к,2-к</sup>p≤ 0,01)) следует рассматривать как компенсаторную реакцию организма глубоко

недоношенного ребенка, направленную на снижение сродства гемоглобина к кислороду и повышение высвобождаемого количества кислорода из одной молекулы оксигемоглобина (КДО - вправо). Об этом свидетельствует отсутствие достоверной разницы по величине P50(T)c во всех группах, хотя уровень фетального гемоглобина у детей основных групп достоверно выше, чем в контроле (83,54 - 86,50 ± 2,93 % у детей с ОНМТ (<sup>1-к,2-к</sup> p ≤ 0,05) и 76,00 ± 3,49 % в контрольной группе), а как известно фетальный гемоглобин обладает повышенным сродством к молекуле кислорода.

Достоверно высокий уровень лактата был выявлен у детей второй группы (<sup>1-2</sup> p ≤ 0,05), что подтверждает более высокую степень тканевой гипоксии у этой категории детей, поскольку повышение уровня лактата в плазме крови свидетельствует о дисбалансе кислородного обмена и указывает на преобладание анаэробного метаболизма углеводов. К развитию анаэробного метаболизма приводит как нарушение доставки кислорода к тканям, так и нарушение утилизации кислорода тканями.

Концентрация общего гемоглобина в крови у недоношенных детей достоверно ниже, чем у доношенных, что подтверждает наличие и гемического компонента гипоксии, снижая кислородотранспортные функции крови, в связи с чем отмечено достоверное снижение общей концентрации кислорода стO<sub>2</sub>c в крови у детей основных групп (<sup>1-к, 2-к</sup> p ≤ 0,01).

Таким образом, уже на первом месяце у детей с ОНМТ наблюдается достоверное снижение транспорта кислорода к тканям с развитием гипоксии (преимущественно анемической), а гиперкапния в этой ситуации может рассматриваться как компенсаторный механизм для улучшения поступления кислорода к тканям.

Метаболические особенности организма глубоко недоношенного ребенка при достижении ими *ПКВ 38-40 недель* (2,5-3 месяца фактического возраста) отражают прогрессирование гипоксических нарушений (таблица

27).

Таблица 27.

*Кислородный статус недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм при достижении ПКВ 38-40 недель ( $M \pm m$ )*

Показатели	1 группа (n-32)	2 группа (n – 52)	Контрольная группа (n- 20)	Уровень значимости (p)
pH	7,37 ± 0,01	7,37 ± 0,01	7,41 ± 0,01	<sup>1-к</sup> p=0,003 <sup>2-к</sup> p=0,001
pCO <sub>2</sub> (мм.рт.ст.)	41,18 ± 1,18	40,30 ± 0,84	38,46 ± 1,79	
pO <sub>2</sub> (мм.рт.ст.)	48,44 ± 2,48	42,77 ± 1,15	50,52 ± 2,83	<sup>1-2</sup> p=0,012 <sup>2-к</sup> p=0,000
ct Hb (г/л)	110,83 ± 7,09	100,97 ± 73,16	210,40 ± 24,28	<sup>1-к, 2-к</sup> p=0,000
FHbF (%)	69,58 ± 5,15	71,55 ± 2,80	76,00 ± 3,49	
cK <sup>+</sup> (ммоль/л)	5,62 ± 0,93	5,57 ± 0,14	6,23 ± 0,18	<sup>1-к</sup> p=0,021 <sup>2-к</sup> p=0,005
cNa <sup>+</sup> (ммоль/л)	135,25 ± 0,56	135,74 ± 0,47	135,33 ± 1,45	
cCa <sup>2+</sup> (ммоль/л)	1,36 ± 0,02	1,40 ± 0,01	1,22 ± 0,07	<sup>1-2</sup> p=0,02 <sup>1-к,2-к</sup> p=0,000
cCl <sup>-</sup> (ммоль/л)	110,42 ± 0,99	108,03 ± 0,48	115,40 ± 1,96	<sup>1-2</sup> p=0,01 <sup>1-к,2-к</sup> p=0,000
cLac	1,45 ± 0,15	1,77 ± 0,13	1,90 ± 0,30	<sup>1-2</sup> p=0,08 <sup>1-к</sup> p=0,008
sO <sub>2</sub> (%)	85,55 ± 1,87	82,56 ± 1,20	90,02 ± 1,19	<sup>1-2</sup> p=0,097 <sup>1-к</sup> p=0,008 <sup>2-к</sup> p=0,000
ctO <sub>2</sub> c (мл/дл)	13,08 ± 0,81	11,32 ± 0,36	25,90 ± 2,80	<sup>1-2</sup> p=0,014 <sup>1-к,2-к</sup> p=0,000
cHCO <sub>3</sub> (P)c	22,99 ± 0,55	22,48 ± 0,43	23,82 ± 0,89	
Hctc	34,19 ± 1,94	31,18 ± 0,97	64,18 ± 7,33	<sup>1-2</sup> p=0,07 <sup>1-к,2-к</sup> p=0,000
Fshunt(T)c (%)	13,49 ± 1,85	16,95 ± 1,21	9,04 ± 1,15	<sup>1-2</sup> p=0,065 <sup>1-к</sup> p=0,012 <sup>2-к</sup> p=0,000
P50(T)c (мм рт ст)	23,43 ± 0,70	22,44 ± 0,40	21,40 ± 0,57	<sup>1-2</sup> p=0,104 <sup>1-к</sup> p=0,009 <sup>2-к</sup> p=0,092
RI(T)c	90,43 ± 4,06	101,83 ± 1,64	84,50 ± 15,50	<sup>1-2</sup> p=0,016 <sup>1-к</sup> p=0,091 <sup>2-к</sup> p=0,000
pO <sub>2</sub> (A-a) <sub>e</sub> (мм рт ст)	49,49 ± 2,15	55,58 ± 1,94	50,18 ± 4,25	<sup>1-2</sup> p=0,002 <sup>2-к</sup> p=0,004

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
<sup>1-к</sup>p, <sup>2-к</sup>p – статистически значимая достоверность различий с группой контроля.

Достоверное снижение (<sup>1-2,2-к</sup>p ≤ 0,01) парциального напряжения

кислорода в капиллярной (артериализированной) крови ( $pO_2$ ) более выраженное у детей второй группы при достижении ПКВ 38-40 недель указывает на нарушение газообменной функции легких у этих детей, приводя к снижению насыщения гемоглобина кислородом ( $sO_2$ ), что является дополнительным неблагоприятным фактором развития гипоксических нарушений на фоне прогрессивного снижения гемоглобина до  $110,55 \pm 7,09$  г/л у детей первой группы и до  $100,97 \pm 3,16$  г/л у детей второй группы, против  $210,4 \pm 24,28$  г/л в контрольной группе. Фракция же фетального гемоглобина у детей основных групп при достижении ими ПКВ 38-40 недель соответствует параметрам доношенного ребенка.

Имеющиеся нарушения обмена газов в легких подтверждает и высокий уровень шунтирования кровотока в легких  $F_{shunt}$  (Т)с у глубоко недоношенных детей, наибольшее значение данного параметра отмечено во второй группе  $-16,95 \pm 1,21\%$  ( $^{2-k} p \leq 0,01$ ), в первой группе уровень внутрилегочного шунта составил  $14,05 \pm 1,94\%$  ( $^{1-k} p \leq 0,01$ ), в группе контроля данный показатель был в 1,5 раза ниже, то есть  $9,04 \pm 1,15\%$ . Возрастание этого показателя наблюдается при увеличении числа альвеол уже не вентилируемых, но еще кровоснабжаемых. При 30% и более больные нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ). О напряженной работе легких у глубоко недоношенных детей свидетельствует и повышение дыхательного индекса (RI) более выражено среди детей второй группы ( $^{1-2, 2-k} p \leq 0,05$ ).

Уровень артериоло-артериального градиента по кислороду у детей основных групп при достижении ПКВ 38-40 недель приближается к уровню градиента доношенных детей, хотя остается несколько повышенным у детей второй группы. При этом показатели кислотно-основного состава крови детей основных групп достоверно не отличались от показателей доношенных детей. Повышенный уровень лактата в этом возрасте выявлен не был.

*К скорригированному возрасту 6 месяцев (что соответствует 8-9*

месяцам фактического возраста) достоверной разницы в кислородном статусе недоношенных детей по сравнению с группой контроля не выявлено (таблица 28).

Таблица 28.

*Кислородный статус недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм при достижении скорректированного возраста 6 месяцев (M±m)*

Показатели	1 группа (n-32)	2 группа (n – 52)	Контрольная группа (n- 20)	Уровень значимости (p)
pH	7,42 ± 0,01	7,42 ± 0,01	7,40 ± 0,04	<sup>1-к</sup> p=0,08 <sup>2-к</sup> p=0,01
pCO <sub>2</sub> (мм.рт.ст.)	34,23 ± 1,30	33,13 ± 0,58	32,50 ± 1,21	
pO <sub>2</sub> (мм.рт.ст.)	70,00 ± 3,94	67,17 ± 2,22	76,13 ± 2,63	<sup>1-к</sup> p=0,01 <sup>2-к</sup> p=0,0002
ct Hb (г/л)	118,25 ± 3,22	123,33 ± 2,64	120,33 ± 5,61	<sup>2-к</sup> p=0,037
cK <sup>+</sup> (ммоль/л)	5,36 ± 0,21	5,28 ± 0,11	5,23 ± 0,12	<sup>1-к</sup> p=0,037 <sup>2-к</sup> p=0,043
cNa <sup>+</sup> (ммоль/л)	137,00 ± 0,57	138,72 ± 0,31	137,00 ± 0,58	<sup>1-2, 2-к</sup> p=0,004
cCa <sup>2+</sup> (ммоль/л)	1,32 ± 0,01	1,33 ± 0,01	1,29 ± 0,01	<sup>1-к</sup> p=0,00 <sup>2-к</sup> p=0,0000
cCl <sup>-</sup> (ммоль/л)	110,81 ± 0,74	109,56 ± 0,49	111,00 ± 0,58	<sup>2-к</sup> p=0,0014
cLac	1,65 ± 0,13	1,69 ± 0,11	1,20 ± 0,10	<sup>1-к</sup> p=0,001 <sup>2-к</sup> p=0,0018
sO <sub>2</sub> (%)	94,94 ± 0,83	94,30 ± 0,65	99,60 ± 0,46	<sup>1-к</sup> p=0,018 <sup>2-к</sup> p=0,005
ctO <sub>2c</sub> (мл/дл)	16,35 ± 0,65	15,98 ± 0,31	16,00 ± 0,83	
cHCO <sub>3</sub> (P)c	23,04 ± 0,59	21,20 ± 0,40	23,82 ± 0,89	<sup>2-к</sup> p=0,025
Hctc	37,86 ± 1,09	37,93 ± 0,79	37,07 ± 1,71	
Fshunt(T)c (%)	4,71 ± 0,84	5,02 ± 0,64	2,67 ± 0,54	<sup>1-к</sup> p=0,043 <sup>2-к</sup> p=0,0401
P50(T)c (мм.рт.ст.)	22,34 ± 0,55	22,44 ± 0,29	22,55 ± 0,65	
RI(T)c	58,33 ± 5,44	60,93 ± 4,19	49,67 ± 3,93	<sup>1-к</sup> p=0,09 <sup>2-к</sup> p=0,065
pO <sub>2</sub> (A-a) <sub>c</sub> (мм.рт. ст.)	37,59± 2,58	41,11 ± 1,90	33,90 ± 1,83	<sup>1-2, 2-к</sup> p ≤ 0,05

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
<sup>1-к</sup>p, <sup>2-к</sup>p – статистически значимая достоверность различий с группой контроля

Однако остаются высокими показатели, отражающие газообменные процессы в легких, особенно у детей с ЭНМТ, имеющих в анамнезе тяжелую степень БЛД. Так фракция внутрилегочного шунта Fshunt(T)c у этой категории детей в 2 раза выше, чем у детей контрольной группы, и в 1,5 раза

выше, чем у детей первой группы. Значение дыхательного индекса (RI(T)c) и артериоло-артериального градиента по кислороду (pO<sub>2</sub>(A-a)) в 1 и 2 основных группах также остаются повышенными: в 1 группе RI(T)c составляет 58,33 ± 5,44% , во 2 группе - 60,93 ± 4,19%, а в группе контроля - 49,67 ± 3,93; уровень pO<sub>2</sub>(A-a) в 1 группе 37,59 ± 2,58 мм. рт. ст., во 2 – 41,11 ± 1,90, в контроле – 33,90 мм. рт. ст. (<sup>1-2, 2-к</sup> p ≤ 0,05), что приводит к более низкому уровню парциального напряжения кислорода (pO<sub>2</sub>) в капиллярной крови у детей второй группы - 67,17 ± 2,22мм. рт. ст. (<sup>1-2, 2-к</sup> p ≤ 0,05), а в первой группе данный параметр составил 70,00 ± 3,94 мм. рт. ст., не влияя при этом на уровень общей концентрации кислорода в крови (ctO<sub>2</sub>c).

Уровень лактата у детей второй группы достоверно более высокий (<sup>2-к</sup> p ≤ 0,05), хотя и укладывается в пределы нормы для детей данного возраста.

При достижении скорректированного возраста 12 месяцев у детей основных групп показатели газового гомеостаза приближались к показателям контрольной группы (таблица 29).

Таблица 29.

*Кислородный статус недоношенных детей при достижении скорректированного возраста 1 года жизни (M±m)*

Показатели	I группа (n-32)	II группа (n – 52)	Контрольная группа (n- 20)	Уровень значимости (p)
pH	7,40 ± 0,02	7,43 ± 0,01	7,41 ± 0,01	<sup>1-2</sup> p=0,004 <sup>1-к,2-к</sup> p=0,025
pCO <sub>2</sub> (мм.рт.ст.)	35,27 ± 0,71	32,33 ± 0,90	32,26 ± 1,95	<sup>1-2</sup> p=0,006 <sup>2-к</sup> p=0,018
pO <sub>2</sub> (мм.рт.ст.)	78,64 ± 2,18	76,30 ± 4,11	82,42 ± 4,20	<sup>1-к,2-к</sup> p=0,008
ct Hb ( г/л)	127,10 ± 1,12	129,82 ± 2,86	117,40 ± 2,69	<sup>1-к, 2-к</sup> p=0,0005
cK <sup>+</sup> (ммоль/л)	5,00 ± 0,12	5,18 ± 0,16	5,02 ± 0,17	
cNa <sup>+</sup> (ммоль/л)	137,90 ± 0,35	137,82 ± 0,55	138,60 ± 0,24	
cCa <sup>2+</sup> (ммоль/л)	1,31 ± 0,01	1,30 ± 0,01	1,28 ± 0,02	
cCl <sup>-</sup> (ммоль/л)	111,00 ± 0,60	111,91 ± 0,61	111,80 ± 1,07	
cLac	1,64 ± 0,38	1,86 ± 0,20	1,46 ± 0,15	<sup>1-к</sup> p=0,0002 <sup>2-к</sup> p=0,026
sO <sub>2</sub> (%)	96,33 ± 0,23	95,25 ± 1,12	96,60 ± 0,65	
ctO <sub>2</sub> c (мл/дл)	16,85 ± 0,15	17,03 ± 0,38	15,66 ± 0,65	<sup>1-к, 2-к</sup> p=0,0000

cHCO <sub>3</sub> (P)c	20,99 ± 0,20	21,10 ± 0,37	20,38 ± 1,33	
Hctc	39,14 ± 0,45	39,90 ± 0,87	36,16 ± 0,83	<sup>1-к, 2-к</sup> p=0,0011
Fshunt(T)c (%)	3,23 ± 0,41	3,74 ± 1,14	2,38 ± 0,67	<sup>1-к, 2-к</sup> p=0,014
P50(T)c (мм рт ст)	23,24 ± 0,67	23,68 ± 0,32	24,14 ± 0,32	<sup>1-к, 2-к</sup> p=0,04
RI(T)c	47,40 ± 2,94	45,10 ± 7,77	39,40 ± 6,22	
pO <sub>2</sub> (A-a) <sub>e</sub> (мм.рт ст)	31,62 ± 1,13	31,71 ± 3,90	27,82 ± 3,49	<sup>1-к, 2-к</sup> p=0,046

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
<sup>1-к</sup>p, <sup>2-к</sup>p – статистически значимая достоверность различий с группой контроля

Оставались несколько повышенными у недоношенных детей показатели, отражающие газообменную функцию легких (RI(T)c, pO<sub>2</sub>(A-a), Fshunt(T)c), однако достоверной разницы этих показателей между основными группами и группой контроля выявлено не было. Сохранялся повышенным уровень лактата как в первой, так и во второй группах.

Таким образом, выраженные проявления кислородного голодания и формирование хронической тканевой гипоксии у недоношенных детей влияет на их антропометрические показатели, приводя к отставанию в росте на первом году жизни данной категории детей, подтверждая необходимость в длительном проведении антигипоксантной терапии.

#### **4.2. Особенности клеточного метаболизма недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм на первом году жизни.**

Несомненно, что формирование тканевой гипоксии является одним из провоцирующих, а в дальнейшем и поддерживающим фактором развития синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ). Наиболее адекватно отражающими процессы метаболизма, нарушения обмена веществ являются биохимические маркеры ЭИ.

Интенсивность метаболических (обменных) процессов характеризуется активностью ферментов. Процессы адаптации организма глубоко недоношенного ребенка сопряжены с активацией анаэробного гликолиза, развитием гиперферментемии. При исследовании уровня ферментов в

сыворотке крови на первом месяце жизни (таблица 30) у недоношенных детей был выявлен повышенный уровень ЛДГ. Отмечался высокий уровень ЩФ в 2 - 2,5 раза выше у недоношенных детей по сравнению с контрольной группой ( $^{1-2,1-k} p \leq 0,05$ ,  $^{2-k} p \leq 0,01$ ), особенно у детей с экстремально низкой массой тела (уровень щелочной фосфатазы составлял от 746,9 до 1195 Ед/л). Уровень АСТ и АЛТ у детей основных групп был ниже.

Таблица 30.

*Уровень ферментов сыворотки крови у детей, родившихся с массой тела менее 1500 грамм на первом месяце жизни, ( $M \pm m$ ).*

ферменты	1 группа (n-32)	2 группа (n-52)	Контроль (n-20)	Уровень значимости (p)
АСТ (ед/л)	37,78 ± 3,15	38,83 ± 1,15	45,94 ± 4,17	$^{1-k} p=0,062$ $^{2-k} p=0,015$
АЛТ (ед/л)	20,67 ± 3,59	17,40 ± 1,28	22,13 ± 2,37	$^{2-k} p=0,03$
ЛДГ (ед/л)	746,63 ± 32,08	736,97 ± 28,97	645,50 ± 104,35	$^{1-k} p=0,017$ $^{2-k} p=0,028$
ЩФ (ед/л)	451,56 ± 39,19	615,31 ± 50,97	259,25 ± 69,72	$^{1-2} p=0,025$ $^{1-k, 2-k} p=0,000$

Примечание:  $^{1-2} p$  – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
 $^{1-k} p$ ,  $^{2-k} p$  – статистически значимая достоверность различий с группой контроля

При достижении ПКВ 38-40 недель достоверные различия были выявлены при определении уровня ЩФ (таблица 31) - уровень фермента не приближался к значениям контрольной группы и составлял у детей первой группы – 500,72 ± 61,80 ( $^{1-k} p \leq 0,05$ ), у детей второй группы – 543,83 ± 60,41 ( $^{2-k} p \leq 0,05$ ), в контроле – 259,25 ± 69,72 ед/л. Сохраняющиеся высокие показатели щелочной фосфатазы указывают на интенсивность процессов энергообмена в динамике роста недоношенного ребенка на фоне тканевой и гемической гипоксии.

Таблица 31

*Уровень ферментов сыворотки крови у детей, родившихся с массой тела менее 1500 грамм при достижении 38-40 недель гестации, ( $M \pm m$ ).*

Ферменты	I группа (n-32)	II группа (n-52)	Контроль (n-20)	Уровень значимости
----------	--------------------	---------------------	--------------------	--------------------

				(p)
АСТ (ед/л)	41,41 ± 3,04	40,39 ± 1,93	45,94 ± 4,17	
АЛТ (ед/л)	18,17 ± 1,22	20,38 ± 1,46	22,13 ± 2,37	
ЛДГ (ед/л)	599,35 ± 43,27	589,67 ± 20,14	645,50 ± 104,35	
ЩФ (ед/л)	500,72 ± 61,80	543,83 ± 60,41	259,25 ± 69,72	<sup>1-к, 2-к</sup> p= 0,001

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
<sup>1-к</sup>p, <sup>2-к</sup>p – статистически значимая достоверность различий с группой контроля.

Дефицит кислорода провоцирует активацию анаэробного пути окисления глюкозы с развитием метаболического ацидоза, что может приводить к разрушению биомембран клеток и к дезактивации ферментных транспортных систем, что подтверждается снижением уровня ЛДГ на фоне повышенного содержания лактата в организме недоношенных детей при достижении ими ПКВ 38-40 недель. Уровень АСТ и АЛТ при достижении детьми основных групп доношенного срока гестации приближались к параметрам группы контроля.

В динамике наблюдения, к скорригированному возрасту 6 месяцев, в крови глубоко недоношенных детей (таблица 32) уровень АЛТ и АСТ соответствовал значениям в контрольной группе. А уровень ЛДГ и ЩФ у детей основных групп был выше, чем у доношенных детей соответствующего возраста, причем ЛДГ имела более высокое значение у детей второй группы, а ЩФ – у детей первой группы.

Таблица 32.

*Уровень ферментов сыворотки крови у детей, родившихся с массой тела менее 1500 грамм при достижении скорригированного возраста 6 месяцев, (M±m).*

Ферменты	I группа (n-32)	II группа (n-52)	Контроль (n-20)	Уровень значимости (p)
АСТ (ед/л)	40,10 ± 2,40	45,60 ± 2,37	47,40 ± 3,47	<sup>1-2</sup> p=0,057 <sup>1-к</sup> p=0,014
АЛТ (ед/л)	26,12 ± 1,83	30,39 ± 2,76	30,78 ± 6,37	<sup>1-к</sup> p=0,059
ЛДГ(ед/л)	460, 80 ± 18,14	508,46 ± 57,10	429,09 ± 26,88	<sup>1-к</sup> p=0,074 <sup>2-к</sup> p=0,082

ЩФ (ед/л)	338,17 ± 86,84	308,81 ± 23,52	273,74 ± 38,53	<sup>1-к</sup> p=0,040
-----------	----------------	----------------	----------------	------------------------

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
<sup>1-к</sup>p, <sup>2-к</sup>p – статистически значимая достоверность различий с группой контроля.

Аналогичной оставалась картина и в *скорригированном возрасте 12 месяцев*.

При анализе основных биохимических показателей крови *на первом месяце жизни* не было выявлено достоверных отличий по содержанию общего белка и глюкозы крови у недоношенных и доношенных детей (таблица 33). Отмечался высокий уровень креатинина крови у недоношенных детей, особенно у детей второй группы (<sup>1-к, 2-к</sup>p ≤ 0,01) и повышенный уровень холестерина (<sup>2-к</sup>p ≤ 0,05).

Таблица 33

*Показатели биохимического исследования крови у детей, родившихся с массой тела менее 1500 грамм, на первом месяце жизни, (M±m).*

Показатели	I группа (n-32)	II группа (n – 52)	Контрольная группа (n- 20)	Уровень значимости (p)
Общий белок (г/л)	55,20 ± 0,96	57,22 ± 1,12	55,09 ± 1,21	
Глюкоза (ммоль/л)	4,03 ± 0,20	4,39 ± 0,22	4,13 ± 0,36	
Кальций (ммоль/л)	2,48 ± 0,03	2,55 ± 0,03	2,35 ± 0,04	<sup>1-2</sup> p=0,08 <sup>1-к</sup> p= 0,002 <sup>2-к</sup> p= 0,001
Фосфор (ммоль/л)	1,57 ± 0,07	1,50 ± 0,05	1,64 ± 0,13	
Креатинин (мкмоль/л)	48,24 ± 3,36	53,95 ± 3,68	24,03 ± 3,54	<sup>1-к, 2-к</sup> p=0,000
Холестерин (ммоль/л)	4,51 ± 0,40	4,65 ± 0,31	3,17 ± 0,35	<sup>1-к</sup> p=0,005 <sup>2-к</sup> p=0,001

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
<sup>1-к</sup>p, <sup>2-к</sup>p – статистически значимая достоверность различий с группой контроля

*К ПКВ 38-40 недель* у детей основных групп формируется гипопроteinемия (таблица 34) более выражена у детей первой группы. Содержание белка составляет 47,23±0,82 г/л в первой группе, 48,46 ± 0,81 г/л во второй группе, и 55,09±1,21 г/л в контрольной группе (<sup>1-к, 2-к</sup>p ≤ 0,001). Наличие гипопроteinемии отражает как интенсивность процесса роста недоношенного ребенка, так и возможно сохраняющуюся незрелость

белковосинтетической функции печени. Следует отметить, что у детей, находящихся на грудном вскармливании с применением фортификатора, гипопропротеинемия была выражена меньше.

Сохраняется высоким уровень креатинина в крови детей основных групп ( $^{1-к, 2-к} p \leq 0,01$ ), что связано как с незрелостью почечной ткани, так и с перенесенной ишемией почек.

Холестерин крови у недоношенных детей при достижении ими ПКВ 38-40 недель соответствует значениям доношенных детей.

Таблица 34.

*Показатели биохимического исследования крови у детей, родившихся с ОНМТ при достижении ПКВ 38-40 недель, (M±m).*

Показатели	I группа (n-32)	II группа (n – 52)	Контрольная группа (n- 20)	Уровень значимости (p)
Общий белок (г/л)	47,62 ± 0,88	48,46 ± 0,81	55,09 ± 1,21	$^{1-к, 2-к} p=0,000$
Глюкоза (ммоль/л)	4,00 ± 0,18	3,79 ± 0,11	4,13 ± 0,36	
Кальций (ммоль/л)	2,49 ± 0,024	2,47 ± 0,03	2,35 ± 0,04	$^{1-к} p=0,000$ $^{2-к} p=0,004$
Фосфор(ммоль/л)	1,74 ± 0,069	1,77 ± 0,06	1,64 ± 0,13	
Креатинин (мкмоль/л)	42,16 ± 3,24	37,85 ± 1,74	24,03 ± 3,54	$^{1-к, 2-к} p=0,000$
Холестерин (ммоль/л)	2,88 ± 0,19	3,00 ± 0,18	3,17 ± 0,35	

Примечание:  $^{1-2} p$  – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
 $^{1-к} p$ ,  $^{2-к} p$  – статистически значимая достоверность различий с группой контроля.

В динамике наблюдения, к скорректированному возрасту 6 месяцев, в крови глубоко недоношенных детей (таблица 35) была нивелирована гипопропротеинемия, оставалось повышенным содержание креатинина в 1.5 раза по сравнению с группой контроля ( $^{1-к, 2-к} p \leq 0,01$ ).

Таблица 35.

*Показатели биохимического исследования крови у детей, родившихся с ОНМТ при достижении скорректированного возраста 6 месяцев, (M±m).*

Показатели	I группа (n-32)	II группа (n – 52)	Контрольная группа (n- 20)	Уровень значимости (p)
Общий белок (г/л)	61,45 ± 0,95	61,97 ± 0,78	59,36 ± 1,16	

Глюкоза (ммоль/л)	4,54 ± 0,11	4,14 ± 0,16	4,96 ± 0,17	<sup>1-2</sup> p=0,033 <sup>1-к,2-к</sup> p=0,005
Кальций, (ммоль/л)	2,70 ± 0,03	2,64 ± 0,03	2,45 ± 0,08	<sup>1-к, 2-к</sup> p=0,000
Фосфор(ммоль/л)	1,93 ± 0,09	1,77 ± 0,08	1,69 ± 0,13	<sup>1-2, 1-к</sup> p=0,0065
Креатинин (мкмоль/л)	33,27 ± 1,72	36,27 ± 1,87	22,55 ± 1,92	<sup>1-к, 2-к</sup> p =0,0000
Холестерин (ммоль/л)	4,17 ± 0,22	3,28 ± 0,14	2,94 ± 0,24	<sup>1-2</sup> p=0,001 <sup>1-к</sup> p=0,000 <sup>2-к</sup> p=0,039

Примечание: <sup>1-2</sup>p – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 группами,  
<sup>1-к, 2-к</sup>p –статистически значимая достоверность различий с группой контроля

Аналогичная картина биохимических показателей крови в основных группах детей наблюдалась и *в скорректированном возрасте 12 месяцев*.

Как известно недоношенность часто характеризуется незрелостью ионорегулирующих, осморегулирующих функций, ограниченной способностью поддерживать водно-электролитный гомеостаз организма.(10)

По содержанию натрия (таблица 26) в крови недоношенных и доношенных детей *на первом месяце жизни* достоверной разницы не выявлено. Отмечается более высокая концентрация кальция в крови детей основных групп, чем в группе контроля (<sup>1-к,2-к</sup>p ≤ 0,01). Достоверной разницы по содержанию калия в крови у детей первой группы и группы контроля выявлено не было, тогда как у детей второй группы на первом месяце жизни выявлена более высокая концентрация калия в крови - 7,15 ± 0,35 ммоль/л (<sup>1-2,2-к</sup>p ≤ 0,05). Низкая концентрация хлора в крови была выявлена у недоношенных детей основных групп с достоверной разницей по отношению к контрольной группе (<sup>1-к, 2-к</sup>p ≤ 0,001), что несомненно связано с развитием респираторного ацидоза у недоношенных детей.

Концентрация электролитов в крови детей основных групп *к 38-40 неделям постконцептуального возраста* (таблица 27) остается без динамики с сохранением гипохлоремии (от 108,03 ± 0,48 ммоль/л во второй группе до 110,36 ± 1,09 - в первой группе (<sup>1-2, 1-к</sup>p ≤ 0,05; <sup>2-к</sup>p ≤ 0,001) и достоверно повышенным уровнем кальция у недоношенных детей (<sup>1-2,1-к</sup>p ≤ 0,05; <sup>2-к</sup>p ≤ 0,001), что совместно с повышенным уровнем фосфора у детей основных групп отражает интенсивность процессов роста кости у недоношенных детей.

Гиперкалиемия у детей второй группы в этом возрасте не отмечалась.

В скорректированном возрасте 6 месяцев содержание хлоридов в крови наблюдаемых нами недоношенных детей (таблица 28) приближается к уровню хлоридов в крови у доношенных детей. Однако сохраняется более высокий уровень кальция крови у детей основных групп по сравнению с контролем ( $^{1-k,2-k} p \leq 0,05$ ).

Электролитный дисбаланс к скорректированному возрасту 1 года (таблица 29) в группах недоношенных детей был полностью нивелирован.

Таким образом, выявленные биохимические изменения крови у детей с ОНМТ при рождении в динамике первого года жизни, а именно: гипопропротеинемия, гиперферментемия, высокий уровень лактата, креатинина, холестерина, электролитный дисбаланс - свидетельствуют о формировании хронической эндогенной интоксикации в организме недоношенного ребенка. Длительные метаболические нарушения на фоне хронической тканевой и клеточной гипоксии непосредственно влияют на процессы роста ребенка, способствуя формированию отставаний в физическом развитии.

## ГЛАВА 5

### **Факторы риска и прогнозирование формирования задержки роста в динамике первого года жизни у глубоко недоношенных детей.**

В ходе исследования влияния тех или иных факторов антенатального, перинатального и неонатального периодов на формирование задержки роста ребенка к ПКВ 38-40 недель и к скорректированному возрасту одного года жизни был проведен корреляционный анализ с целью выявления наиболее значимых факторов.

На величину роста в ПКВ 38-40 недель непосредственное влияние оказывал антенатальный период, а именно, наличие ХФПН декомпенсированной формы с коэффициентом корреляции  $r=0,28$  ( $p \leq 0,01$ ),

НМПК III степени  $r=0,36$  ( $p \leq 0,01$ ); соматическая патология матери: анемия различной степени тяжести  $r=0,37$  ( $p \leq 0,01$ ), эндокринная патология  $r=0,25$  ( $p \leq 0,05$ ).

На формирование задержки роста в 14-15 месяцев фактического возраста антенатальные факторы также оказывают влияние, наиболее значимые из них остаются ХФПН декомпенсированной формы с коэффициентом корреляции  $r=0,29$  ( $p \leq 0,01$ ), НМПК III степени  $r=0,31$  ( $p \leq 0,01$ ), наличие у матери во время беременности ВПГ  $r=0,27$  ( $p \leq 0,05$ ), соматическая патология матери со стороны эндокринной системы  $r=0,40$  ( $p \leq 0,01$ ), сердечно-сосудистой  $r=0,30$  ( $p \leq 0,01$ ), анемия матери на величину роста в год оказывает меньшее влияние  $r=0,24$ , чем на краткосрочный прогноз роста.

Отмечена отрицательная корреляционная взаимосвязь задержки роста в ПКВ 38-40 недель с антропометрическими показателями при рождении: с массой  $r= - 0,46$  ( $p \leq 0,01$ ), ростом  $r= - 0,40$  ( $p \leq 0,01$ ), окружностью головы  $r= - 0,31$  ( $p \leq 0,01$ ), окружностью груди  $r= - 0,36$  ( $p \leq 0,01$ ), - и со сроком гестации  $r= - 0,22$  ( $p \leq 0,05$ ).

Однако на величину роста в скорректированном возрасте одного года антропометрические показатели при рождении оказывают более значимое влияние: сохраняется отрицательная корреляционная связь задержки в росте с массой<sub>p</sub>  $r= - 0,64$  ( $p \leq 0,01$ ), ростом<sub>p</sub>  $r= - 0,49$  ( $p \leq 0,01$ ), окружностью головы<sub>p</sub>  $r= - 0,45$  ( $p \leq 0,01$ ), окружностью груди<sub>p</sub>  $r= - 0,48$  ( $p \leq 0,01$ ). Гестационный возраст при рождении оказывает слабое влияние величину роста в возрасте одного года жизни.

Среди лабораторных параметров была выявлена достоверно значимая корреляционная связь между отставанием в росте ребенка в год и следующим параметрами кислородного статуса в возрасте 38-40 недель гестации:  $pO_2$  с коэффициентом корреляции  $r= -0,34$  ( $p \leq 0,01$ ), уровнем  $FННб$   $r= 0,36$  ( $p \leq 0,01$ ), уровнем лактата  $r=0,35$  ( $p \leq 0,01$ ),  $sO_2$   $r= -0,36$  ( $p \leq 0,01$ ).

0,01), общей концентрацией кислорода крови ( $ctO_2$ )  $r = -0,4$  ( $p \leq 0,01$ ), значением внутрилегочного шунта  $F_{shunt}(T)_c$   $r = 0,36$  ( $p \leq 0,01$ ), уровнем дыхательного индекса  $RI$   $r = 0,62$ , ( $p \leq 0,01$ ), альвеоло-артериальный градиентом по кислороду ( $pO_2(A-a)$ )  $r = 0,33$  ( $p \leq 0,01$ ).

Линейный рост – это биологический процесс, который имеет фундаментальное значение для физиологического и психологического развития растущего организма. Линейный рост является одним из главных индикаторов здоровья [132]. В настоящее время интенсивно изучаются различные аспекты физиологического роста и причин его нарушений у детей.

**Способ прогнозирования** формирования дефицита роста ребенка в 38-40 недель гестации у детей с массой тела при рождении менее 1500 гр.

Отставание в физическом развитии на первом-втором году жизни является практически неотъемлемой чертой детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении (5,6,7,8).

На ранних этапах выхаживания глубоко недоношенных детей одной из главных целей является достижение к 40 неделям гестационного возраста массо-ростовых показателей, соответствующих таковым для здоровых доношенных новорожденных, поскольку этим в большей степени определяется прогноз физического развития ребенка в дальнейшем (5).

Целью изобретения является разработка способа прогноза дефицита роста глубоко недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм в постконцептуальном возрасте 38-40 недель.

Способ осуществляют следующим образом.

На основании математической обработки результатов исследования методом дискриминантного анализа выделены информативные признаки и сформирован способ прогнозирования дефицита роста глубоко недоношенных детей с массой тела менее 1500грам при рождении в

постконцептуальном возрасте 38-40 недель. Данный способ отличается тем, что при анализе акушерско-соматического анамнеза у матери выявляют наличие хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) декомпенсированной формы, нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК) III степени во время настоящей беременности, наличие или отсутствие патологии со стороны эндокринной системы, а также определяют уровень лактата и напряжения кислорода при 50% насыщении в крови у глубоко недоношенного ребенка на первом месяце жизни и вычисляют прогностический индекс D по формуле

$$D = 0,14 \times K1 + 1,24 \times K2 + 2,08 \times K3 + 1,29 \times K4 - 0,35 \times K5 + 4,02, \text{ где}$$

K1 – наличие у матери ХФПН декомпенсированной формы во время настоящей беременности; если есть, то K1= 1, если нет то K1= 0;

K2 – наличие у матери НМПК III степени во время настоящей беременности; если есть, то K2 = 1, если нет то K2 = 0;

K 3 – наличие у матери патологии со стороны эндокринной системы; если есть, то K3 = 1, если нет то K3 = 0;

K 4 – уровень лактата в крови ребенка на первом месяце жизни (моль/л);

K 5 – уровень p50 - напряжение кислорода при 50% насыщении - в крови у ребенка на первом месяце жизни ( мм рт ст);

Const - 4,02.

Получив  $D > 0$ , прогнозируют у данного ребенка дефицит роста в постконцептуальном возрасте 38-40 недель,

если же  $D \leq 0$ , то судят об отсутствии формирования дефицита роста у ребенка к данному сроку.

Информативность (или чувствительность) алгоритма прогноза дефицита роста в постконцептуальном сроке 38-40 недель составляет 80,77%.

Специфичность (или чувствительность алгоритма выявления детей без дефицита роста) 83,33%

Эффективность правила прогноза составляет 81,8%

**Пример 1.** Новорождённый Д. (История болезни № 50544). Мальчик от VII беременности, III оперативных преждевременных родов в сроке гестации 27-28 недель, в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. В анамнезе 2 медицинских аборта, 2 самопроизвольных выкидыша, 1 преждевременные роды (мертворождение). Настоящая беременность протекала с угрозой прерывания в I триместре, истмикоцервикальной недостаточностью, на фоне цитомегаловирусной, токсоплазменной инфекции, антифосфолипидного синдрома (АФС). ХФПН, НМПК, патологии со стороны эндокринной системы у матери выявлено не было. Вес новорождённого 1190 грамм, длина тела 40 см, окружность головы 25 см, окружность груди 23 см, оценка по шкале Апгар 2/5 баллов. Выхаживался в условиях отделения ранней реабилитации до 63 суток жизни с диагнозом:

Церебральная ишемия III степени. Перивентрикулярный глиоз. Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) III степени.

Внутриутробная инфекция: пневмония, менингит.

Бронхолегочная дисплазия. Анемия недоношенных тяжелой степени.

Недоношенность III степени

Уровень лактата в крови на первом месяце жизни составил 2,3 ммоль/л.

Уровень P50 - 24,36 мм рт ст.

$$D = 0,14 \times 0 + 1,24 \times 0 + 2,08 \times 0 + 1,29 \times 2,3 - 0,35 \times 24,36 + 4,02 = -1,53;$$

т.е.  $D < 0$

Заключение: в данном случае предполагается отсутствие дефицита роста у мальчика в постконцептуальном сроке 38-40 недель.

Объективно: в постконцептуальном возрасте 38-40 недель (фактический возраст 3 месяца) у ребёнка зарегистрирован рост 50см, что соответствует 3 центильному коридору, т.е. средним показателям роста, дефицита роста нет. Прогноз оправдался.

**Пример 2.** Новорождённая К. (История болезни № 53883). Девочка от III беременности II оперативных преждевременных родов в сроке 28 недель. В анамнезе I медицинский аборт, I срочные роды. Настоящая беременность протекала с гестозом средней степени тяжести, ХФПН декомпенсированной формы, НМПК III степени на фоне цитомегаловирусной, герпетической инфекции, АФС, гипертонической болезни. Патологии со стороны эндокринной системы у матери выявлено не было. Вес новорожденной 860 грамм, длина тела 34 см, окружность головы 25 см, окружность груди 23 см, оценка по шкале Апгар 4/6 баллов. Выхаживалась в условиях отделения ранней реабилитации до 78 суток жизни с диагнозом:

*Церебральная ишемия III степени. ВЖК I степени.*

*Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Пневмония.*

*Анемия недоношенных средней степени.*

*Ретинопатия недоношенных II степени.*

*Синдром задержки развития плода гипопластический вариант.*

*Недоношенность III степени.*

*Уровень лактата в крови на первом месяце жизни составил 2,3 ммоль/л.*

*Уровень P50 - 17,14 мм рт ст.*

$D = 0,14 \times 1 + 1,24 \times 1 + 2,08 \times 0 + 1,29 \times 2,3 - 0,35 \times 17,14 + 4,02 = 2,368;$

*т.е.  $D > 0$*

*Заключение: в данном случае предполагается формирование дефицита роста у девочки в постконцептуальном сроке 38-40 недель.*

*Объективно: в постконцептуальном возрасте 38-40 недель (фактический возраст 3 месяца) у ребёнка зарегистрирован рост 44см, что соответствует I центильному коридору, т.е. очень низким показателям роста, дефицит в росте есть. Прогноз оправдался.*

**Пример 3.** Новорождённая Б. (История болезни № 53241). Мальчик от III беременности I оперативных преждевременных родов в сроке 29

недель. В анамнезе 1 медицинский аборт, 1 самопроизвольный выкидыш. Настоящая беременность протекала с угрозой прерывания, гестозом тяжелой степени, ХФПН субкомпенсированной формы, НМПК II степени на фоне цитомегаловирусной, уреоплазменной инфекции, АФС, гипертонической болезни, субклинического гипотиреоза. Вес новорожденной 1020 грамм, длина тела 34 см, окружность головы 29 см, окружность груди 27 см, оценка по шкале Апгар 2/5 баллов. Выхаживался в условиях отделения ранней реабилитации до 70 суток жизни с диагнозом: Церебральная ишемия III степени. ВЖК I степени.

Анемия недоношенных средней степени.

Синдром задержки развития плода гипопластический вариант.

Недоношенность III степени.

Уровень лактата в крови на первом месяце жизни составил 2,5 ммоль/л.

Уровень P50 – 19,42 мм рт ст

$D = 0,14 \times 0 + 1,24 \times 0 + 2,08 \times 1 + 1,29 \times 2,5 - 0,35 \times 19,42 + 4,02 = 2,528;$

т.е.  $D > 0$

Заключение: в данном случае предполагается формирование дефицита роста у мальчика в постконцептуальном сроке 38-40 недель.

Объективно: в постконцептуальном возрасте 38-40 недель (фактический возраст 3 месяца) у ребёнка зарегистрирован рост 47см, что соответствует 1 центильному коридору, т.е. очень низким показателям роста, дефицит в росте есть. Прогноз оправдался.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет спрогнозировать дефицит роста недоношенного ребёнка с массой тела при рождении менее 1500 грамм в постконцептуальном сроке 38-40 недель (фактический возраст детей составляет 2,5-3 месяца) на первом месяце жизни, и при неблагоприятном прогнозе, провести необходимую терапию для коррекции состояния здоровья данного пациента.

### **Заключение.**

Преждевременные роды имеют серьезные медико-социальные последствия, т.к. у недоношенных детей, рожденных до 30-32 недель беременности, отмечается не только высокий риск смертности, заболеваемости, но и инвалидности, связанный с незрелостью органов и систем. В крупных мировых перинатальных центрах с высоким уровнем оказания помощи около 85% младенцев с ОНМТ при рождении выживают и выписываются домой. В ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России в последние пять лет выживаемость данной категории детей составила 85-98%.

Однако несмотря на высокие затраты на оказание медицинской помощи недоношенным детям, рожденных до 32 недель гестации, объем медицинской помощи, длительность пребывания в стационаре от 1,5 до 3-4 месяцев обусловлена в первую очередь низкими темпами роста и набором массы тела.

Это послужило основой концепции работы, в которую впервые включены исследования клеточного метаболизма детей с ОНМТ, выхаживание которых основано на рекомендациях доказательной медицины.

Критериями включения в основное исследование являлись: масса тела ребенка при рождении (менее 1500 г); недоношенный срок гестации до 33 недель, стабилизация витальных функций к возрасту 1 месяц. Исследования проводились в динамике до скорректированного возраста 1 года (фактический возраст 15 месяцев).

С учетом поставленной цели и задач исследования при достижении постконцептуального возраста 38-40 недель все недоношенные дети с массой тела при рождении менее 1500 грамм были разделены на две основные группы исследования:

1-ая группа (32 ребенка) – дети, достигшие к ПКВ 38-40 недель показателей роста доношенных детей (величина их роста находилась в пределах 3-5 центильных коридоров), т.е. имеющих средний уровень

физического развития.

2-ая группа (52 ребенка) - дети, не достигшие к ПКВ 38-40 недель показателей роста доношенных детей (величина их роста находилась в 1-2 центильных коридорах), т. е. имеющих низкий уровень физического развития.

Поскольку величина массы тела более вариабельна и в большей мере подвержена влиянию воздействующих факторов (питание, уход), а наиболее устойчивым показателем уровня физического развития является длина тела, отражающая морфофункциональную активность роста и созревания различных систем и органов [28], именно показатель роста и явился критерием, относящим детей к той или иной группе.

Контрольную группу составили 20 условно здоровых доношенных детей.

У всех наблюдаемых детей был проведен анализ медицинской документации (обменная карта беременной (форма 113/у), история развития новорожденного (форма 027/у), история развития ребенка (форма 112/у)), создана электронная формализованная карта.

Оценивались показатели физического, нервно-психического развития, уровень заболеваемости.

Исследование клеточного метаболизма проводилось на основании биохимических показателей эндогенной интоксикации, газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови, общего анализа крови, параметры были оценены в возрасте 1 месяца жизни, далее – при достижении ПКВ 38-40 недель, затем в 8-9 месяцев жизни (соответствующего скорректированному возрасту 6 месяцев) и в 14-15 месяцев фактического возраста (соответствующего скорректированному возрасту 12 месяцев).

Комплексное клиническое обследование включало нейросонографическое (НСГ), эхокардиографическое (ЭхоКГ) и эхографическое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Биофизические исследования проводились на первом месяце жизни, в ПКВ 38-40 недель, в 8-9 месяцев и в 14-15 месяцев.

Оценка клинического состояния детей – проводилась ежедневно в течение пребывания недоношенных в ОРРН, в дальнейшем – при достижении ПКВ 38-40 недель (2 - 3 месяца фактического возраста), далее ежеквартально (в 6, 9, 12, 15 месяцев фактического возраста).

Сравнительный анализ по группам показал высокую частоту соматической патологии у матерей глубоко недоношенных детей. Наиболее часто наблюдалась анемия, причем у матерей, дети которых имели отставание в росте к ПКВ 38-40 неделям, анемия была выявлена почти в 2,5 раза чаще, чем у матерей, дети которых достигли параметров роста доношенных детей к 38-40 недель ПКВ. Патология со стороны сердечно-сосудистой системы в виде вегетососудистой дистонии и гипертонической болезни была отмечена у 34,38% у женщин, чьи дети достигли антропометрических показателей (рост) доношенных детей к ПКВ 38-40 недель и у 53,85% матерей, недоношенные дети которых имели отставание в росте к доношенному сроку гестации ( $^{1-2}p \leq 0,05$ ). Достоверно чаще у матерей, дети которых имели низкий уровень физического развития в ПКВ 38-40 недель, патология со стороны эндокринной системы выявлена – в 15,38% случаев ( $^{1-2} p \leq 0,01$ ), в основном представленная диффузным увеличением щитовидной железы и гипотиреозом.

Осложненное течение настоящей беременности чаще наблюдалось у женщин, дети которых к ПКВ 38-40 неделям не достигли параметров роста доношенных детей. Течение беременности сопровождалось угрозой прерывания, преэклампсией причем у матерей глубоко недоношенных детей достоверно чаще преобладала преэклампсия средней и тяжелой степени ( $^{1-к, 2-к} p \leq 0,05$ ). В 62,5% случаев в первой группе и в 71,15% - во второй группе недоношенных детей имела место хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), при этом ХФПН в декомпенсированной форме в 2

раза чаще наблюдалась у женщин, дети которых в постконцептуальном возрасте 38-40 недель имели дефицит роста. Отмечено нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК), в основном II-III степени, в 34,38% случаев у матерей, чьи дети к ПКВ 38-40 недель достигли параметров роста доношенных детей, и в 53,85% случаев у матерей, дети которых сформировали дефицит роста к ПКВ 38-40 недель (<sup>1-2, 1-к, 2-к</sup>  $p \leq 0,01$ ). НМПК III степени встречалось в 4 раза чаще у женщин, показатели роста детей которых к постконцептуальному сроку 38-40 недель не соответствовали параметрам доношенных детей.

Во время беременности СЗРП был выявлен почти в 2 раза чаще у матерей, недоношенные дети которых имели отставание в росте к ПКВ 38-40 неделям, чем среди матерей, чьи недоношены дети достигли к ПКВ 38-40 недель показателей роста, соответствующего доношенным детям. Однако в первой группе наиболее часто во время беременности был выявлен СЗРП I степени, а во второй группе преобладал СЗРП II степени – в 25% случаев. СЗРП III степени был выявлен только у 7,69% женщин второй группы.

Патологическое течение беременности оказывает влияние не только на антенатальный период развития ребенка, но и во многом определяет особенности течения родового акта. Прогрессирующее течение преэклампсии, ХФПН, НМПК, отслойка плаценты потребовали досрочного экстренного родоразрешения в интересах матери и плода способом операции кесарева сечения у 78,13% - 86,54% матерей глубоко недоношенных детей. Среди матерей доношенных детей способом операции кесарева сечения были родоразрешены только 14,29% женщин, причем операции были проведены планово.

Средний гестационный возраст недоношенных детей при рождении в обеих основных группах был примерно одинаковым.

Антропометрические показатели недоношенных новорожденных при рождении в группе детей, имеющих к ПКВ 38-40 неделям средний уровень

физического развития, соответствовали гестационному сроку, в 71,87% случаев. В группе детей, показатели роста которых к ПКВ 38-40 неделям, не достигли значений доношенных детей, преобладали дети с СЗРП, составляя 55,77%. Причем достоверно чаще в группе детей с отставанием в росте к ПКВ 38-40 неделям был выявлен синдром задержки развития плода (СЗРП) гипопластический вариант - в 40,38% и только в 3,13% - в группе детей, параметры роста которых к ПКВ 38-40 недель соответствовали показателям доношенных детей ( $^{1-2}p \leq 0,0001$ ). Тогда как СЗРП гипотрофический вариант чаще встречался у детей, параметры роста к ПКВ 38-40 недель соответствовали значениям доношенных детей, т.е. - в 18,75% , а в группе детей, сформировавших к 38-40 неделям ПКВ задержку роста – СЗРП гипотрофический вариант был отмечен в 11,54% случаев ( $^{1-2}p \leq 0,05$ ).

Акушерское и соматическое неблагополучие женщины во время беременности в сочетании с осложнениями интранатального периода способствуют рождению ребенка в состоянии гипоксии и в сочетании с незрелостью организма недоношенного ребенка осложняют период постнатальной адаптации.

Количество детей, перенесших тяжелую степень асфиксии, было больше в группе детей, параметр роста которых в ПКВ 38-40 недель не соответствовал показателям доношенных детей, – 17 (32,69%) детей, а в группе детей, достигших к 38-40 неделям ПКВ параметров роста доношенных детей, с тяжелой степенью асфиксии родилось 9 (28,13%) детей. Наиболее часто у детей основных групп была выявлена асфиксия средней степени тяжести: в 1-ой группе – у 23 (71,88%), а во 2-ой – у 33 (63,46%) детей.

При анализе неонатального периода установлено, что в структуре заболеваемости в группах глубоко недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм преобладала сочетанная патология. У каждого ребенка имел место СДР различной степени тяжести, что потребовало

проведение ИВЛ у 16 (50%) детей, имеющих в ПКВ 38-40 недель средний уровень физического развития и у 31 (59,6%) детей, уровень физического развития которых в ПКВ 38-40 недель был оценен как низкий. Длительность ИВЛ в среднем составила  $10,38 \pm 5,68$  дней у детей как в первой, так и во второй группе. В респираторной поддержке с помощью моно- или биназального СРАР после проведения ИВЛ нуждались 59,4% детей, показатель роста в ПКВ 38-40 недель у которых соответствовал величине роста доношенных детей и у 50% - в группе детей, сформировавших дефицит роста к 38-40 неделям ПКВ.

Достоверных различий у детей основных групп среди патологии ЦНС выявлено не было. Ишемически-гипоксическое поражение ЦНС имело место у 25% и у 26,9% недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм первой и второй групп соответственно. Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС было отмечено у 75,0% недоношенных детей, достигших к ПКВ 38-40 недель показателей роста доношенных детей и у 73,1% - в группе детей с дефицитом роста в 38-40 недель ПКВ. Достоверных различий в степени выраженности ВЖК в группах недоношенных детей выявлено не было. Следует отметить, что ВЖК I степени встречались преимущественно у детей с СЗРП, а ВЖК II-III степени были отмечены только у детей с гестационным возрастом 28-30 недель. Среди неврологических синдромов в неонатальный период у глубоко недоношенных детей преобладал синдром угнетения ЦНС.

Отмечается высокая частота инфекционной патологии у недоношенных детей в неонатальный период. Внутриутробный сепсис стафилококковой этиологии был выявлен примерно одинаково как у детей 1, так и у детей 2 группы (3,1% и 5,8% соответственно). Достоверных различий в развитии пневмонии и менингита у детей основных групп выявлено не было. Следует отметить, что врожденная ЦМВ и ВПГ в 3 раза чаще встречалась у детей, показатели которых в ПКВ 38-40 недель гестации не достигли параметров

доношенных детей.

Процессы роста и развития организма ребенка часто протекают неравномерно и быстро реагируют на изменения внутренней среды и воздействия окружающих условий.

Все средние антропометрические показатели при рождении у детей второй группы были достоверно ниже ( $^{1-2} p \leq 0,001$ ), чем у детей первой группы. В основном это касалось показателей массы тела, длины тела ребенка и окружности груди при рождении.

Аналогичной оставалась ситуация в группах при достижении возраста одного месяца, хотя прибавка массы тела, роста, окружности груди, окружности головы были достоверно больше у детей второй группы.

При исследовании КЩС и газового гомеостаза крови у детей на первом месяце жизни выявлены признаки компенсированного дыхательного ацидоза. Высокий показатель альвеоло - артериального градиента по кислороду  $pO_2(A-a)_e$  у недоношенных детей (в 2 раза более высокий у детей первой основной группы и в 1,5 раза у детей второй основной группы, чем у доношенных детей) и повышение фракции внутрилегочного шунта у детей первой группы свидетельствуют о нарушении переноса кислорода через альвеолярную мембрану. Однако не было достоверной разницы по величине парциального напряжения кислорода в капиллярной крови и сатурации гемоглобина у детей основных и контрольной групп, что свидетельствует о сохранении нормальной газообменной функции легких. Но было выявлено достоверное снижение общей концентрации кислорода в кров у детей основных групп ( $^{1-к, 2-к} p \leq 0,01$ ).

Достоверное повышение парциального напряжения углекислого газа у недоношенных детей основных групп ( $^{1-к} p \leq 0,01$ ;  $^{1-2} p \leq 0,05$ ) и, как следствие, достоверное снижение pH на этом фоне следует рассматривать как компенсаторную реакцию организма глубоко недоношенного ребенка, направленную на снижение сродства гемоглобина к кислороду и повышение

высвобождаемого количества кислорода из одной молекулы оксигемоглобина. Об этом свидетельствует отсутствие достоверной разницы по величине P50(T)c во всех группах, хотя уровень фетального гемоглобина у детей основных групп достоверно выше, чем у доношенных, а как известно фетальный гемоглобин обладает повышенным сродством к молекуле кислорода.

Достоверно высокий уровень лактата был выявлен у детей, показатель роста которых не достиг параметров доношенных детей, что подтверждает более высокую степень тканевой гипоксии этой категории детей, поскольку повышение уровня лактата в плазме крови свидетельствует о дисбалансе кислородного обмена и указывает на преобладание анаэробного метаболизма углеводов. К развитию анаэробного метаболизма приводит как нарушение доставки кислорода к тканям, так и нарушение утилизации кислорода тканями.

Концентрация общего гемоглобина в крови у недоношенных детей достоверно ниже, чем у доношенных, что подтверждает наличие и гемического компонента гипоксии, снижая кислородотранспортные функции крови, в связи с чем отмечено достоверное снижение общей концентрации кислорода в крови у детей основных групп (1-к. 2-к  $p \leq 0,01$ ).

Несомненно, что формирование тканевой гипоксии является одним из провоцирующих, а в дальнейшем и поддерживающим фактором развития синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ). Наиболее адекватно отражающими процессы метаболизма, нарушения обмена веществ являются биохимические маркеры ЭИ. Интенсивность метаболических (обменных) процессов характеризуется активностью ферментов

Процессы адаптации организма глубоко недоношенного ребенка сопряжены с активацией анаэробного гликолиза, развитием гиперферментемии. При исследовании уровня ферментов в сыворотке крови на первом месяце жизни у недоношенных детей был выявлен повышенный

уровень ЛДГ. Отмечался высокий уровень ЩФ в 2 - 2,5 раза выше у недоношенных детей по сравнению с контрольной группой ( $^{1-2,1-к} p \leq 0,05$ , 2-к  $p \leq 0,01$ ), особенно у детей с экстремально низкой массой тела.

При анализе основных биохимических показателей крови на первом месяце жизни не было выявлено достоверных отличий по содержанию общего белка и глюкозы крови у недоношенных и доношенных детей. Отмечался высокий уровень креатинина крови у недоношенных детей, особенно у детей второй группы (1-к, 2-к  $p \leq 0,01$ ) и повышенный уровень холестерина (2-к  $p \leq 0,05$ ).

Как известно недоношенность часто характеризуется незрелостью ионорегулирующих, осморегулирующих функций, ограниченной способностью поддерживать водно-электролитный гомеостаз организма.(10)

По содержанию натрия в крови недоношенных и доношенных детей на первом месяце жизни достоверной разницы не выявлено. Отмечается более высокая концентрация кальция в крови детей основных групп, чем в группе контроля. Достоверной разницы по содержанию калия в крови у детей первой основной группы и группы контроля выявлено не было, тогда как у детей второй группы на первом месяце жизни выявлены более высокая концентрация калия в крови -  $7,15 \pm 0,35$  ммоль/л (1-2, 2-к  $p \leq 0,05$ ). Низкая концентрация хлора в крови была выявлена у недоношенных детей основных групп с достоверной разницей по отношению к контролю (в I группе содержание хлора составило  $106,93 \pm 0,75$  ммоль/л, воII группе –  $107,33 \pm 0,66$ , в контроле –  $115,40 \pm 1,96$  (1-к, 2-к  $p \leq 0,001$ ), что несомненно связано с развитием респираторного ацидоза у недоношенных детей.

Постконцептуальный возраст 38-40 недель является прогностически значимым периодом в плане дальнейшего роста и развития ребенка, это подтверждается и в нашем исследовании. Недоношенные дети при достижении срока 38 - 40 недель ПКВ в 2-2,5 раза увеличивают свою массу, длина тела увеличивается на 12,03-9,55 см.

Более низкие антропометрические показатели при достижении ПКВ 38-40 недель отмечены у детей второй группы, с достоверной разницей по сравнению с первой группой и группой контроля. Прибавка массы, роста, окружности головы, окружности груди при достижении ПКВ 38-40 недель у недоношенных детей второй группы были тоже достоверно ниже, чем у детей первой группы.

Массо-ростовой показатель во второй группе был достоверно ниже, чем в двух других группах: во 2 группе - 56,87, в 1 группе – 65,88 и в группе контроля – 68,08 (1-2, 2-к  $p \leq 0,001$ ).

Для объективизации оценки физического развития был использован центильный метод.

Параметр роста, который и явился критерием включения ребенка в ту или иную группу, с учетом центильного коридора распределялся следующим образом. В первой группе детей значения роста при достижении ребенком доношенного срока гестации располагались в 3-5 центильных коридорах, что соответствовало средним показателям в популяции. Во второй группе величина роста у 13,46% относилась к зоне низких величин, а у 86,54% - к зоне очень низких величин.

Показатели массы тела, находящиеся в зоне средних величин (т.е. от 25 до 75 центилей), в ПКВ 38-40 недель в группе детей без дефицита роста были у 84,38%, а у 15,63% детей этой группы масса тела относилась к разряду ниже средней (была ниже 25 центиля массы). Во второй же группе показатели массы у 50% детей располагались в пределах 10-50 центиля, у 17,31% детей – в пределах 3-10 центиля, что соответствует области низких величин, а у 32,69% детей – в зоне ниже 3 центиля (область очень низких величин). Распределение показателей окружности груди у недоношенных детей в группах соответствовало распределению значений длины тела.

Метаболические особенности организма глубоко недоношенного ребенка при достижении ими ПКВ 38-40 недель (2,5-3 месяца фактического

возраста) отражают прогрессирование гипоксических нарушений.

Достоверное снижение ( $^{1-2, 2-к} p \leq 0,01$ ) парциального напряжения кислорода в капиллярной (артериализированной) крови ( $pO_2$ ) более выраженное у детей второй группы при достижении ПКВ 38-40 недель указывает на нарушение газообменной функции легких у этих детей, приводя к снижению насыщения гемоглобина кислородом ( $sO_2$ ), что является дополнительным неблагоприятным фактором развития гипоксических нарушений на фоне прогрессивного снижения гемоглобина. Фракция же фетального гемоглобина у детей основных групп при достижении ими поконцептуального возраста 38-40 недель соответствует параметрам доношенного ребенка.

Имеющиеся нарушения обмена газов в легких подтверждает и высокий уровень шунтирования кровотока в легких у глубоко недоношенных детей, наибольшее значение данного параметра отмечено у детей, сформировавших дефицит роста к 38-40 неделям гестации. Возрастное увеличение этого показателя наблюдается при увеличении числа альвеол уже не вентилируемых, но еще кровоснабжаемых.

Уровень артериоло-артериального градиента по кислороду у детей основных групп при достижении срока 38-40 недель гестации приближается к уровню градиента доношенных детей, хотя остается несколько повышенным у детей с низким уровнем физического развития в 38-40 недель. При этом показатели кислотно-основного состава крови детей основных групп достоверно не отличались от показателей доношенных детей. Повышенный уровень лактата в этом возрасте выявлен не был.

При достижении 38-40 недельного срока гестации, возраст детей к этому сроку составил 2,5 – 3 месяца, достоверные различия были выявлены при определении уровня ЩФ. Сохраняющиеся высокие показатели щелочной фосфатазы указывают на интенсивность процессов энергообмена в динамике роста недоношенного ребенка на фоне тканевой и гемической гипоксии.

Дефицит кислорода провоцирует активацию анаэробного пути окисления глюкозы с развитием метаболического ацидоза, что может приводить к разрушению биомембран клеток и к дезактивации ферментных транспортных систем, что подтверждается снижением уровня ЛДГ на фоне повышенного содержания лактата в организме недоношенных детей при достижении ими постконцептуального возраста 38-40 недель.

К 38-40 неделям гестации у детей основных групп формируется гипопропротеинемия более выражена у детей первой группы. Наличие гипопропротеинемии отражает как интенсивность процесса роста недоношенного ребенка, так и возможно сохраняющуюся незрелость белковосинтетической функции печени. Сохраняется высоким уровень креатинина в крови детей основных групп (1-к, 2-к  $p \leq 0,01$ ). Холестерин крови у недоношенных детей при достижении ими срока гестации 38-40 недель соответствует значениям группы контроля.

Концентрация электролитов в крови детей основных группах к 38-40 неделям постконцептуального возраста остается без динамики с сохранением гипохлоремии (от  $108,03 \pm 0,48$  ммоль/л во II группе до  $110,36 \pm 1,09$  - в I группе (1-2, 1-к  $p \leq 0,05$ ; 2-к  $p \leq 0,001$ ) и достоверно повышенным уровнем кальция у недоношенных детей (1-2, 1-к  $p \leq 0,05$ ; 2-к  $p \leq 0,001$ ), что совместно с повышенным уровнем фосфора у детей основных групп отражает интенсивность процессов роста кости у недоношенных детей. Гиперкалиемия у детей второй группы в этом возрасте не отмечалась.

Сохраняется высокая частота неврологической патологии среди недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм при достижении ими 38-40 недельного срока гестации. Достоверных различий у детей основных групп среди патологии ЦНС выявлено не было. Следует отметить, что у 1/3 детей основных групп исходом церебральной ишемии явился перивентрикулярный глиоз и формирование лейкомаляционных псевдокист.

В клинической картине поражения центральной нервной системы у недоношенных детей основных групп при достижении постконцептуального возраста 38-40 недель доминировали синдром двигательных нарушений и синдром вегето-висцеральных дисфункций. Синдром двигательных нарушений сформировался по типу нижнего спастического парапареза у 53,1% детей массой тела менее 1500 грамм, антропометрические показатели роста которых соответствовали в 38-40 недель параметрам доношенных детей и у 46,1% детей, не достигших к 38-40 неделям гестации параметров доношенных ( $^{1-к, 2-к} p \leq 0,05$ ). Спастический тетрапареза в 2 раза чаще наблюдался у недоношенных детей с низким уровнем физического развития в 38-40 недель ( $^{1-2, 2-к} p \leq 0,05$ ). У доношенных детей синдром двигательных нарушений проявлялся у 15% и только в виде пирамидной недостаточности в ножках. Синдром вегето-висцеральных расстройств встречался примерно с одинаковой частотой у недоношенных детей основных группах, но с достоверной разницей по сравнению с контрольной группой ( $^{1-2, 2-к} p \leq 0,05$ ). Гипертензионный синдром отмечался в 2 раза чаще у детей с низким уровнем физического развития в 38-40 недель гестации по сравнению с детьми со средним уровнем физического развития. Гипертензионно-гидроцефальный синдром был выявлен у 31,2% детей, антропометрические показатели которых в 38-40 нед соответствовали размерам доношенных детей, и у 28,8% детей, не достигших соматометрических параметров доношенных.

Практически у каждого ребенка с ЭНМТ и у каждого второго с ОНМТ развивалась анемия недоношенных, причем в группе детей, сформировавших к ГВ 38- 40 недель дефицит роста, преобладала тяжелая степень анемии в 40,38% случаев ( $^{1-2} p \leq 0,05$ ), а среди детей со средними показателями роста в 38-40 недель тяжелая степень анемии встречалась – только у 25,0% детей.

Бронхолегочная дисплазия сформировалась у недоношенных детей с гестационным возрастом 26-30 недель, примерно с одинаковой частотой в

основных группах (в 44,83% случаев у детей первой группы и в 40,43% – во второй).

Частой патологией, характерной для недоношенных детей является ретинопатия недоношенных. Группу риска по данной патологии составили 44,83% детей первой группы и 34,04% - второй. Ретинопатия I степени выявлена у 24,14% детей первой группы и у 40,43% - во второй, II степени у 17,24% и у 8,51% детей I и II групп соответственно, III степень встречалась у 10,34% детей в первой группе и 8,51% детей во второй, по поводу чего дети получили неоднократно лазеркоагуляцию. Ретинопатия V степень выявлена у детей только второй группы в 8,51%.

В скорректированном возрасте 6 месяцев (фактический возраст детей 8-9 месяцев), соматометрические показатели детей второй группы оставались достоверно ниже, чем в первой и контрольной группе (1-2, 2-к  $p \leq 0,001$ ) Хотя прибавка в росте как в первом, так и во втором полугодии у детей второй группы была выше, чем у детей первой группы (1-2, 2-к  $p \leq 0,01$ ). В течение первого полугодия длина тела детей первой группы увеличилась на  $17,46 \pm 0,33$  см., второй группы – на  $18,95 \pm 0,38$  см., в группе контроля длина тела за первые шесть месяцев увеличилась на  $15,96 \pm 0,50$  см. Во втором полугодии первого года жизни прибавка в росте у детей первой группы составила  $7,98 \pm 0,34$  см., во второй –  $8,43 \pm 0,24$  см., а в группе контроля  $8,35 \pm 0,35$  см. Среднемесячная прибавка в массе у детей второй группы как в первом, так и во втором полугодии, была ниже, чем у детей в первой группе и в контрольной группе.

Разброс показателей массы тела, роста, окружности груди детей в группах в возрасте скорректированных 6 месяцев по центильным коридорам имел следующий вид. В первой группе величина роста ребенка у всех детей (100%) располагалась в зоне средних величин, т.е. в 4-5 коридорах. Во второй группе у 53,5% рост имел среднее значение, а у 46,51% - низкое или очень низкое значения. Масса тела в возрасте 6 скорректированных месяцев у

детей первой группы была в зоне 3-5 центиля в 84,61 % случаев, по сравнению с возрастом 38- 40 недель гестации в этой группе появились дети (15,38%) с дефицитом массы тела, т. е. величина их массы располагалась в области низких и очень низких величин. Во второй группе в динамике также увеличилась доля детей до 60,46% с отставанием в массе тела.

Учитывая распределение величины роста, массы тела, окружности груди была определена гармоничность физического развития ребенка. В группе детей, соматометрические показатели которых к 38-40 неделям гестации достигли параметров доношенных, к 6 месяцам скорректированного возраста в 100% случаях имели среднее физическое развитие, однако у 15,38 % детей сформировался дефицит массы тела. Во второй группе наблюдения к скорректированному возрасту 6 месяцев (фактически к 8-9 месяцам) физическое развитие оцененное как низкое было у 44,2% детей. Только 1 ребенок с низким показателем роста имел массу тела, соответствующую средним величинам. У 34,9% детей этой группы физическое развитие было средним и гармоничным, а у 20,9% - средним дисгармоничным, с формированием дефицита массы тела.

К скорректированному возрасту 6 месяцев (что соответствует 8-9 месяцам фактического возраста) достоверной разницы в кислородном статусе недоношенных детей по сравнению с группой контроля не выявлено. Однако остаются высокими показатели, отражающие газообменные процессы в легких, особенно у детей с ЭНМТ, имеющих в анамнезе тяжелую степень БЛД. Уровень лактата у детей второй группы достоверно более высокий (2-к  $p \leq 0,05$ ), хотя и укладывается в пределы нормы для детей данного возраста. Уровень ЛДГ И ЩФ у детей основных групп был выше, чем у доношенных детей соответствующего возраста, причем ЛДГ имела более высокое значение у детей второй группы, а ЩФ – у детей первой группы.

В динамике наблюдения, к скорректированным 6 месяцам, в крови глубоко недоношенных детей была нивелирована гипопропротеинемия,

оставалось повышенным содержание креатинина в 1.5 раза по сравнению с группой контроля(1-к, 2-к  $p \leq 0,01$ ).

В скорректированном возрасте 6 месяцев содержание хлоридов в крови наблюдаемых нами недоношенных детей приближается к уровню хлоридов в крови у доношенных детей. Однако сохраняется более высокий уровень кальция крови у детей основных групп по сравнению с контролем (1-к,2-к  $p \leq 0,05$ ).

В скорректированном возрасте одного года (фактический возраст 14-15 месяцев) у детей первой группы показатель роста в 100% находился в пределах 3-4 центильных коридорах, во второй группе у 48,57% детей сохранялось отставание в росте, причем у 31,43% - величина роста располагалась в зоне очень низких значений, т. е. ниже 3 центиля, а у 17,14% - в зоне низких значений; 51,43% детей этой группы имели средние показатели роста; у детей первой группы ситуация по массе тела не изменилась и 84% имели средние показатели, во второй группе детей увеличилось количество детей с формированием дефицита в массе тела до 71,43% (у 60% детей – значение массы тела находилось в области очень низких значений). Во второй группе наблюдения к скорректированному возрасту 6 месяцев (фактически к 8-9 месяцам) физическое развитие оцененное как низкое было у 44,2% детей. Только 1 ребенок с низким показателем роста имел массу тела, соответствующую средним величинам. У 34,9% детей этой группы физическое развитие было средним и гармоничным, а у 20,9% - средним дисгармоничным, с формированием дефицита массы тела. К скорректированному году жизни у 45,7% детей второй группы физическое развитие было оценено как низкое гармоничное, уменьшилось количество детей в этой группе со средним гармоничным развитием до 28,6%, а количество детей с дефицитом массы тела при средних параметрах роста увеличилось и составило 25,7%.

При достижении скорректированного возраста 12 месяцев

(хронологический возраст детей - 14-15 месяцев) у детей основных групп показатели газового гомеостаза приближались к показателям контрольной группы.

Электролитный дисбаланс к скорригированному возрасту 1 года в группах недоношенных детей был полностью нивелирован.

На первом году жизни сохранялся высокий уровень заболеваемости. Практически каждый недоношенный ребенок имел изменения со стороны нервной системы, что явилось продолжением перинатального поражения ЦНС у детей. В неврологической симптоматике недоношенных детей в возрасте 8-9 месяцев, что соответствует скорригированному возрасту 6 месяцев, преобладал синдром двигательных нарушений в виде нижнего спастического парапареза, примерно в 50% случаев как в первой, так и во второй группе. Спастический тетрапарез наблюдался среди недоношенных детей с массой тела менее 1500 грамм при рождении в скорригированном возрасте у 17,24% и у 19,15% детей первой и второй групп соответственно. В отличие от них у доношенных синдром двигательных нарушений проявлялся только в виде пирамидной недостаточности.

Гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС) достоверно чаще встречался у недоношенных детей, однако более высокий процент наблюдался в первой группе – 82,76% ( $^{1-2} p \leq 0,05$ ,  $^{1-к} p \leq 0,001$ ), во второй группе ГГС был у 59,57% ( $^{2-к} p \leq 0,05$ ), а в контрольной группе у 30%. Достоверно чаще у глубоко недоношенных детей встречался синдром вегетативных дисфункций с одинаковой частотой в основных группах у 72-74, 41% ( $^{1-к, 2-к} p \leq 0,001$ ). Развитие судорожного синдром было отмечено только у детей с ЭНМТ во второй группе – в 4,26%. Бульбарный синдром чаще наблюдался у детей свыше 1000 грамм у 10% в каждой основной группе. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ) имел место в основном у детей до 1200 грамм второй группы – в 17,02% ( $^{1-2} p \leq 0,05$ ), в первой группе СПНРВ выявлен не был, а в группе контроля

только в 5% случаев.

В скорректированном возрасте одного года среди недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм синдром двигательных нарушений наблюдался преимущественно в виде пирамидной недостаточности в 65,52% у детей первой группы и у 46,81% - второй группы. В 1,5-2 раза реже у детей основных групп по сравнению с предыдущим сроком встречался нижний спастический парализ. Однако более высокая частота встречаемости как спастического парализа, так и спастического тетрапарализ отмечалась у детей с низким уровнем физического развития.

Уменьшились проявления ГГС среди недоношенных детей основных групп. Оставалась высокой частота встречаемости СВСД.

Динамики других неврологических синдромов выявлено не было.

Нервно-психическое развитие (НПР) у детей со средними показателями роста в 38-40 неделям гестации к скорректированному возрасту одного года в 82,76% соответствовало возрастным нормам, в группе детей сформировавших дефицит роста в 38-40 недель поконцептуального возраста количество таких детей составило 53,19% ( $^{1-2} p \leq 0,01$ ). Отставания в НПР у детей с отставанием в физическом развитии на 1-2 месяца было зарегистрировано у 34,04% детей ( $^{1-2} p \leq 0,05$ ), на 3-4 месяца – у 12,77%. В группе недоношенных детей со средним уровнем физического развития дети с отставанием в НПР составили соответственно 13,79% и 3,45%.

Моторное развитие у детей первой группы к году в 65,52% случаев соответствовало возрасту. Во второй группе преобладали дети с отставанием в моторном развитии – 51,06%.

Задержка речевого развития наиболее часто встречалась также у детей 2 группы, особенно у детей с ЭНМТ при рождении, в 50% ( $^{1-2} p \leq 0,05$ ), в первой группе речевое развитие соответствовало возрасту в 72,41%.

Среди сопутствующей патологии у недоношенных детей на первом году жизни наиболее часто встречалась анемия примерно у 80% детей в каждой основной группе ( $^{1-к,2-к}p \leq 0,05$ ).

У 70% детей в каждой основной группе был выявлен рахит, у доношенных детей лишь в 7,14% случаев ( $^{1-к,2-к}p \leq 0,05$ ).

Частой патологией, характерной для недоношенных детей является ретинопатия недоношенных. Группу риска по данной патологии составили 44,83% детей первой группы и 34,04% - второй. Ретинопатия I степени выявлена у 24,14% детей первой группы и у 40,43% - во второй, II степени у 17,24% и у 8,51% детей I и II групп соответственно, III степень встречалась у 10,34% детей в первой группе и 8,51% детей во второй, по поводу чего дети получили неоднократно лазеркоагуляцию. Ретинопатия V степень выявлена у детей только второй группы в 8,51%.

Частой патологией у недоношенных явилось нарушение колонизации микрофлоры кишечника у 41,38% детей в 1 группе, у 56,52% во 2 группе по сравнению с группой контроля – 7,14% детей ( $^{1-к,2-к}p \leq 0,01$ ).

ОРЗ на первом году жизни перенес практически каждый недоношенный ребенок, однако, среди детей, достигших показателей роста доношенных детей к 38-40 неделям гестации, только 6,90% были отнесены к группе часто болеющих, а в группе детей, сформировавших дефицит роста к 38-40 неделям гестации, категорию ЧБД составили 34,04% детей ( $^{1-2,2-к}p \leq 0,05$ ). Осложнения после перенесенного ОРЗ достоверно чаще встречались у детей, имеющих дефицит роста, у 10,64% детей в виде бронхита и у 6,52% - в виде пневмонии, в первой группе развитие бронхита было отмечено только у 3,45% детей.

Достоверно чаще у детей второй группы был выявлен субклинический гипотиреоз - в 17,02% случаев, в первой группе данная патология встретилась только у одного ребенка ( $^{1-2,2-к}p \leq 0,05$ ). Следует отметить, что транзиторная иммунологическая недостаточность в 2,5 раза чаще

развивалась у детей второй группы.

Высокий процент соединительнотканной дисплазии был выявлен у недоношенных детей, с достоверной разницей между основными группами. Данная патология проявлялась в виде кардиопатии (в 13,79% и в 19,57% случаев в 2 основных группах соответственно), дисплазии тазобедренных суставов у детей второй группы в 58,70%, а в первой группе в 37,93% ( $^{1-2}p \leq 0,05$ ,  $^{1-к,2-к}p \leq 0,001$ ), пупочной грыжи в 6,90% в первой группе и в 26,09% во второй ( $^{1-2}p \leq 0,05$ ), пахово-мошоночной грыжи в 24,14% и 30,43% соответственно в первой и во второй основных группах, следует отметить, что во второй группе чаще отмечаются прооперированные пахово-мошоночные грыжи. Данной патологии в группе контроля выявлено не было.

Инвалидность среди наблюдаемых нами глубоко недоношенных детей оформлена у 16, т.е. в 21,09% случаев. В основном это дети с ЭНМТ при рождении. В группе детей, достигших параметров доношенных детей к 38-40 неделям гестации, т.е. в первой группе, инвалидность оформлена у 2 детей (6,90%), у одного из них было сочетание ДЦП и двухсторонней ретинопатии. Достоверно выше инвалидность оформлена среди детей второй группы, у 14 детей (29,79%) ( $p \leq 0,01$ ), что связано с высоким процентом детей с ЭНМТ в этой группе. У одного ребенка в этой группе причины инвалидности сочетанные: ДЦП и слепота.

В структуре инвалидности у наблюдаемых нами детей ведущими явились поражения ЦНС и органа зрения.

Анализ физического развития свидетельствует, что 60,7% глубоко недоношенных детей не достигают к 38-40 неделям гестации параметров, соответствующих доношенным детям, но в динамике количество детей с низким физическим развитием уменьшается и к году их становится 28,33%, а 18,33% детей формируют дефицит массы тела при средних параметрах роста.

Антропометрические показатели недоношенных детей при достижении

ими 38-40 недельного срока гестации определяют уровень физического развития в течение первого года жизни. Так в группе детей соматометрические параметры которых к 38-40 неделям гестации соответствовали величинам доношенных детей, к скорректированному возрасту одного года имели физическое развитие оцененное как среднее в 100% случаев и только у 16% из них был дефицит массы при средних параметрах роста, тогда как в группе детей, не достигших антропометрических размеров доношенных детей к постконцептуальному возрасту 40 недель, к году только 28,6% детей имели среднее гармоничное физическое развитие, 28,6% - сформировали дефицит в массе при средних параметрах роста, а у 45,7% детей физическое развитие оставалось низким.

При анализе заболеваемости установлено, что более 30% недоношенных детей, не достигших к 38-40 неделям гестации антропометрических показателей, соответствующих доношенным детям, вошли в группу часто болеющих. Именно эта группа детей является группой риска по формированию эндокринно - иммунологической недостаточности. С высокой частотой в структуре заболеваемости у недоношенных детей, независимо от параметров их физического развития, встречается ППЦНС, анемия, рахит, БЛД, ретинопатия.

Нервно-психическое, моторное и речевое развитие недоношенного ребенка на первом году жизни непосредственно связано с его антропометрическими в 38-40 недель гестации.

Отмечается высокий уровень инвалидности среди глубоко недоношенных детей – 21,09%. Однако у детей с отставанием в росте в постконцептуальном возрасте 40 недель инвалидность формируется в 4 раза чаще, чем у детей, антропометрические показатели которых достигают параметров доношенных детей.

Увеличение антропометрических показателей отражает качество клеточного метаболизма и в конечном итоге энергетической и

нейрогормональной активности организма. Уже на первом месяце у детей с ОНМТ наблюдается достоверное снижение транспорта кислорода к тканям с развитием гипоксии (преимущественно анемической), а гиперкапния в этой ситуации может рассматриваться как компенсаторный механизм для улучшения поступления кислорода к тканям.

Метаболические особенности организма глубоко недоношенного ребенка при достижении ими срока гестации 38-40 недель отражают прогрессирование гипоксических нарушений, подтверждает более высокую степень тканевой гипоксии этой категории детей, свидетельствуя о дисбалансе кислородного обмена, и указывают на преобладание анаэробного гликолиза, что несомненно влияет на антропометрические показатели недоношенного ребенка, приводя к отставанию в росте на первом году жизни, подтверждая необходимость в длительном проведении антигипоксантами терапии.

Выявленные биохимические изменения крови у детей с ОНМТ при рождении в динамике первого года жизни, а именно: гипопропротеинемия, гиперферментемия, высокий уровень лактата, креатинина, холестерина, электролитный дисбаланс - свидетельствуют о формировании хронической эндогенной интоксикации в организме недоношенного ребенка. Длительные метаболические нарушения на фоне хронической тканевой и клеточной гипоксии непосредственно влияют на процессы роста ребенка, способствуя формированию отставаний в физическом развитии.

При изучении факторов риска отставания в росте на первом году жизни у глубоко недоношенных детей с массой тела менее 1500 грамм установлено, что наибольшее влияние на уровень физического развития, т. е. на рост ребенка, оказывает течение настоящей беременности, а именно, наличие ХФПН декомпенсированной формы, НМПК III степени, патология у матери со стороны сердечно-сосудистой и эндокринной системы, а также антропометрические показатели ребенка при рождении. Наличие у ребенка

СЗРП гипопластического варианта большее влияние оказывает на краткосрочный прогноз физического развития, чем на долгосрочный.

Предложен способ прогноза дефицита роста недоношенного ребёнка массой тела при рождении менее 1500 грамм в постконцептуальном сроке 38-40 недель (фактический возраст детей составляет 2,5-3 месяца) на первом месяце жизни, и при неблагоприятном прогнозе, подобрать адекватную схему вскармливания, рациональную антигипоксантную терапию, индивидуальное наблюдение в амбулаторных условиях с позиций мультидисциплинарного подхода, что не противоречит современным инновационным технологиям в рамках первого направления платформы «Педиатрия» (Указ Президента России «О национальной стратегии действий в интересах детей на 2012-2017 годы») [180].

## **ВЫВОДЫ**

1. При анализе антенатального периода выявлены наиболее значимые показатели, влияющие на рост недоношенного ребенка в ПКВ 38-40 недель, а именно развитие хронической фетоплацентарной недостаточности, нарушения маточно-плацентарного кровообращения в течение настоящей беременности, наличие у матери анемии, патологии со стороны эндокринной системы.

2. Для недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм в течение первого года жизни характерна высокая частота формирования последствий ППЦНС (100%), соматической патологии (анемии - 85,8%, 80,9%, рахита – 72,4%, 70,2%, БЛД – 46,9%, 51,95, ретинопатии недоношенных, транзиторного гипотиреоза), повышенная инфекционная заболеваемость (ЧБД составили 34%), задержка физического и нервно-психического развития, у каждого пятого ребенка (21,05%) имела место инвалидизирующая патология в виде ДЦП (3,45%, 14,89%) и слепоты (3,45%, 10,64%).

3. Развитие хронической тканевой и клеточной гипоксии с признаками эндогенной интоксикации препятствуют адекватному росту

недоношенного ребенка, не позволяя ему достичь к ПКВ 38-40 недель антропометрических параметров, соответствующих доношенным детям. Восстановление показателей обменных процессов не происходит и к году жизни, что характеризует позднее созревание систем метаболизма у глубоко недоношенных детей.

4. Предложенные диагностические признаки позволяют прогнозировать формирование задержки роста к ПКВ 38-40 недель у детей с массой тела при рождении уже в неонатальный период. Эффективность правила прогноза составляет 81,8%.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

1. Всем детям, родившимся с массой тела менее 1500 грамм, рекомендуется дополнительное определение в возрасте 1 месяца КОС крови (р50 и уровня лактата) с целью прогнозирования формирования дефицита роста недоношенного ребенка в ПКВ 38-40 недель.

2. Внесены дополнения в программу диспансерного наблюдения детей с массой тела менее 1500 грамм при рождении в течение первого года жизни с учетом выявленных особенностей состояния здоровья, физического развития ребенка, особенностей клеточного метаболизма и кислородного статуса. Наблюдение за недоношенным ребенком должно быть организовано с позиций мультидисциплинарного подхода, с включением невролога, окулиста, пульмонолога, кардиолога, хирурга, эндокринолога, иммунолога.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Айламазян Э.К. Дискуссионные проблемы преждевременных родов и выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. /Э.К. Айламазян, И.И. Евсюкова// Журналь акушерства и женскихъ болезней. – 2001. - том LX. – №3. – С. 183-189.

2. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2009. С. 250-258.
3. Аксенов Д.Б. Прогностическое значение изменений кислотно-основного баланса и газового состава цереброспинальной жидкости у недоношенных детей при пери-, интравентрикулярных кровоизлияниях. /Д.Б. Аксенов, Е.С. Кешищян, С.Я. Рудницкая// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. - № 3. – С.25-29.
4. Алиева Л.Б. Частота геморрагических проявлений у глубоконедоношенных детей. / Л.Б.Алиева, А.Г. Антонов, А.С.Буркова, А.А. Ленюшкина // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 2. – С.53-57.
5. Альбицкий В.Ю. Заболеваемость детей и инвалидность./В.Ю. Альбицкий, Д.И. Зелинская, Р.Н. Терлецкая// Российский педиатрический журнал. – 2008. - № 1. – С. 32-35.
6. Алямовская Г.А. Особенности физического развития на первом году жизни детей с массой при рождении менее 1500г./ Г.А. Алямовская, Е.С.Кешищян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. - № 3. – С. 20-28.
7. Андreyuk O.Г. Особенности состояния здоровья, прогнозирование его нарушений у детей, рожденных с массой тела менее 1500 грамм, на первом году жизни. Автореф. Дис. Канд. Мед. Наук. – Иваново. – 2011. С. 22.
8. Антонов А.Г. Оптимизация выхаживания новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. /А.Г. Антонов, А.А. Ленюшкина// Материалы I Всероссийского конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии».- Москва. – 2008. – 2 - 5 декабря. - С.35
9. Артюхов И.П. Семейные и медицинские проблемы, связанные с рождением и выхаживанием детей, родившихся с экстремально низкой

массой тела. /И.П. Антюхов, В.Б. Цхай, В.Ф. Капитонов// Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – том 69. - № 3. – С. 98-103.

10. Байбарина Е.Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты. /Е.Н. Байбарина, Д.Н. Дегтярев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. - № 6. – С. 6-9.
11. Байбарина Е.Н. Исходы беременности в сроки 22-27 недель в медицинских учреждениях российской Федерации. /Е.Н. Байбарина, З.Х. Сорокина // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – том 10. - № 1. – С.17-20.
12. Байбарина Е.Н. Клинические рекомендации по уходу за новорожденными с экстремально низкой массой тела при рождении. /Е.Н. Байбарина, А.Г. Антонов, А.А. Ленюшкина// Вопросы практической педиатрии. – 2006. – том 1. - № 4. – С. 96 – 100.
13. Байбарина Е.Н. Переход Российской федерации на международные критерии регистрации рождения детей: взгляд организатора здравоохранения. / Е.Н. Байбарина, М.П. Шувалова, З.Х. Сорокина, А.А. Ленюшкина, Л.М. Цымлякова//Акушерство и гинекология. - 2011.- №6.- С.4-8.
14. Баранов А.А. Перспективы инновационных исследований в педиатрии. /А.А. Баранов, Л.С. Намзова-Баранова, В.И. Смирнов// Российский педиатрический журнал. – 2013. - № 1. – С. 11-17.
15. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. Москва. – Наука. – 2001. – 638 с.
16. Баркун Г.К. Катамнез детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. /Г.К.Баркун, И.М.Лысенко, Л.Н.Журавлева, Е.Г.Косенкова, Т.И.Бучкина // Вестник ВГМУ. – 2013. – том 12. - № 2. – С.63-69. 183

17. Баркун Г.К. Актуальные проблемы ранней диагностики и коррекции отклонений в развитии недоношенных детей. /Г.К. Баркун, И.М. Лысенко, Л.Н. Журавлева, С.П. Волчецкая, Е.Г. Косенкова// Охрана материнства и детства. – 2012. - № 2. – С. 76-80.
- 18.Бахмутова Л.А. Клиническое значение изучения антенатальных типов гемоглобина для прогноза ранней адаптации у недоношенных новорожденных детей. /Л.А. Бахмутова, Д.М. Никулина, Ю.А. Кривенцев // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Том 8. – № 2. – С.120 - 122.
- 19.Беляева И.А. Рациональное вскармливание недоношенных детей. /И.А. Беляева, Г.В. Яцык, Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова, А.В. Суржик// Педиатрия. – 2010. – Том 89. - № 3. – С. 92-98.
- 20.Беляева И.А. Современные проблемы выхаживания недоношенных детей: вопросы питания. / И.А. Беляева, Г.В. Яцык, Н.Д. Одинаева, Э.О. Тарзян // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – том 10. – № 1. – С. 134-139..
- 21.Бенис Н.А. Психомоторное развитие недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г и перинатальным гипоксическим поражением ЦНС. /Н.А. Бенис, Т.В. Самсонова// Тезисы VI Междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». – Санкт – Петербург.- 2011. – 6 - 7 октября. – С.17.
22. Бисалиева Р.А. Иммунохимическое изучение эмбрионального и фетального гемоглобинов на ранних этапах онтогенеза. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.- Краснодар. – 2009. - 26с.
- 23.Боконбаева С.Дж. Роль морфологических изменений плацент в рождении недоношенных детей с низкой массой тела при рождении. // С.Дж. Боконбаева, Н.В. Вычигжанина// Вестник КРСУ. - 2011. - Том 11. - № 3. - С 82-86.

24. Бочкова Л.Г. Новорожденный ребенок с крайне малой массой тела при рождении. Саратовский научно-медицинский журнал – 2010. – том 6 - №3. – С.640 – 646.
25. Бронхолегочная дисплазия. - Учебно-методическое пособие под редакцией академика Володина Н.Н. — М.: ГОУ ВПО «РГМУ» Росздрава. - 2010. — 56 с.
26. Булатов В.П. Состояние здоровья глубоко недоношенных детей до годовалого возраста. /В.П. Булатов, Л.Х. Вафин// Казанский медицинский журнал. – 2003. – том 84. - № 1. – С. 58-59.
27. Буренина И.А. Адаптационно-защитные реакции системы «мать-плацента-плод» при угрожающем аборте у беременных с отягощенным акушерским анамнезом. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.- Саранск. – 2005. – С.25
28. Ваганов П.Д. Физическое и нервно-психическое развитие детей первого года жизни. Российский медицинский журнал. – 2011. - № 3. – С. 26-31.
29. Вайнштейн Н.П. Нутритивные аспекты выхаживания глубоко недоношенных новорожденных детей. /Н.П. Вайнштейн, П.В. Шумилов // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – том 7. - №2. – С. 52-57.
30. Виноградова И.В. Заболеваемость и летальность детей с экстремально низкой массой тела. Вестник чувашского университета. – 2012. - № 3. – С. 335-341.
31. Волгина С.Я. Заболеваемость детей до 3 лет, родившихся недоношенными. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. - № 4. – С 14.
32. Володин Н.Н. Перинатальная неврология – проблемы и пути решения. Журнал неврологии и психиатрии.- 2009. - № 10. – С. 4-8.
33. Галактионова М.Ю. Состояние здоровья детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. / М.Ю. Галактионова, А.А. Колодина, Н.В. Матыскина, Е.В. Бекетова, А.Б. Белкина, И.В. Леонова, Н.Н.

- Колмакова// Сборник материалов XV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные Проблемы педиатрии». - Москва. – 2011. - 14–17 февраля.- С. 167.
- 34.Грибакин С.Г. Грудное молоко для недоношенных детей: клубок противоречий. / С.Г. Грибакин, А.А. Давыдовская // Педиатрия. – 2012. – том 91. - № 1. – С. 89-95.
35. Грошева Е.В. Динамика энергообеспечения у детей с ОНМТ и ЭНМТ в зависимости от темпов наращивания питания. /Е.В. Грошева, Ю.В, Бессонова, И.И. Рюмина// Материалы V Российского общеобразовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». Москва. -- 2012.- 29-30 ноября. – С. 153-154.
- 36.Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей. Автореф. дисс. ...доктора мед. наук.- Москва. – 2010. -48с.
- 37.Дашичев В.В. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у недоношенных детей: клиническая значимость и методы лечения. /В.В. Дашичев, Н.В. Олендарь, К.В. Дашичев// Вопросы практической педиатрии. – 2010. - том 5. - №6. - С. 32–36.
- 38.Дашичев В.В. Динамика функционального состояния сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. /В.В. Дашичев, В.Н. Воловенко, Н.В. Олендарь, А.Ю. Лященко// Педиатрия, - 2004. - №1. – С. 15-17.
- 39.Дашичев В.В. Морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы у недоношенных с очень низкой массой тела в периоде ранней адаптации. /В.В. Дашичев, С.В. Шорманов, В.Н. Воловенко, Н.В. Олендарь, Тихонов// Педиатрия. – 2003. - № 1. – С27-29.
- 40.Дегтярева М.Г. Пролонгированное катамнестическое наблюдение за глубоко недоношенным ребенком с экстремально низкой массой тела

- при рождении. /М.Г. Дегтярева, О.А. Ворон, О.А. Бабак, О.И. Милева, О.В. Потапова// Вопросы современной педиатрии. – 2006.- том 1.- № 2. – С. 78-81.
41. Дементьева Г.М. Выхаживание глубоконедоношенных детей: современное состояние проблемы. /Г.М. Дементьева, И.И. Рюмина, М.И. Фролова// Педиатрия. – 2004. - №3. – С. 60- 66.
42. Дементьева Г.М. Клинико-патогенетическая характеристика и критерии диагностики задержки роста и развития у новорожденных. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.- Москва. - 1984.
43. Дементьева Г.М. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных /Г.М. Дементьева, Ю.Е. Вельтищев// - Лекция для врачей. – Москва. – 2000. – 73с.
44. Демихов В.Г. Анемии у беременных: дифференциальная диагностика и лечебная тактика. /В.Г. Демихов, Е.Ф. Морщакова// Пособие для врачей. — Рязань. - 2003. — 36 с.
45. Демьянова Т.Г. Анализ смертности глубоко недоношенных детей на первом году жизни. /Т.Г. Демьянова, А.Г. Румянцев, Т.Г. Авдеева, Л.Я. Григорьянц, Е.А. Пригожин// Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2. – С.23 – 26.
46. Демьянова Т.Г. Мониторинг здоровья глубоко недоношенных детей на первом году жизни. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- Москва. – 2004. - 24с.
47. Демьянова Т.Г. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни /Т.Г. Демьянова, Л.Я. Григорьянц, Т.Г. Авдеева, А.Г. Румянцев//— Москва. - Медпрактика-М. - 2006. — 148с.
48. Демьянова Т.Г. Состояние здоровья детей на первом году жизни, родившихся с массой тела менее 1500 граммов. /Т.Г. Демьянова, Е.А. Пригожин, Т.Г. Авдеева, Л.Я. Григорьянц // Детская больница. – 2004. - № 2. - С.9-12.

49. Дуленков А.Б. Современные задачи вскармливания недоношенных детей. /А.Б. Дуленков, О.В. Потапова, О.И. Милева, В.П. Гераськина// Практика педиатра. – 2008. – Январь. – С. 38-40.
50. Задиева З.С. Факторы риска и основные принципы терапии угрожающих преждевременных родов. /З.С. Задиева, О.И. Михайлова, Е.В. Лукьянова// РМЖ. – 2009. – том 17. - № 16. – С. 1013 – 1017.
51. Захарова Н.И. Перинатальные факторы риска при рождении недоношенных детей с экстремально низкой массой тела в Московской области. /Н.И. Захарова, Г.В. Тамазян, А.С. Трифонова, Л.В. Малюткина// Материалы III регионального научного форума «Мать и дитя». – Саратов. – 2009.- 30 июня- 2 июля. – С.360 (107)
52. Зиядинов А.А. Риски преждевременных родов. /А.А. Зиядинов, С.С. Аникин, А.Н. Рыбалка// Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – том 15. - №2. – ч.2 (58). – С. 257-260.
53. Иванова Е.Л. Клинико-энцефалографические критерии прогноза последствий перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей. /Е.Л. Иванова, Е.С. Кешишян, Е.Д. Белоусова, Е.С. Сахарова// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. - № 6. – С. 12-16.
54. Иозефсон С.А. Преждевременные роды – недоношенный ребенок. /С.А. Иозефсон, Э.Д. Загородняя, Б.Б. Ерофеев, И.Б. Плоткин, Т.В. Хавень// Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя».- Москва. – 2009. - 29 сентября—2 октября. – С.78.
55. Исхакова М.О. Перинатальные исходы при очень ранних родах. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.- Бишкек. – 2008. - 19с.
56. Качан Г.Л. Глубоконедоношенные дети (определения, проблемы, принципы реабилитации)/Г.Л. Качан, С.Э. Качан, Г.А. Шишко, М.В. Артюшевская// Учебно-метадическое пособие - МИНСК. - БелМАПО. – 2006. –26 с.

57. Киртбая А.Р. Сопоставление эффективности методов респираторной терапии синдрома дыхательных расстройств у глубоко недоношенных детей. /А.Р. Киртбая, Ю.Н. Воронцова, Е.М. Яковлева// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. - № 4. – С.15-18.
58. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Выпуск 2. Под ред. В.И. Кулакова – Москва. - ГЭОТАР. Медиа. - 2006. – С.35-71, 112-129.
59. Кораблёв А.В. Ребенок с очень низкой массой тела при рождении в республике Коми: современное состояние проблемы и перспективы. /А.В. Кораблёв, Н.Н. Кораблёва, И.Г. Кустышев, Г.Б. Ратушняк// Здоровье человека на севере. – 2008. - № 1. - С. 11-14.
60. Котик И.Е. Клинико-рентгенологические особенности респираторного дистресс-синдрома у глубоко недоношенных детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва. – 2005. – 23 с.
61. Котлова Ю.В. Особенности скорости роста детей, родившихся с очень низкой массой тела в постконцептуальном периоде развития. /Ю.В. Котлова, Е.В. Боярская, Е.В. Печерская// Современная педиатрия.- 2010. - 6(34). – С64-66.
62. Котлуков В.К. Особенности вскармливания недоношенных детей грудным молоком. /В.К. Котлуков, Л.Г. Кузьменко, Н.В. Антипова, М.И. Поляков// Вопросы современной педиатрии. – 2011. – том 10. - № 6. – С.170-175.
63. Кравченко Е.Н. Значение интранатальной охраны плода в улучшении перинатальных исходов. /Е.Н. Кравченко, Н.В. Башмакова// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – №2. – С.25-29.
64. Крывкина Н.Н. Сравнительная характеристика здоровья детей младенческого возраста, родившихся недоношенными в зависимости от массы тела при рождении. /Н.Н.Крывкина, Э.Н.Ахмадеева,

- А.Я.Валиулина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – том 6. – выпуск 1. – С.26-30.
65. Кузнецова А.В. Региональные особенности регистрации и выхаживания недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. /А.В. Кузнецова, А.А. Гильманов, И.К. Закиров// Российский педиатрический журнал. – 2010. - № 4. – С. 45-47.
66. Кулаков В.И. Акушерско-гинекологическая помощь. – Москва.- МЕДпресс. - 2000.- 512 с.
67. Кулаков В.И. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе. /В.И. Кулаков, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. - №4. – С.8-11
68. Курносоев Ю.В. Глубоконедоношенные новорожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела, перенесшие транспортировку в ранние и поздние сроки из отдаленных районов (на примере Пермского края). //Ю.В. Курносоев, Н.Б. Мерзлова, Л.Н. Винокурова // Фундаментальные исследования. – 2012. - № 8. – С. 107- 110.
69. Курносоев Ю.В. Состояние здоровья детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в постнеонатальный период. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.- Пермь. – 2013. -25с.
70. Кушнерик Л.А. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей в критическом состоянии. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.- Санкт-Петербург. – 2012. – 20 с.
71. Лебедева О.В. Особенности развития и состояния здоровья на первом году жизни глубоко недоношенных новорожденных. /О.В.Лебедева, Г.О. Невзюртна, О.В. Фролова //Медицинские науки. - 2011.- №4. – (20). – С.102-109.
72. Литвиненко О. В. Анализ заболеваемости и смертности детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. /О.В. Литвиненко, И.Н.

- Воропаева, Г.Ю. Евстифеева, З.А. Ветеркова// Сборник материалов XV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные Проблемы педиатрии». - Москва. – 2011. - 14–17 февраля.- С. 506.
73. Малдыбаева Э.К. Оптимизация ведения преждевременных родов. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. - Бишкек. – 2008. -24с.
74. Малышева И.В. ГЗФАП: встречаемость, влияние на течение перинатальных заболеваний и прогноз для жизни у глубоко недоношенных новорожденных. Автореф. дис... канд. мед. наук. – Москва. – 2008. – С. 25.
75. Медведь В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных. - Киев: Авиценна. - 2004.- 169с.
76. Мерзлова Н.Б. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. / Н.Б. Мерзлова, Ю.В. Курносков, Л.Н. Винокурова, В.И. Батулин // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3 (часть 1). – С. 121-125.
77. Неонатология: национальное руководство /под редакцией Н.Н. Володина // Москва. – ГЭОТАР. – Медиа. – 2007. – 848с.
78. Новопольцева Е.Г. Антропометрический скрининг новорожденных детей нижегородского региона. /Е.Г. Новопольцева, В.А. Воробьева, Ю.Г. Кузмичев// Педиатрия. – 2011. – Том 90. – № 1. – С. 75-79. -.
79. Новопольцева Е.Г. Иммунобиологические взаимоотношения диады мать-недоношенный ребенок при внутриутробном инфицировании: Дисс. докт. мед. наук.– Н.Новгород.–2003.–168с.
80. Оборотова И.Н. Особенности вскармливания недоношенных новорожденных в критическом состоянии. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.- Ростов- на -Дону. – 2010. - 26с.
81. Обоскалова Т.А. Структура и причины перинатальной смертности недоношенных. Акушерство и гинекология. – 2005. - № 5. – С. 39-41

82. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни. Автореф. дисс. ...доктора мед. наук.- Москва. – 2010. - 48с.
83. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей. /Д.Ю. Овсянников, Н.И. Петрук, Л.Г. Кузьменко// Педиатрия. – 2004. - № 1. – С.91-94.
84. Организация медицинской помощи новорожденным в Российской Федерации с точки зрения соответствия современным перинатальным технологиям: Руководство по организации и деятельности перинатального центра. Под ред. Н.Н. Володина, В.И. Кулакова, Р.А. Халфина. – Москва. - ГЭОТАР-Медицина. - 2007. – С. 472.
85. Пальцева А.И. Современные технологии выхаживания недоношенных новорожденных детей. /А.И. Пальцева, В.А. Лискович, Л.Н. Кеда, В.А. Жемойтjak// Здоровоохранение.- 2011. - № 2. – С. 50-54.
86. Паршин Е.В. Диагностическая роль показателей кислородного статуса артериальной крови у новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в критическом состоянии. /Е.В. Паршин, Ю.С. Александрович, Л.А. Кушнерик, С.А. Блинов// Вестник интенсивной терапии. – 2009. - № 4. – С. 63-71.
87. Перцева В.А. Оценка перинатальных факторов риска у недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. /В.А. Перцева, А.С.Петрова, Н.И.Захарова, Г.В.Тамазян, М.В.Нароган, О.Ф.Серова, Л.В.Малютина// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. - № 3. – С. 20-24.
88. Петрова А.С. Эффективность современных принципов реанимационной и интенсивной помощи недоношенным с экстремально низкой и низкой массой тела. /А.С. Петрова, Н.И. Захарова, М.В. Нароган, В.А. Перцева, Л.В. Малютина// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. - № 1. – С. 25-28.

89. Печерская Е.В. Особенности энтерального питания детей, рожденных с очень низкой массой тела. Современная педиатрия. – 2010. - № 3. – том 31. – С. 183-186.
90. Пилепенко Ю.Н. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.- Москва. – 2009. -22с.
91. Пилипенко Ю.Н. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике тяжелой анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. /Ю.Н. Пилипенко, А.В. Дмитриев, В.Г. Демихов, Е.Ф. Морщакова// Вопросы современной педиатрии. – 2009. – том 8. - № 2. – С. 38-43.
92. Прахин Е.И. Характеристика методов оценки физического развития детей. /Е.И. Прахин, В.Л. Грицинская// Педиатрия.- 2004. - № 2. – С. 60 - 62.
93. Преждевременные роды. Клинический протокол. – 2010. – 26 с.
94. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. – под ред. ак. РАМН Володина Н.Н., проф. Байбариной Е.Н. – Москва. – 2010. – 28с.
95. Протопопова Н.В. Современный взгляд на проблему преждевременных родов. /Н.В. Протопопова, М.А. Шапошникова// Сибирский медицинский журна. – 2009. - № 3. – С. 28-33.
96. Романенко К.В. Современные подходы к вскармливанию недоношенных детей и новорожденных с малой массой тела в постреспираторном периоде. /К.В. Романенко, А.П. Аверин, А.Ф. Киосов, А.И. Гаева, Н.Ю. Богачев// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. - №6. – С.120-126.
97. Руденко А.В. Прогностические и ранние диагностические критерии инфекционных осложнений матери при недоношенной беременности,

- осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.- Москва. – 2008. -25с.
98. Руденко Н.В. Состояние здоровья и совершенствования технологий выхаживания недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела на этапах реабилитации. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.- Владивосток. – 2012. - 26с.
99. Руденко Н.В. Состояние здоровья недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. /Н.В. Руденко, С.Н. Бениова// Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. - № 3. – С. 34-36.
100. Рябчикова Н.П. Выживаемость детей с тяжелой бронхолегочной дисплазией. /Н.П. Рябчикова, Р.Т. Абдуллаев, В.М. Делягин, Н.В. Беляева// Педиатрия. – 2008. – том 87. - № 5. – С. 65-68.
101. Савельева Г.М. Современные проблемы преждевременных родов. /Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Е.Р. Плеханова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава, Ю.В. Выхристюк, А.Г. Таран, Е.С. Прядко, Е.В. Лебедев// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. - №3. – С.52-59 .
102. Савельева Г.М. Улучшение перинатальных исходов – одна из основных проблем современного акушерства. /Г.М. Савельева, Л.Г. Сичинава, Р.И. Шалина, П.А. Клименко, О.Б. Панина, О.А. Трофимова// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. - № 6. – С. 56-60.
103. Сайдашева Э.И. Офтальмопатология в неонатальном возрасте: частота и нозологическая структура. /Э.И. Сайдашева, Н.З. Котина, О.А. Соловьева// Тезисы 5 междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». – Санкт-Петербург – 2010. – №6. – С 118.
104. Сайдашева Э.И. Лечебно-диагностическая помощь при ретинопатии недоношенных новорожденных с гестационным возрастом до 27 недель. Сравнительный анализ, проведенный в неонатальных центрах Санкт-

- Петербурга. /Э.И. Сайдашева, Н.В. Фомина// Офтальмология. – 2010. – том 7. - № 1. – С. 38 – 42.
105. Сайдашева Э.И. Совершенствование офтальмологической помощи новорожденным детям в условиях мегаполиса. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук.- Санкт-Петербург. – 2010. – 39 с.
106. Самойлова А.В. Катамнестическое наблюдение детей с экстремально низкой массой тела при рождении. /А.В. Самойлова, Л.Г. Ногтева// Материалы 2-го регионального научного форума «Мать и дитя». – Сочи. – 2008. – С. 253.
107. Саркисян Е.А. Оптимизация респираторной терапии недоношенных новорожденных с дыхательными расстройствами. /Е.А. Саркисян, А.Г. Антонов, П.А. Мазманян// Российский педиатрический журнал. – 2008. - № 3. – С. 7-10.
108. Сахарова Е.С. Особенности психомоторного развития недоношенных детей, рожденных с массой тела менее 1000 г. /Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. - № 4. – С. 20-24.
109. Сахарова Е.С. Современные принципы патогенетического лечения анемии недоношенных. /Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. - №1. – С. 16-19.
110. Сенаторова А.С. Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения. /А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова, Г.Р. Муратов, Г.А. Золотухина, Л.Н. Черненко, Е.В. Марковская// Современная педиатрия. - 2010. - № 1 (29). – С. 105-112.
111. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. Акушерство и гинекология. – 2007. - №5. – С. 24-27.
112. Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок: руководство для врачей. /В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов// - Москва. - ГЭОТАР. Медиа. - 2006. – 447 с.

113. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – Москва. - Триада-Х. - 2002. - С. 304.
114. Сметанина Е.А. Клинико-иммунологическая характеристика и оптимизация лечения ранней анемии недоношенных новорожденных с крайне низкой и очень низкой массой тела при рождении. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.- Хабаровск. – 2012. -24с.
115. Сокол Е.Б. Формирование бронхолегочной патологии у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.- Воронеж. – 2011. - 24с.
116. Соркина З.Х. Научное обоснование приоритетных направлений совершенствования качества медицинской помощи новорожденным детям в Российской Федерации. Автореф. дисс. ...доктора мед. наук.- С.-Петербург. – 2011. – 46 с.
117. Сорокина З.Х. Выживаемость, состояние здоровья и особенности развития детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Российский педиатрический журнал. – 2009. - № 5. – С.12-16.
118. Софронова Л.Н. Опыт применения обогатителя грудного молока в питании недоношенных детей. /Л.Н. Софронова, Н.П. Шабалов, С.Г. Грибакин, Н.Ю. Яшина, Е.Ю. Павловская// Вопросы практической педиатрии. – 2009. –Том 4. - № 5. – С. 66-71.
119. Старец Е.А. Дети с низкой массой тела при рождении: эпидемиология в одесском регионе. /Е.А. Старец, Е.В. Годлевская// Современная педиатрия. – 2011. - №6 (40).- С. 65-67.
120. Стенникова О.В. Особенности развития недоношенных детей на первом году жизни. /О.В. Стенникова, Н.Е. Санникова, Л.В. Левчук// Материалы V Российского Форума «Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2011». - 2011.- май. – С. 192 – 193.

121. Сурков Д.Н. Современные стратегии выхаживания недоношенных детей. /Д.Н. Сурков, Д.О. Иванов, А.И. Оболонский, О.Г. Капустина, Д.Г. Волков, Ю.В. Петренко// Детская медицина Северо-запада. – 2012. – Т. 3. - № 1. – С. 4-9.
122. Тютюнник В.Л. Основные принципы терапии угрожающих преждевременных родов. /В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова, А.М. Катуркина, В.В. Зубков// Вопросы гинекологии, акушерства и перинетологии. – 2011. – том 10. - № 4. – С.63-70.
123. Федорова Л.А. Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.- Санкт-Петербург. – 2003. -25с.
124. Филькина О.М. Заболеваемость недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, к концу первого года жизни. /О.М. Филькина, Н.В. Долотова, О.Г. Андреюк, Е.А. Воробьева// Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – том 15. - № 3. – С.49 – 53.
125. Чудайкин А.Н. Проблема эндотоксикоза в акушерско-гинекологической практике. /А.Н. Чудайкин, М.А. Левина, С.Л. Пешев С.Л.// Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – том 5. - №1. – С. 56-59.
126. Чумакова О.В. Организационные аспекты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. /О.В. Чумакова, Е.Н. Байбарина, Л.М. Цымлякова, А.Г. Антонов, О.Г. Фролова, З.Х. Сорокина// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. - № 5. – С.4– 9.
127. Шабалов Н.П. Неонатология. - Учебное пособие в 2 томах. – Том 1. – 3-е изд., испр. и доп. – Москва. – МЕДпресс-информ. – 2004. –608 с.
128. Шабалов Н.П. Основы перинатологии. Под ред. Н.П. Шабалова, Ю.В. Цвелева. - Москва.- Медпрессинформ. - 2002. - 576 с.

129. Шалина Р.И. Комплексная терапия беременных с угрозой преждевременных родов. /Р.И. Шалина, Е.Р. Плеханова// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – том 6. - № 1. – С.33-40.
130. Шалина Р.И. Перинатальные исходы у недоношенных детей с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении. /Р.И. Шалина, Ю.В. Выхритюк, С.В. Кривоножко// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – т.3. - № 4. – С.57-63.
131. Шалина Р.И. Состояние здоровья и развитие детей 1—3 лет жизни, родившихся с экстремально низкой и низкой массой тела Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2005. — Т. 4. - № 3.- С. 31—36.
132. Щеплягина Л.А. Актуальные проблемы роста в детском возрасте. Педиатрия (приложение Consilium medicum). – 2009. - № 1. - С. 89 – 92.
133. Янова И.А. Результаты выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела по материалам палаты реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей за период с 1997 по 2008 годы. /И.А. Янова, В.А. Исакова, С.Ю. Рябинин, С.А. Рябина, Е.М. Карпенко, Н.В. Афанасьева, Н.Г. Повереннова // Материалы юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерского стационара». – Тольятти. – 2009. – 22 мая. – С.277.
134. Яцык Г.В. Этапная реабилитация новорожденных детей с перинатальной патологией – профилактика отсроченных нарушений здоровья. /Г.В. Яцык, А.А. Степанова, Е.П. Бомбардинова, М.Д. Митиш// Российский педиатрический журнал. – 2007. - № 2. - С. 33-35.
135. Яцык Г.В. Метаболическая адаптация плода и новорожденного к условиям внеутробной жизни. /Г.В. Яцык, Т.Э. Боровик, С.Г. Грибакин, В.А.Скворцова, О.Л.Лукиянова, А.В.Суржик// Российский педиатрический журнал. – 2009. - № 4. – С.39-42.

136. Alexander G.R. United states national reference for fetal growth . /G.R. Alexander, J.H. Himes, R.B. Kaufman // *Obstet. Gynecol.* - 1996. - Vol. 87. - P. 163- 168.
137. Beck S. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. / S.Beck, D. Wojdyla, L. Say, A.P. Betran, M. Merialdi, J.H. Requejo et al.// *Bull World Health Organ.* - 2010. - January. - 88(1). – P. 31-38.
138. Birenbaum H.J. et al. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* – 2009. - 123(1). – P. 44-50.
139. Bloom B.T. Improving growth of very low birth weight infants in the first 28 days. / B.T. Bloom, J. Mulligan, C. Arnold et al.// *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 11. – P. 8–14.
140. Bocca-Tjeertes I. Growth of preterm and full-term children aged 0-4 years: integrating median growth and variability in growth charts. / I. Bocca-Tjeertes, S. Buuren, A. Bos, J. M. Kerstjens et al.// *J. Pediatr.*- 2012.- Vol. 161. - №3. – P. 460-465.
141. Cekli L. Leading causes of blindness and visual impairment in the region of Eastern Herzegovina. / L.Cekli, S.Latinovi, P. Aleksi // *Med. Pregl.* — 2006. — Vol. 59. - № 1–2. — P. 15–18.
142. Cheong J. L.Y. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. /J.L.Y. Cheong, R.W. Hunt, P.J. Anderson, K. Howard, D.K. Thompson, H.X.Wang et al.// *Pediatrics.* - 2008. – Vol. 121. – P. 1534-1540.
143. Claas M. J. Postnatal growth of preterm born children  $\leq 750$  g at birth. / M.J. Claas, Vries de L.S., C. Koopman, M.M.A. Uniken Venema, M.J.C. Eijssermans, H.W. Bruinse, A.A. Verrijn Stuart // *Early Human Development.*- 2011. – July. - P. 495–507.

144. Clark R. H. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. /Reese H. Clark, Pam Thomas, Joyce Peabody// Pediatrics. – 2003. - Vol.111. - №5. – P. 986 -990.
145. Clark R. H. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. / R.H Clark, P. Thomas, J. Peabody // Pediatrics. - 2003. - Vol. 111– P. 986–990.
146. Diekmann M. Postnatal growth curves for extremely low birth weight infants with early enteral nutrition. /M. Diekmann , O. Genzel-Boroviczerny, L. Zoppelli , M. von Poblitzki // Eur. J. Pediatr. – 2005. – Vol. 164. – P. 714–723.
147. Dordi A. The natural history of retinopathy of prematurity in extremely premature infants born before 27 weeks of gestation – extremely preterm infants in Sweden (express). /A. Dordi, K. Karin, E. Uwe et al. // EPOS: 35th Annual Meeting: Abstract Book. – Paris. – 2009. - P. 37.
148. Ehrenkranz R. A. Growth outcomes of very low-birth weight infants in the newborn intensive care unit. Clin Perinatol. – 2000. - 27(2). – P.325–345.
149. Ehrenkranz R.A. Growth in the intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcome of extremely low birth weight infants. / R. A. Ehrenkranz, A. M . Dusick, B. R. Vohr // Pediatrics. - 2006. - Vol. 117(4) - P. 1253—1261.
150. Fanaroff A. A. et al. For the NICHD Neonatal Research Network. Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. - Vol. 196 (2). – P.147–148.
151. Farooqi A. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs in 10C to 12C year - old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990- s: a Swedish national prospective follow -up study. / A. Farooqi, G. Sedin, L. Gothefors, F. Serenius// Pediatrics. — 2006. — Vol.118. - № 5. — P. 1466–1477.

152. Geary C.A. Improved growth and decreased morbidities in  $\leq 1000$ g neonates after early management changes. / C. A. Geary, R. A. Fonseca, M. A. Cascev, M. H. Mallory // *J. Perinatol.* – 2008. – Vol. 27. – № 5. - P. 347-453.
153. Harman K. Preterm delivery: an overview. / K. Harman, Y. H. Mortensen, A-L. Wollen // *Acta obstet gynecol. Scand.* – 2003. – 82. – P. 687-704.
154. Hay W.W. Early postnatal nutritional requirements of the very preterm infant based on a presentation at the NICHD-AAP workshop on research in neonatology. *J Perinatol.* - 2006. - 26 (suppl. 2). – P. 13–18.
155. Hay Jr. W. W. Early postnatal nutritional requirements of the very preterm infant based on a presentation at the NICHD-AAP workshop on research in neonatology. *Journal of Perinatology.* – 2006. - 26. - P.13–18.
156. Hintz S.R. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infant. / S. R. Hintz, D. E. Kendrick, B. R. Vohr et al. // - *Acta Paediatr.* — 2006. — Vol. 95. - № 10. - P. 1239–1248.
157. Jaideep Singh et al. Resuscitation in the "gray zone" of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes. *Pediatrics.* -2007. – Vol.120(3). – P. 519-526
158. Kobaly K. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 Weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. /K. Kobaly, M. Schluchter, N. Minich, H. Friedman, H. G. Taylor, D. Wilson-Costello, M. Hack// *Pediatrics.* - 2008. - Vol. 121. - № 1. - P.73-81.
159. Larroque B. et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet.* – 2008. – 371. – P. 813-820.
160. Latal-Hajnal B., Siebenthal K., Kovari H. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 143. — P. 163—170.

161. Lumley J. Defining the problem: The epidemiology of preterm birth. 1 International Preterm Labour Congress, Montreux, June, 2002. - BJOG: Int. J. Obstet. and Gynaecol. – 2003. – Vol. 110. – P.3-7.
162. Maier R. F., Caspar-Karweck U. E., Grauel E. 1. A comparison of two mortality risk scores for very low-birth-weight infants: clinical risk index for babies and Berlin score // Intensive. Care. Med. — 2002. — Sep. 28 (9). —P. 1332—1335.
163. Martin JA, Kung H5C, Mathews TJ, Hoyert DL, Strobino DM, Guyer B, Sutton SR. Annual summary of vital statistics: 2006. – Pediatrics. - 2008. - 121. -P 788–801.
164. Mathews T.J. Annual summary of vital statistics: 2008./T.J. Mathews, A.M. Miniño, M.J.K. Osterman, D.M. Strobino, B. Guyer// Pediatrics. - 2011.- 127(1). – P. 146-157.
165. Merialdi M. The changing face of preterm birth . /M. Merialdi, J. C. Murray// Pediatrics. – 2007. – Vol. 120 (5). – P. 1133-4.
166. Moyses H.E. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. / H. E. Moyses, M. J. Johnson, A.A. Leaf, V. R. Cornelius// Am. J. Clinical nutrition. – 2013. – Vol. 97. – P.816-826.
167. Osborn D. A. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/ intraventricular hemorrhage in premature infants. /D. A. Osborn, N. Evans, M. Kluckow // Pediatrics. – 2003. – Vol. 112. – P. 33-39.
168. Patel A. L. Accuracy of Methods for Calculating Postnatal Growth Velocity for Extremely Low Birth Weight Infants. / A. L. Patel, J. L. Engstrom, P. P. Meier, R. E. Kimura // Pediatrics. — 2005. — Vol. 116. — P. 1466—1473.
169. Pierre-Yves Ancel et al. Cerebral Palsy Among Very Preterm Children in Relation to Gestational Age and Neonatal Ultrasound Abnormalities: The EPIPAGE Cohort Study // Pediatrics. —2006. — Vol. 117. — P. 828-835.

170. Poindexter B.B., Langer J.C., Dusick A.M., Ehrenkranz R.A. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* – 2006. -№148(3). – P.300–305.
171. Prasin Chanvitan, Kanokpan Ruangnapa, Waricha Janjindamai, Supaporn Disaneevate. Outcomes of very low birth weight infants in Songklanagarind hospital. *Journal of The Medical Association of Thailand.* – 2010. - 93 (2). P 191-197.
172. S. Kusuda, M. Fujimura, I. Sakuma et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics.* - 2006. - Vol. 118. - №4. — P. 1130—1138.
173. Shah D.K. Reduced occipital regional volumes at term predict impaired visual function in early childhood in very low birth weight infants./ D.K. Shah, C.Guinane, P. August, N.C. Austin, L.J. Woodward, D.K. Thompson et al.// *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* -2006. - August. - 47(8). – P. 3366-3373.
174. Singh J, Fanaroff J, Andrews B et al. Resuscitation in the "gray zone" of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes. *Pediatrics.* – 2007. – 120. – P. 519–526.
175. Slattery M.M., Morrison J.J. Preterm delivery. *Lancet.* 2002. – 360. P. 1489-97.
176. Sritipsukho S., Suarod T., Sritipsukho P. Survival and outcome of very low birth weight infants born in a University Hospital with level II NICU. *J Med Assoc Thai.* – 2007. - 90 (7). – P. 1323-1329.
177. Stephens B.E., Walden R.V., Gargus R. A., Tucker R. Developmental outcomes in extremely low birth weight infants first-week protein and energy intakes are associated with 18-month. *Pediatrics.* -2009. - Vol. 123. - № 5. – May. - P.1337-1343.

178. Steward D.K., Pridham K.F. Growth patterns of extremely low-birth-weight hospitalized preterm infants. *J. Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* - 2002. - №31(1). – P. 57–65.
179. Stoll B. J., Hansen N. I., Bell E. F.. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network // *Pediatrics.* 2010. Vol. 126. P. 443–456.
- The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* – 2010. – January. - 88(1). –P. 31-8.
180. Thomas W., ch. Speer P. (перевод Иванова Д.О., Петровой Н.А.). Современный взгляд на профилактику и лечение бронхолегочной дисплазии. *Детская медицина Северо-Запада.* – 2012. - № 2. – Т. 3. – С.50-60.
181. Tyson J, Prarikh N, Langer J, Green C, Higgins R. Intensive care for extreme prematurity—moving beyond gestational age. *N Engl. J. Med.* – 2008. - 358. P. 1672–1681.
182. Westerberg A., Henriksen C., Ellingvåg A. et al. First year growth among very low birth weight infants. *Acta Paediatrica.* – 2010. – April. - 99(4). – P. 556-562.
183. Yeanev N.K., Murdoch E.M., Less C.C. The extremely premature neonate: anticipating and managing care. *BMJ.* – 2009. – 338: b2325.
184. Ziegler E. E. Protein requirements of very low birth weight infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* – 2007. – December. – Vol. 45. – P. 170-174.