

На правах рукописи

Арау

Аронскиц Елена Витальевна

**КОМПЛЕКСНАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ,
ПЕРЕНЕСШИХ КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ
ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ**

14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Екатеринбург – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Областной детской клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Ковтун Ольга Петровна

Официальные оппоненты: заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Фомин Виталий Васильевич
доктор медицинских наук, профессор
Бейкин Яков Борисович

член-корреспондент РАЕН, доктор медицинских наук, профессор
Романенко Владислав Александрович

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

За последние годы в мире достигнуты значительные успехи службы материнства и детства, происходит снижение показателей перинатальной и младенческой смертности, в первую очередь за счет повышения качества оказания медицинской помощи детям, рожденным преждевременно. Однако многочисленными наблюдениями доказано, что недоношенные дети формируют до 50% долговременной неврологической патологии, у большинства из них развиваются хронические болезни, повышенная восприимчивость к респираторным инфекциям, детский церебральный паралич, задержка психомоторного развития и другие состояния (Бомбардинова Е. П., 1998; Эгерс Г., 2000; Шабалов Н. П., 2004).

Известно, что практически все младенцы с массой тела при рождении менее 2000 грамм переносят критические состояния периода новорожденности. «Критическое состояние» рассматривается современной наукой как «крайняя степень любой патологии, при которой требуется искусственное замещение или поддержка жизненно важных функций» (Рябов Г. А., 1994). Именно такая категория детей нуждается в респираторной поддержке, они не могут самостоятельно питаться, удерживать температуру тела. В настоящее время остается недостаточно изученной последовательность восстановления функциональной активности органов и систем после перенесенных критических состояний периода новорожденности. Требуют более детального изучения исходы указанных состояний и уточнение связи с формированием неврологической, соматической и инфекционной патологии недоношенных детей в раннем возрасте.

Прогноз постнатального развития в значительной мере определяется наличием структурных повреждений головного мозга (Зубарева Е. А. и др. 1999; Blankinberg E. G. et al., 2000). До настоящего времени остаются неясными патогенетические аспекты формирования патоморфологических изменений головного мозга и возможность их прогнозирования. В связи с этим актуальной и важнейшей задачей неонатологии, неврологии детского возраста и педиатрии в целом является создание патогенетически обосно-

ванных моделей прогнозирования формирования ПВЛ, ДЦП, других инвалидизирующих состояний недоношенных детей.

Современные представления о роли иммунологических механизмов в обеспечении жизнедеятельности сводятся не только к защите от инфекций, чужеродных клеток и белков, но и учитывают их как способ поддержания антигенного гомеостаза, регуляции клеточных функций, контроля пролиферативных процессов, кроветворения, воспаления. Сейчас широко изучается состояние иммунной системы при гипоксии у новорожденных (Краснов М. В., 1995; Дегтярева М. В., 2000; Пинаева А. Р., 2002; Шабалова Н. Н., 2003). Однако еще мало изучены параметры иммунного профиля недоношенных, перенесших критические состояния периода новорожденности, их взаимосвязь со структурными повреждениями ЦНС; единичны и противоречивы публикации, посвященные адаптационно-компенсаторным реакциям иммунной системы у недоношенных детей раннего возраста, оценке их влияния на развитие заболеваний и дисфункциональных состояний.

Особое значение для снижения инвалидности с детства имеет проблема диспансерного наблюдения и реабилитации данного контингента детей. Для практического здравоохранения необходима разработка медико-организационного стандарта динамического наблюдения за недоношенными детьми (прежде всего в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений). Создание системы оценки здоровья и прогнозирования исходов для недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности, позволит сократить удельный вес неблагоприятных исходов, связанных с инвалидностью, улучшить качество жизни «проблемного» контингента детей и усовершенствовать систему оказания медицинской помощи.

Цель исследования

Создание комплексной системы клинических, патогенетических и прогностических критериев, позволяющих оптимизировать подходы к оценке здоровья и динамическому наблюдению недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности.

Задачи исследования

1. Представить клинико-патогенстическую характеристику течения критических состояний периода новорожденности в зависимости от структурных повреждений ЦНС у недоношенных детей.
2. Определить соматические и неврологические исходы у младенцев с различными структурными повреждениями ЦНС, перенесших критические состояния периода новорожденности.
3. Установить факторы риска и клинико-иммунологические закономерности развития заболеваний, дисфункциональных состояний у недоношенных детей в катамнезе в течение первых двух лет жизни.
4. На основе комплексной оценки здоровья в перинатальном периоде создать модели прогнозирования инвалидизирующих состояний у недоношенных детей.
5. Разработать алгоритмы динамического диспансерного наблюдения за недоношенными младенцами, перенесшими критические состояния периода новорожденности.

Научная новизна

В результате проведенных исследований выявлена взаимосвязь между характером структурных повреждений ЦНС недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности, и тяжестью их соматических, неврологических расстройств в перинатальный период; впервые показана последовательность и установлена длительность восстановления функциональной активности органов и систем новорожденных, перенесших критические состояния периода новорожденности.

На основании выполненной работы определены клинико-нейросонографические закономерности формирования различных структурных повреждений ЦНС, позволяющие создать систему дифференциальной диагностики гипоксических поражений ЦНС.

В отличие от ранее проведенных исследований, катамнестическое наблюдение за детьми показало отсутствие полностью здоровых детей в раннем возрасте: для недоношенных характерна заинтересованность всех функциональных систем организма, а большинство дисфункциональных

отклонений в состоянии связано с морфофункциональной незрелостью младенцев и имеет регрессионное течение.

Впервые выявлены закономерности адаптационно-компенсаторных реакций иммунной системы у недоношенных детей в неонатальном периоде в зависимости от структурных повреждений ЦНС. Проведено динамическое исследование параметров иммунологического профиля, уровня нейронспецифических белков у младенцев в течение первых двух лет жизни и выявлены особенности, определяющие торпидность и длительность восстановительного процесса.

Определены факторы риска и клинико-иммунологические критерии возникновения и течения инфекционных, соматических заболеваний, формирования ДЦП, развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных. Впервые показано влияние использования современных технологий (применение и длительность различных видов кислородотерапии, пентаглобина) на развитие недоношенных детей и частоту заболеваний на первом году жизни.

Новизна исследования заключается в проведении многофакторного анализа, который позволил по стартовым показателям прогнозировать развитие патологических состояний, составляющих структуру инвалидности недоношенных детей: спастические формы ДЦП, формирование ПВЛ. На основе выявленной динамики состояния физиологических систем у младенцев первых двух лет жизни определены принципы и создан медико-организационный стандарт динамического наблюдения недоношенных детей в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений.

Практическая значимость

По результатам проведенной работы определены факторы, влияющие на формирование структурных повреждений ЦНС, необратимых стадий ретинопатии, большинство из которых являются управляемыми и, следовательно, могут быть предупреждены при дальнейшем развитии акушерских и неонатальных технологий. Показаны особенности клинической картины, проанализированы результаты рутинных лабораторных и инструментальных данных у детей с различными структурными повреж-

дениями ЦНС, позволяющие неонатологам определять последовательность восстановления утраченной функциональной активности органов и систем.

Выявленные клиничко-нейросонографические закономерности формирования структурных повреждений ЦНС дают основания для проведения ранней, комплексной и более объективной дифференциальной диагностики гипоксических поражений ЦНС у недоношенных детей.

Практическую значимость для неонатологов, педиатров, неврологов, организаторов здравоохранения имеют:

- модель прогнозирования формирования ПВЛ, позволяющая с высокой чувствительностью и специфичностью (95% и 80%) предположить наличие деструктивного процесса перивентрикулярной области в первые десять дней жизни;

- модель прогнозирования спастических форм ДЦП, позволяющая практическим врачам, используя доступные сведения из выписных карт стационара, заблаговременно определять тактику лечения и наблюдения младенцев с ППЦНС в течение первых двух лет жизни;

- количество белка в СМЖ у детей с массивными ВЖК, равное или большее 3,5 г/л в первые 7–14 суток жизни, является 100%-ным предиктором развития окклюзионной гидроцефалии и может служить одним из показаний к более раннему проведению КТ головного мозга;

- выявленные особенности адаптационно-компенсаторных реакций иммунной системы у недоношенных детей в течение первых двух лет жизни позволят планировать профилактику заболеваний указанного контингента детей. Описанные закономерности развития функциональной активности всех основных физиологических органов и систем в первые два года жизни ребенка и созданная на этой основе система динамического наблюдения позволит педиатрам и неврологам в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений на современном уровне проводить реабилитацию и улучшить качество жизни младенцев.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для критических состояний периода новорожденности у недоношенных детей характерна полиорганность повреждения с более тяже-

лым состоянием и поздним восстановлением функций ЦНС, ЖКТ и РС. Существует взаимосвязь между характером структурных повреждений ЦНС и тяжестью соматических и неврологических расстройств, а также временем восстановления функциональной активности органов и систем.

2. Формирование ПВЛ происходит по патогенетическому механизму хронической антенатальной гипоксии, а массивных ВЖК – острой асфиксии. Иммунопатологические изменения при развитии ПВЛ связаны с перераспределением иммунокомпетентных клеток, усилением цитотоксической активности лимфоцитов, Fas-индуцированного апоптоза, а массивных ВЖК – со снижением показателей клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета недоношенного ребенка.

3. Низкие значения параметров врожденного и приобретенного иммунитета, особенно нейтрофильного фагоцитоза, определяют течение заболеваний недоношенных детей на первом году жизни. Снижение частоты заболеваний и регресс большинства дисфункциональных состояний происходит в течение второго года жизни на фоне активации всех звеньев иммунитета.

4. Созданная система информативных анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных критериев дает возможность прогнозировать в остром периоде формирование ПВЛ, в отдаленные сроки – ДЦП, а также позволяет сформировать группы риска по развитию соматических и инфекционных заболеваний в первые два года жизни младенцев.

Внедрение результатов исследования

По результатам исследования подготовлены, утверждены распоряжением начальника УЗ г. Екатеринбурга и изданы методические рекомендации по диспансерному наблюдению за недоношенными детьми на педиатрическом участке. Разработан и утвержден приказом министра здравоохранения Свердловской области «Временный медико-организационный стандарт динамического наблюдения недоношенных детей в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений».

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных, патологии ново-

рожденных, отдела клинической иммунологии ОДКБ № 1, отделений патологии недоношенных детей МУ ГДБ № 10. Результаты работы, касающиеся значимых факторов риска развития необратимых степеней РН, используются в практической работе врачей-офтальмологов НПРЦ «Бонум» г. Екатеринбурга. В практическую работу врачей-неврологов ОДБВЛ «Особый ребенок» г. Екатеринбурга внедрена модель прогнозирования спастических форм ДЦП, динамика синдромов восстановительного периода ППЦНС у недоношенных детей, клиничко-нейросонографические критерии формирования ПВЛ.

Основные положения работы включены в лекционный курс и тематику практических занятий для курсантов ФУВ, аспирантов, ординаторов, интернов и студентов 4, 5 и 6 курсов ГОУ ВПО УГМА на кафедрах неврологии детского возраста и неонатологии и глазных болезней.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на межрегиональной конференции «Актуальные проблемы детской неврологии» (Пермь, 2003), Объединенном иммунологическом форуме (Екатеринбург, 2004), совещании работников Министерства социальной защиты Свердловской области (Екатеринбург, 2004), межрегиональной конференции «Ретинопатия недоношенных» (Екатеринбург, 2005), ежегодных межрегиональных и международных конференциях «Интенсивная неонатология» (Екатеринбург, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006), XI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2004), юбилейной межрегиональной конференции «Интенсивная неонатология» (Челябинск, 2006), Всероссийской конференции клинических иммунологов (Курск, 2006), Объединенном иммунологическом форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (С-Петербург, 2006), ежегодных областных конференциях врачей-педиатров и неврологов (Екатеринбург, 2003, 2004, 2005, 2006), конференции иммунологов Урала (Оренбург, 2006), первом выездном спутниковом симпозиуме Зальцбургских медицинских семинаров по неонатологии (Екатеринбург, 2007).

Работа апробирована на заседании проблемной комиссии по педиатрии ГОУ ВПО УГМА 23 января 2007 года.

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 50 печатных работ, из них 6 в рецензируемых научных журналах. Получены 3 приоритетные справки на патенты.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, внедрения результатов исследования в практику здравоохранения, трех приложений. Работа изложена на 302 страницах машинописного текста, включает библиографический список из 306 источников (в том числе 140 зарубежных), 36 таблиц, 49 рисунков, 10 клинических примеров.

Автор выражает глубокую благодарность доктору медицинских наук, профессору И. А. Тузанкиной за большой вклад в настоящее исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе неонатальных отделений ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга в 2003–2006 гг. (гл. врач – к. м. н. Боярский С. Н.), катamnестическое обследование детей осуществлено на базе ОДБВЛ «Особый ребенок» (гл. врач – Бахарев П. В.) и НПРЦ «Бонум» (гл. врач – д. м. н., проф. Блохина С. И.) г. Екатеринбурга. Изучали результаты динамического проспективного исследования 133 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 2000 грамм и сроке гестации менее 34 недель, перенесших критические состояния периода новорожденности и наблюдавшихся до 24 месяцев постнатального возраста. Все новорожденные дети поступали в ОДКБ № 1 в первые трое суток жизни из родильных домов Свердловской области и г. Екатеринбурга.

По структурным повреждениям нервной системы, выявленным по данным нейросонографии и компьютерной томографии головного мозга, все больные были разделены на четыре клинические группы:

- 1) дети, перенесшие ПВЛ (кистозная форма) – 30 пациентов;
- 2) дети, перенесшие ВЖК III–IV степени (по Levene) – 17 пациентов;
- 3) дети, перенесшие ПВИ (свыше 60 суток) – 41 пациент;
- 4) дети, перенесшие ПВИ (менее 60 суток) – 45 пациентов.

Разделение на 3-ю и 4-ю группы проведено на основании длительности ПВИ у недоношенных детей (Гаврюшов В. В., 1988; Казьмина Л. В., 1992).

Критерии исключения: отсутствие у детей показаний к кислородотерапии; сочетание ВЖК III–IV степени и ПВЛ; наличие ВПР (множественных и головного мозга), врожденной эндокринной патологии, СЗВУР; дети из двоен; умершие в стационаре.

Срок гестации при рождении детей 1-й, 2-й и 3-й исследуемых групп не отличался и составлял $Me(P25\%–P75\%)=29(28–31)$ нед., что было меньше по сравнению с новорожденными 4 группы ($p<0,05$).

В неонатальном периоде отмечено развитие у 23% больных всех исследуемых групп неонатального сепсиса и некротического энтероколита, остальные дети перенесли локализованные бактериальные инфекционно-воспалительные заболевания (значимых отличий по группам не было). Сопутствующие диагнозы – анемия недоношенных, постгипоксическая кардиопатия, нефропатия, гипербилирубинемия, функциональная недостаточность ЖКТ, кандидоз кожи и слизистых и другие – были однотипны и развивались у каждого ребенка не изолированно, а имели сочетания (в среднем – 4 диагноза).

Интенсивная терапия представляла собой стандартную многокомпонентную программу этиологической и посиндромной терапии.

Для объективизации оценки состояния больных в стационаре использовали шкалу «нейросоматовегетативный портрет» (Аронскинд Е. В.; Кузнецов Н. Н., 2000) с определением интегральных показателей ЦНС, ССС, респираторной, пищеварительной, мочевыводящей и системы печени. Неврологический статус оценивали еженедельно до момента выписки ребенка из отделения, основываясь на рекомендациях комитета экспертов ВОЗ (2001), с обязательным учетом ПКВ на момент осмотра и особенностей неврологического статуса недоношенных детей (Амисл-Тисен К., 1977; Volpe J. J., 1995). Под ПКВ понимали полный возраст ребенка в неделях с начала последнего менструального цикла матери (Шабалов Н. П., 2001). Ишемические изменения головного мозга оценивали согласно классификации de Vries L. S. et al. (1992).

Для объективной оценки функционального состояния органов и систем также применялись: ультразвуковое исследование мозга, сердца, печени, почек, тимуса, поджелудочной железы, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, компьютерная томография головного мозга. Использовались аппараты фирмы «Siemens», всего проведено 1742 исследования.

Состояние гемодинамики (АД, ЧСС), кардиография и уровень оксигенации регистрировались на мониторах «Marquella Hellige» (проведено

2228 исследований). Определение газов крови, рН, электролитов проводилось в гепаринизированных пробах цельной крови на анализаторе «Stat Profile phox Plus» (проведено 2464 исследования).

Контролировалось состояние основных видов обмена веществ с определением концентрации в сыворотке крови бслка, билирубина, мочевины, глюкозы, активности АСТ и АЛТ при помощи биохимического анализатора «Cobas mira plus» (проведено 778 исследований).

Общий анализ крови производился на автоматическом гематологическом анализаторе «Cell-Dyn 3700» фирмы «Abbott» (проведено 1987 исследований). При исследовании ликвора проводили химическое определение белка (проведено 259 исследований).

Полимеразные цепные реакции осуществлялись амплификационными методиками (проведено 115 исследований).

Бактериологические исследования биологических сред организма осуществлялись на различных бактериологических средах в соответствии с приказами МЗ РФ №№ 375, 535 (проведено 989 исследований).

Катамнестическое наблюдение осуществлялось за 97 младенцами, при этом неврологический статус оценивался по классификации: Якунин Ю. А. и др. (1979). Проводился анализ физического развития (в сравнении с данными: Чистякова В. И., 1979), частоты заболеваний (консультации педиатра, невролога, окулиста, ЛОР-врача, логопеда, иммунолога), исследования ОАК, ОАМ, ЭКГ, эхо-КГ, УЗИ внутренних органов, НСГ и иммунологического профиля детей (всего 1256 исследований).

Комплексная оценка состояния иммунной системы проводилась в отделе клинической иммунологии ОДКБ № 1 (зав. лабораторией – к. м. н. М. М. Мурзина; проведено 546 исследований).

Анализировалась лейкоцитарная формула с оценкой абсолютного и относительного содержания лейкоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. Количественное определение популяций и субпопуляций лимфоидных клеток проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител производства

ООО «Сорбент» (Москва). Определялась относительная и абсолютная концентрация CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD16+, CD25+, CD56+, CD95+ лимфоцитов. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов (А, М и G) устанавливалась методом простой радиальной иммунодиффузии (G. Mancini et al.) с использованием моноспецифических и стандартных сывороток производства НИИ им. Гамалея. Концентрация общего иммуноглобулина Е определялась методом трехфазного иммуноферментного анализа фотометром «Labsystems Multiskan MS». Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов оценивались в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза микробными полисахаридами (зимозаном) с латексными частицами.

При помощи ИФА и прибора «Labsystems Multiskan MS» проводилось определение уровня ИЛ-4, ИЛ-8, гамма-интерферона, оптической плотности и концентрации нейронспецифической енолазы в венозной крови и основного белка миелина в спинномозговой жидкости (Меньшиков В. В., 1987; проведено 736 исследований).

Для анализа данных использовались пакеты прикладных программ STATISTICA 7.0 for Windows и Microsoft Excel. Распределения большинства рассматриваемых показателей ассиметричны и отличаются от нормального, поэтому для описания показателей в группах использовался квартильный анализ, а проверка значимости различий между независимыми группами проводилась по непараметрическому критерию Краскала-Уоллеса (если уровень значимости критерия меньше 0,05, то различия групп считаются статистически значимыми).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значимые факторы формирования перивентрикулярной лейкомаляции и последовательность восстановления функциональной активности органов и систем у детей 1-й группы

Характерная особенность акушерского анамнеза – большая частота трех и более предшествовавших данной беременности медицинских абортос у матерей исследуемой группы детей (30%, $p < 0,05$). Каждая вторая женщина перенесла инфекционные заболевания, передающиеся половым путем, в течение беременности и родов. Свидетельством неблагоприятного течения беременности была высокая частота выявления ВПС у детей (15%, $p < 0,05$).

Естественным путем родоразрешились 80% женщин, при этом 42% детей родились в тазовом предлежании ($p < 0,05$). Безводный период продолжался у 75% матерей от 9 до 210 часов с медианным значением 21, что продолжительнее по сравнению с 3-й и 4-й группами ($p < 0,05$).

В асфиксии средней и тяжелой степени родились 90% новорожденных. Анализируя полученные данные, можно предположить, что внутриутробное развитие детей происходило в условиях хронической гипоксии с последующим воздействием интранатальной асфиксии.

Интегральная оценка состояния ЦНС (по шкале «НЕЙСВ») недоношенных детей 1-й группы в первые сутки жизни свидетельствовала о стадии субкомпенсации системы (ИП=2,4±0,1). В последующие сутки жизни отмечено снижение ИП, однако указанная стадия состояния ЦНС сохранялась у детей даже при выписке из стационара. Проведено динамическое исследование неврологического статуса новорожденных 1-й и 3-4 групп в возрасте первых трех месяцев жизни. Выявлены значимые различия по клиническим симптомам у детей с последующим формированием ПВЛ в виде более частого нарушения сознания до комы 1–2 степени, «грубого» отставания (на 4–7 неделю ПКВ) «созревания» мышечного тонуса. Чаше и продолжительнее (в течение более половины времени осмотра ре-

бенка) отмечено появление на фоне мышечной гипотонии гипертонаса экстензоров нижних конечностей и спонтанного АСШТР (табл. 1). Формирование сосательного рефлекса, рефлексов опоры и автоматической походки выявлено более поздно у больных 1-й группы ($p < 0,05$). Динамический анализ данных НСГ показал увеличение размеров передних и задних рогов боковых желудочков у детей в возрасте 4–6 дней ($p < 0,001$). На второй неделе жизни происходило увеличение размеров III желудочка головного мозга (с дальнейшим медленным прогрессирующим). Выявленные изменения, вероятно, связаны с деструкцией нейронов и развитием атрофического процесса. Увеличения размеров межполушарной щели у младенцев не было отмечено в течение всего времени пребывания в стационаре.

Таблица 1. Значимые факторы неонатального периода у детей 1-й группы в сравнении с новорожденными 3–4 групп

Показатели	1-я группа Me(P25%–P75%)	3–4 группа Me(P25%–P75%)	Уровень значимости
Время формирования сосательного рефлекса, недели ПКВ	35,5 (34–36)	33,5 (32–34)	$p=0,1$
Время формирования рефлексов опоры и походки, недели ПКВ	40 (39–42)	35,5 (34–36)	$p < 0,05$
Частота АСШТР, раз	4,2 (2,5–5,5)	1,5 (0–2)	$p < 0,05$
Размеры ЗРБЖ на 4–6 сутки (по данным НСГ), мм	13 (11–16)	12 (12–13)	$p < 0,05$
Размеры ПРБЖ на 4–6 сутки (по данным НСГ), мм	4 (2–13)	2 (1–4)	$p < 0,05$
Размеры III желудочка на 7–14 сутки (по данным НСГ), мм	3 (2–7)	2 (2–2)	$p < 0,001$
АД диастолическое на 0–3 сутки, мм рт. ст.	33 (23–39)	34 (27–39)	$p < 0,05$
Диффузные изменения печени (по данным НСГ), %	17	0	$p < 0,05$

Интегральная оценка состояния респираторной системы в первые сутки жизни соответствовала стадии субкомпенсации системы (ИП=2,42±0,1), с последующим восстановлением на третьей неделе жизни.

КРДС диагностирован у 86,6% детей, с осложнениями в виде развития отека легких, пневмоторакса (16%, $p < 0,05$), формирования БЛД (31%, $p < 0,05$), что, возможно, углубляло дистрофические изменения нейронов.

На первые-вторые сутки жизни в капиллярной крови новорожденных отмечена низкая сатурация кислорода ($75 \pm 5\%$) с выраженными undulations показателя в течение суток и нормализацией на пятые сутки жизни. Проявления гипоксемии сопровождались на вторые сутки жизни развитием смешанного ацидоза с последующей компенсацией метаболического компонента к девятым суткам жизни.

Интегральная оценка состояния ССС в первые сутки жизни соответствовала стадии субкомпенсации системы (ИП= $1,7 \pm 0,1$), с восстановлением на третьи сутки. После рождения у новорожденных отмечены меньшие цифры диастолического давления, возможно, за счет недостаточной выраженности прессорной реакции прекапилляров ($p < 0,05$). На третьи сутки жизни происходило повышение АД на 20/12 мм. рт. ст.

Интегральная оценка состояния ЖКТ в первые сутки жизни соответствовала стадии декомпенсации системы (ИП= $2,7 \pm 0,1$), с восстановлением на 3–5 неделе. Длительность частичного парентерального питания у больных составила $Me(P25\%–P75\%) = 18(16–34)$ дней, не отличаясь от детей 2-й и 3-й групп, подтверждая общие механизмы развития церебральной и энтеральной недостаточности.

Интегральная оценка состояния мочевыводящей системы в первые сутки жизни соответствовала стадии субкомпенсации системы (ИП= $1,5 \pm 0,1$), с восстановлением функциональной активности на пятые сутки.

Таким образом, выявленные значимые факторы анамнеза, течения КРДС, нарушения гемодинамики и кислотно-щелочного равновесия позволяют провести параллели между механизмом формирования ПВД и общими патогенетическими закономерностями асфиксии новорожденных, развивающейся на фоне хронической антенатальной гипоксии.

Значимые факторы формирования массивных внутрижелудочковых кровоизлияний и последовательность восстановления функциональной активности органов и систем у детей 2-й группы

Анализ соматической патологии, акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности не выявил значимых отличий у матерей детей 2-й группы, за исключением высокой частоты развития частичной отслойки нормально расположенной плаценты (35,3%, $p < 0,05$), которая приводила как к преждевременному родоразрешению, так и к острой гипоксии плода. Все дети родились в асфиксии средней (69%) и тяжелой степени (31%).

Интегральная оценка состояния ЦНС на первые сутки жизни свидетельствовала о стадии декомпенсации системы (ИП=2,7±0,1), сохранявшейся в течение первых двух недель жизни.

Таблица 2. Значимые факторы неонатального периода у детей 2-й группы в сравнении с новорожденными 3-й группы

Показатели	2-я группа Me(P25%-P75%)	3-я группа Me(P25%-P75%)	Уровень значимости
Размеры ЗРБЖ на 4–6 сутки (по данным НСГ), мм	14 (13–17)	12 (12–13)	$p < 0,05$
Размеры ПРБЖ на 4–6 сутки (по данным НСГ), мм	4,5 (1–11)	2 (1–4)	$p < 0,05$
Размеры III желудочка на 4–6 сутки (по данным НСГ), мм	4 (2–7)	2 (2–2)	$p < 0,1$
Количество белка в СМЖ на 7–14 сутки, г/л	2 (0,3–3)	0,03 (0,01–0,04)	$p < 0,05$
Сатурация кислорода на 0–3 сут., %	72 (60–81)	79 (71–88)	$p < 0,05$
PO ₂ на 0–3 сутки, мм рт. ст.	39 (32–50)	45 (38–55)	$p < 0,001$
Концентрация мочевины на 4–6 сутки, ммоль/л	7,1 (5–11,9)	5,1 (3,9–7,5)	$p < 0,05$
Уровень АСТ на 0–3 сутки, у. е.	107 (68–151)	43 (32–68)	$p < 0,05$
Концентрация сахара на 0–3 сутки, ммоль/л	6,9 (4,1–11,9)	4,8 (3,1–8,3)	$p = 0,05$

Увеличение размеров III желудочка, ПРБЖ и ЗРБЖ у детей, перенесших массивные ВЖК, наблюдалось уже на 4–6 сутки жизни (табл. 2). Было документировано наличие сильной прямой корреляционной связи

между количеством белка в СМЖ и размерами ЗРБЖ (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,62$, $p=0,01$) и ПРБЖ ($r=0,68$, $p=0,001$).

Интегральная оценка состояния респираторной системы в первые сутки жизни соответствовала стадии декомпенсации системы (ИП= $2,6\pm 0,1$), с последующим восстановлением функциональной активности на четвертой неделе жизни. Течение КРДС чаще сопровождалось развитием легочной гипертензии (22%, $p<0,05$) и функционированием артериального протока (17,7%, $p=0,1$), что являлось, возможно, одними из причин ВЖК. Гипоксемия была более значимой у детей исследуемой группы после рождения и характеризовалась длительной (в течение двух недель жизни) персистенцией низких значений сатурации и парциального напряжения кислорода. Тяжесть дыхательной недостаточности у больных подтверждалась длительностью продленной ИВЛ: Ме(P25%-P75%)=11 (0–47) дней, и более частым применением курсурфа в лечении КРДС по сравнению с детьми других групп (58,8% против 19,9%, $p<0,05$). Анализируя состояние кислотно-основного баланса, отмечено развитие острого респираторного, частично компенсированного ацидоза после рождения, с компенсацией к седьмым суткам жизни.

Интегральная оценка состояния ССС соответствовала стадии субкомпенсации системы (ИП= $1,8\pm 0,1$), с восстановлением функциональной активности на третьей неделе жизни. Выявлены резкие ундуляции системного АД у детей: на первые сутки жизни в среднем АД составляло 53/28 мм рт. ст, на вторые сутки – 80/45 мм рт. ст. Вероятно, данный факт свидетельствует о развитии в это время ВЖК.

Интегральная оценка ЖКТ, мочевыводящей системы свидетельствовала о более тяжелом состоянии и позднем восстановлении функциональной активности по сравнению с детьми 3-й и 4-й группы.

Для детей были характерны дисметаболические нарушения: высокая концентрация мочевины, гипергликемия в первые трое суток жизни (табл. 2). Ундуляция концентрации сахара у 50% детей происходила от степени глубочайшей гипогликемии (0,02 ммоль/л) до тяжелой гипергли-

кемии (32 ммоль/л), что, возможно, было одним из факторов развития ВЖК. Концентрация калия и уровень АСТ были повышены в первые трое суток жизни, вероятно, за счет гибели клеток при развитии геморрагического поражения ЦНС.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить некоторые особенности развития массивных ВЖК, которые соответствуют патогенетическим закономерностям острой асфиксии новорожденных.

Последовательность восстановления функциональной активности органов и систем у детей 3-й и 4-й групп

Интегральная оценка состояния ЦНС детей 3-й и 4-й групп в первые сутки свидетельствовала о субкомпенсации системы. После восстановления сознания происходил процесс нервно-мышечного «созревания», который характеризовался соответствием мышечного тонуса и физиологических рефлексов ПКВ. На 3–4 неделе жизни отмечены первые проявления гидроцефального синдрома: увеличение окружности головы ($2,5 \pm 0,5$ см) и размеров межполушарной щели ($4 \pm 0,5$ мм).

Таблица 3. Значимые факторы неонатального периода у детей 3-й группы в сравнении с новорожденными 4-й группы

Показатели	3-я группа Me(P25%– P75%)	4-я группа Me(P25%– P75%)	Уровень значимос ти
Размеры ЗРБЖ на 14–21 сутки (данные НСГ), мм	13 (12–20)	12 (11–13)	$p < 0,05$
Размеры ПРБЖ на 14–21 сутки (данные НСГ), мм	3 (2–9)	1,5 (1–3)	$p < 0,05$
Длительность продленной ИВЛ, сут.	6 (0–54)	5 (0–17)	$p < 0,05$
Длительность терапии с помощью кислородной палатки, сут.	5,5 (2–135)	2 (2–9)	$p < 0,05$
Длительность ЧПП, сут.	18 (16–34)	16 (10–19)	$p < 0,05$
Концентрация мочевины в 0–3 сутки, ммоль/л	7,8 (4,7–10)	5,7 (4–9,4)	$p < 0,05$

По данным НСГ, у детей 3-й группы отмечено увеличение размеров передних и задних рогов боковых желудочков в более позднее время жиз-

ни (табл. 3). Вероятно, развитие умеренной вентрикуломегалии связано с наличием у новорожденных мелкоочаговых перивентрикулярных некрозов, не визуализируемых на НСГ и КТ головного мозга.

Интегральная оценка состояния респираторной системы в первые сутки жизни соответствовала стадии субкомпенсации системы (ИП=2,3±0,1), с последующим восстановлением функциональной активности на третьей и второй неделе жизни соответственно у детей 3-й и 4-й группы. КРДС диагностирован у 94% и 63% детей 3-й и 4-й группы и протекал без осложнений. Однако дыхательная недостаточность была тяжелее у детей 3-й группы, что доказывала длительность различных методов кислородотерапии. У больных после рождения отмечено развитие компенсированного метаболического ацидоза с последующей сменой на компенсированный алкалоз к концу второй недели жизни.

Интегральная оценка состояния ССС, ЖКТ, мочевыводящей и системы печени у детей 3-й группы не отличалась от новорожденных 1-й, а у больных 4-й группы восстановление функциональной активности отмечено в более ранний период времени.

Следовательно, несмотря на значимые отличия 1-й и 2-й групп от 3-й и 4-й, у последних отмечена общность восстановления: формирование гидроцефального синдрома, соответствия нервно-мышечной зрелости и физиологических рефлексов ПКВ. Однако дыхательная и энтеральная недостаточность были тяжелее у детей 3-й группы.

Исходы недоношенных детей и структура инвалидности

Благоприятный исход в возрасте 18–24 месяцев жизни отмечен у 66 (66,8%) детей. Инвалидность сформировалась у 27 (29,1%) детей. Смерть после выписки из стационара наступила у 4 (4,1%) младенцев (в результате прогрессирования неврологической дисфункции).

Доля инвалидов была больше во 2-й группе, что закономерно, если учесть различную тяжесть повреждений ЦНС ($p < 0,05$). В структуре инва-

лидности 2-й группы поровну представлены ДЦП и болезни глаз, реже дети становились инвалидами по причине окклюзионной гидроцефалии (табл. 4). Далее по частоте формирования инвалидности с детства – группа ПВЛ (но практически каждый третий в ней имел благоприятный неврологический исход). Выявлено, что кистозная форма ПВЛ у детей без формирования ДЦП отнесена к II степени поражения (de Vries L. S. et al., 1992) и диагностирована после первого месяца жизни. Следовательно, данная степень поражения ПВО в большинстве случаев не связана с формированием двигательных нарушений у недоношенных младенцев.

Таблица 4. Структура инвалидности недоношенных детей
исследуемых групп

Заболевания	1 группа (n=22)	2 группа (n=12)	3 группа (n=27)	4 группа (n=32)	Итого (n=93)
Спаستические формы ДЦП	8/36,4%	4/33,3%**	2/7,4%	2/6,3%	16/17,2%
Слепота или слабовидение	1/4,5%	4/33,3%***	2/7,4%	1/3,2%	8/8,6%
Окклюзионная гидроцефалия	-	2/16,6%***	-	-	2/2,2%
ВПС. ОАП	-	-	1/3,7%	-	1/1,1%
Всего	9/40,9%	10/83,2%**	5/18,5%	3/9,5%	27/29,1%

* Статистически значимые отличия 1 и 3–4 групп.

** Статистически значимые отличия 2 и 3–4 групп.

*** Статистически значимые отличия 2 и 1–3–4 групп.

Динамика синдромов восстановительного периода ППЦНС у недоношенных детей

Ведущим синдромом восстановительного периода ППЦНС у недоношенных детей был синдром двигательных нарушений (100%). В его структуре преобладали пирамидная недостаточность (88%) и миотонический синдром (30%) с благоприятным течением в виде постепенного регресса симптомов. Сохранение синдромов в возрасте 18 месяцев отмечено у 42% и 16% младенцев соответственно.

Синдром ВВД диагностирован у 85% детей, что обусловлено повышенной чувствительностью нейронов гипоталамуса к гипоксии, характер-

ной для недоношенных детей. Течение его регрессирующее с исходом в астеновегетативный синдром у каждого второго младенца.

Развитие гидроцефального синдрома отмечено чаще у детей 3-й и 4-й групп (88%), нежели у детей 1-й группы ($p=0,1$). Он имел прогрессирующее течение до 64-й недели ПКВ с последующим регрессом и исходом в синдром ликвородинамических нарушений у 15% младенцев. Высокая частота выявления анализируемого синдрома является, возможно, компенсаторной реакцией организма на перенесенную гипоксию и благоприятна в плане прогноза для развития ребенка (так, 88% детей с соответствием психомоторного развития ПКВ и 12% детей с задержкой ПМР имели гидроцефальный синдром; $p<0,05$).

Темповая задержка ПМР диагностирована у 28% детей, преимущественно в возрасте от 40 до 68 недели ПКВ. Сохранение синдрома после 18 месяцев жизни за счет запаздывания развития психических и когнитивных функций отмечено у 7% младенцев, что подтверждается данными других исследований (Бомбардинова Е. П., Яцык Г. В., 2001; Сахарова Е. С., 2003).

Синдром диссомнии и судорожный синдром отмечены в единичных случаях. Сочетание неврологических синдромов выявлено у младенцев всех исследуемых групп (3 ± 1), с увеличением в группах детей с тяжелыми структурными повреждениями ЦНС.

Здоровыми и соответствующими ПКВ при оценке неврологического статуса признаны 17% детей преимущественно 3-й и 4-й групп.

Инфекционные заболевания респираторной системы у недоношенных детей первых двух лет жизни

Заболевания верхних дыхательных путей имели 74% детей всех исследуемых групп. Количество часто болеющих (ЧБД, согласно критериям В. Ю. Альбицкого и А. А. Баранова, 1986) на первом году жизни – 31 (33%). Дети переносили первые заболевания после выписки из стационара (рис. 1).

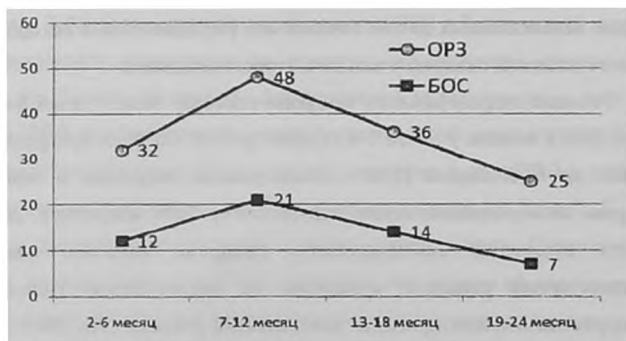


Рис. 1. Заболевания ОРЗ и БОС у недоношенных детей в первые два года жизни (в % по месяцам)

Анализ массы тела и срока гестации при рождении, инфекционных заболеваний матери в течение беременности, изменений структуры и размеров тимуса (по данным УЗИ в неонатальный период), ДНК- и РНК-емии к представителям TORCH-комплекса, применения и длительности продленной ИВЛ – не выявил отличий между ЧБД и детей с редкими ОРЗ. Практически каждый третий ребенок (29%), вне зависимости от исследуемой группы, был госпитализирован в стационар по поводу развития инфекционно-воспалительных или соматических заболеваний на первом году жизни.

Однако наличие БОС и пневмонии стало наиболее частой причиной для их госпитализации. Не выявлено взаимосвязи между БОС и массой тела при рождении, наличием инфекционных заболеваний у матерей во время беременности, ОАП и БЛД легкой и средне-тяжелой степени, применением и длительностью ИВЛ. Однако другие факторы были значимы для последующего развития БОС (табл. 5).

Таблица 5. Факторы, значимые для развития БОС у недоношенных детей на первом году жизни

Показателя	БОС (n=22)	Не БОС (n=66)	Уровень значимости
ПВЛ (по данным НСГ), %	55	13	p<0,05
БЛД тяжелой степени, %	10	0	p<0,05
Разница прибавки массы тела в 1–3 месяцы жизни в сравнении с данными В. И. Чистяковой (1979), %	Me(P25%–P75%) 40 (23–51)	Me(P25%–P75%) 30 (18–40)	p=0,07
Искусственное вскармливание, %	68	29	p=0,1
Диффузные изменения тимуса в неонатальном периоде (по данным УЗИ), %	100	16	p<0,05

Дисфункциональные состояния ССС у недоношенных детей первых двух лет жизни

Количество выявленной патологии сердечного ритма (по данным ЭКГ) у недоношенных детей в возрасте 18 месяцев жизни не отличалось от анализируемого показателя в неонатальном периоде. Наблюдалось сохранение частоты синусовой тахикардии и аритмии (табл. 6), подтверждая актуальность дисфункциональных состояний вегетативной нервной системы у недоношенных детей на втором году жизни.

Таблица 6. Динамика признаков морфо-функциональной незрелости у недоношенных детей в первые два года жизни, %

Признаки	Количество детей в возрасте 0–2 мес.	Количество детей в возрасте 1–2 лет
Синусовая тахикардия	51	50,5
Синусовая аритмия	14	17
Открытое овальное окно	34	0
Стеаторея	79	14
Нарушение переваривания углеводов	25	5
Писелктазия	28	3,2
Неонатальная желтуха	99	0
Затяжная желтуха	24	0
Глюкозурия	24	0

Заболевания и дисфункциональные состояния ЖКТ у недоношенных детей первых двух лет жизни

Дисфункциональные состояния ЖКТ отмечены у всех детей (100%). Только у 9,2% новорожденных при бактериальном посеве кала на микрофлору в возрасте 1–2 месяцев жизни не выявлено обильного роста условно-патогенных микроорганизмов. Анализируя динамику симптомов кишечной дисфункции, выявлено, что первые три месяца жизни большинство (70%) недоношенных детей имели проявления метеоризма, абдоминальной боли. Отмечено, что при длительности АБТ менее 14 суток указанные симптомы сохранялись около 50 дней, при увеличении времени применения АБТ – около трех месяцев жизни. На втором-третьем месяце жизни увеличивалось количество младенцев с кандидозом слизистой ротовой полости (77%). Течение его принимало затяжной (на многие месяцы жизни) и рецидивирующий характер, причем периоды обострения тесно связаны с эпизодами нейтропении в гемограмме. У девочек отмечена высокая частота кандидозных вульвитов (67%) и их сочетание с молочницей. На 3–5 месяце жизни увеличивалось число детей с аллергическими кожными проявлениями (34%) и запорами (58%). Последний синдром сохранялся у 18% младенцев на втором году жизни.

У большей части детей к 6–8 месяцам происходило созревание ферментов, ответственных за всасывание жиров и углеводов (табл. 5).

ОКИ перенесли 12,5% младенцев на первом году жизни. Клиническая картина не отличалась по сравнению с доношенными детьми и не зависела от заболеваний энтероколитом в неонатальном периоде, длительности АБТ, тяжести симптомов кишечной дисфункции.

Заболевания и дисфункциональные состояния мочевыводящей и системы печени у недоношенных детей первых двух лет жизни

ИМВП перенесли на первом году жизни 14% младенцев. Течение заболевания характеризовалось умеренным интоксикационным и мочевым

синдромом и потребовало проведения одного курса АБТ. Развитие ИМВП не зависело от наличия пиелэктазии в неонатальном периоде, обнаружения в моче геномов микоплазм, хламидий, уреоплазм и цитомегаловирусов. На втором году жизни выявлены кристаллурии у 22% младенцев – без клинических проявлений, однако с возможностью последующей реализации в виде дисметаболических нефропатий. У детей с симптомами затяжной желтухи отмечено развитие дисфункциональных расстройств билиарного тракта (в основном по гипотоническому типу), и нарушения всасывания жиров, сохранявшие свою актуальность у 15% детей после второго года жизни. Не выявлено взаимосвязи между перенесенной затяжной желтухой и темпами ПМР в течение первых двух лет жизни.

Физическое развитие, болезни недостаточного питания и анемии недоношенных детей первых двух лет жизни

Первые три месяца жизни у детей происходило значимое интенсивное увеличение массы тела, в отличие от табличных данных Чистяковой В. И. ($p < 0,05$, рис. 2).

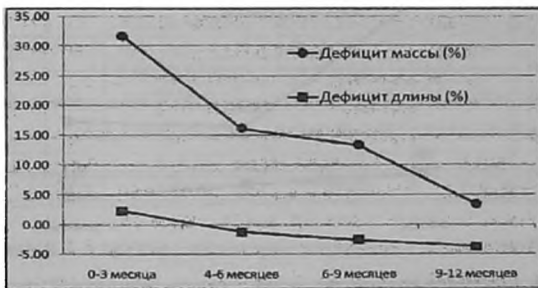


Рис. 2. Динамика разницы массы и длины тела недоношенных детей в сравнении с данными В. И. Чистяковой (1979), %

В возрасте 3–6 месяцев жизни темпы замедлялись, с сохранением в последующем естественной тенденции к уменьшению ежемесячных прибавок массы тела. Количество детей с гипотрофией (1–2 степени) увеличи-

валось с 3 до 15 процентов младенцев в течение года. Темпы увеличения длины тела младенцев на первом году жизни не отличались от табличных данных, приведенных В. И. Чистяковой (1979). Следовательно, современные технологии вскармливания значимо влияли на увеличение массы тела младенцев в первое полугодие жизни и не оказывали воздействия на темпы изменения длины тела.

Развитие рахита отмечено у 27% наблюдаемых детей (у большинства начало заболевания происходило на четвертой-пятой неделе жизни). Выявлены значимые факторы риска рахита: затяжная желтуха, ежемесячные прибавки массы тела свыше 25% от данных В. И. Чистяковой, естественное вскармливание, нарушение всасывания жиров ($p < 0,05$).

Недоношенные дети имели низкое количество гемоглобина после рождения: 151 ± 4 г/л с последующим снижением и низкими значениями в течение последующих двух лет жизни (112 ± 5 г/л). Динамика количества детей с развитием ЖДА 1 и 2 степени представлена на рис. 3.

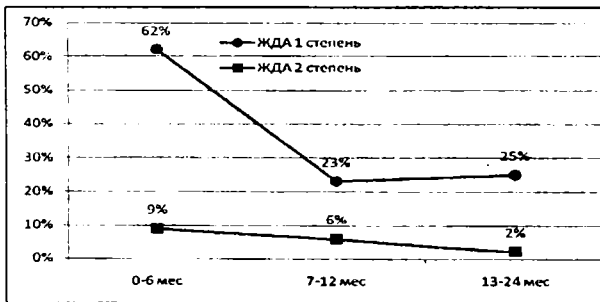


Рис. 3. Динамика количества детей с железодефицитной анемией в первые два года жизни, %

Волнообразное течение анемии отмечено у 21% детей, что связано с отменой препаратов железа при однократном получении нормальных цифр количества гемоглобина в гемограмме и затяжной желтухой ($p < 0,05$).

**Показатели иммунологического профиля в 0–5 суток жизни
у детей с различными структурными повреждениями ЦНС**

У детей с формированием ПВЛ (табл. 7) выявлена более высокая концентрация IgA и IgE после рождения, что возможно связано с активацией собственного синтеза, либо с высокой трансплацентарной передачей указанного класса иммуноглобулинов от матери через нарушенный маточно-плацентарный барьер ($p < 0,05$ и $p = 0,1$) и высокие абсолютные количества CD16+, CD56+, CD95+ лимфоцитов ($p < 0,05$).

**Таблица 7. Значимые показатели иммунологического профиля
недоношенных детей исследуемых групп в 0–5 суток жизни**

Показатели	Ед. изм.	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=17)	Группа 3 (n=42)	P	
		Mc(P25%–P75%)				
Лейкоциты		5,5 (4,55–8,4)	5,4 (3,65–6,05)	7,8 (6,2–8,75)	0,08	
Нейтрофилы		2,44 (2,16–3,41)	2,24 (1,94–2,65)	3,70 (1,84–8,29)	0,04	
Лимфоциты		2,33 (1,89–3,15)	1,57 (1,19–2,6)	3,3 (2,56–5,1)	0,01	
CD3+ лимф.		1,66 (1,46–2,32)	1,35 (0,77–1,93)	2,11 (1,53–2,97)	0,02	
CD16+ лимф.		0,37 (0,1–0,51)	0,12 (0,06–0,13)	0,17 (0,12–0,31)	0,03	
CD4+ лимф.	$10^9/л$	1,1 (0,82–1,32)	0,93 (0,42–1,03)	1,22 (0,95–1,95)	0,02	
CD8+ лимф.		0,51 (0,44–0,66)	0,38 (0,28–0,49)	0,66 (0,51–0,83)	0,01	
CD25+ лимф.		0,08 (0,05–0,17)	0,04 (0,03–0,06)	0,11 (0,09–0,25)	0,02	
CD56+ лимф.		0,165 (0,07–0,22)	0,09 (0,05–0,15)	0,09 (0,07–0,19)	0,1	
CD95+ лимф.		0,1 (0,06–0,13)	0,04 (0,03–0,05)	0,05 (0,03–0,07)	0,04	
Нестимул. нейтрофилы		1,19 (0,55–2,06)	0,61 (0,39–1,71)	2,15 (0,94–4,39)	0,1	
IgA		г/л	0 (0–2)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,02
IgE		мЕ/л	5 (2–8)	1 (0–4)	1 (0–5)	0,1

Для детей 2-й группы характерна тенденция к абсолютной лейкопении и низкое абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов, не физиологическое для новорожденных первых дней жизни ($p < 0,05$). Одновременно отмечено снижение популяций и некоторых субпопуляций лимфоцитов ($p < 0,05$) и тенденция к низкому количеству фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного фагоцитоза ($p = 0,1$). Следовательно, для недоношенных 1-й группы характерна высокая цитотоксическая актив-

ность лимфоцитов и Fas-индуцированного апоптоза, а выявленные изменения у новорожденных 2-й группы (лейкопения, нейтропения, лимфопения) свидетельствуют о выраженном иммунопарезе, вероятно вследствие развития массивных ВЖК.

Показатели иммунологического профиля детей 3-й группы были наиболее физиологическими и характеризовали морфо-функциональную незрелость адаптационно-компенсаторных реакций иммунной системы недоношенных (не имея значимых отличий от детей 4-й группы, за исключением более низкой концентрации IgG).

Показатели иммунологического профиля детей в 0–10 суток жизни в зависимости от заболевания и степени ретинопатии недоношенных

Дети с прогрессированием РН до рубцовых степеней имели после рождения низкое количество сегментоядерных нейтрофилов (табл. 8).

Таблица 8. Значимые показатели иммунологического профиля недоношенных детей в 0–10 суток жизни в зависимости от заболевания и степени РН

Показатель	Ед. изм.	Здоровые дети (n=31)	Дети с РН 1–2 ст. (n=36)	Дети с РН 4–5 ст. (n=12)	P
Me(P25%–P75%)					
П/ядер. нейтрофилы	10 ⁹ /л	0,3 (0,2–0,5)	0,4 (0,2–0,9)	0,6 (0,3–0,9)	0,02
С/ядер. нейтрофилы		2,4 (1,8–5,2)	3,5 (2,4–7,8)	3 (1,6–4)	0,01
Лимфоциты		2,6 (2–3,7)	3,5 (2,8–5,3)	4,4 (2,6–5,7)	0,04
CD3+ лимфоциты		1,6 (1,4–2,1)	2,4 (1,7–3,7)	2,6 (1,6–4,5)	0,03
CD4+ лимфоциты		1 (0,9–1,4)	1,5 (1,1–2,6)	1,8 (1–2,7)	0,01
CD8+ лимфоциты		0,6 (0,5–0,7)	0,7 (0,5–1)	0,8 (0,4–1,1)	0,06
CD95+ лимфоциты		0,1 (0–0,2)	0,1 (0,1–0,2)	0,2 (0,1–0,4)	0,07
IgM		г/л	0 (0–0,3)	0,2 (0–0,4)	0,2 (0,2–0,4)

Одновременно отмечено увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, CD8+, CD95+, CD3+ и CD4+лимфоцитов и концентрации IgM (p<0,05). Выявленные изменения позволяют предположить развитие острого инфекционного процесса во время беременности у

матерей, который привел как к преждевременным родам, так и к прогрессированию ретинопатии недоношенных.

Динамика показателей иммунологического профиля у недоношенных детей первых двух лет жизни

Для недоношенных детей характерно низкое количество тромбоцитов после рождения ($160 \pm 10 \cdot 10^9/\text{л}$), с нормализацией на второй неделе жизни.

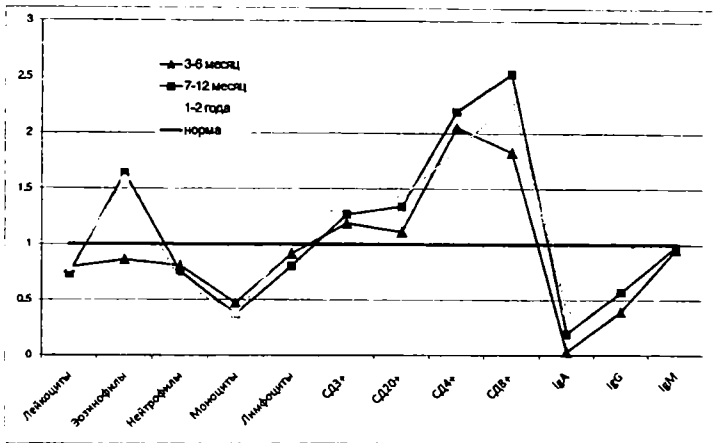


Рис. 4. Иммунологические параметры недоношенных детей относительно здоровых доношенных детей в различные периоды жизни (средние значения)

Количество лейкоцитов было низким в течение всех анализируемых периодов жизни, возможно, являясь проявлением незрелости лимфоидной ткани (рис. 4). Количество эозинофилов, низкое до шести месяцев жизни у недоношенных детей по сравнению с доношенными, в последующем увеличивалось ($p < 0,05$). Отмечено низкое количество сегментоядерных нейтрофилов, у ряда детей до степени нейтропении. Повышение происходило только на втором году жизни, при сохранении отставания от аналогичного показателя у доношенных детей ($p < 0,05$). Количество моноцитов также

снижено в течение первых двух лет жизни, тенденции к повышению не было. Отмечено повышенное количество субпопуляций лимфоидных клеток, вероятно, как компенсаторная реакция иммунной системы недоношенных младенцев ($p < 0,05$).

Анализ концентрации иммуноглобулинов выявил практически полное отсутствие IgA у детей в течение всего первого года жизни и начало его синтеза только на втором году жизни ($p < 0,05$). Синтез собственных IgG у недоношенных детей начинался на два-три месяца позднее по сравнению с доношенными и характеризовался постоянным повышением концентрации ($p < 0,05$). Концентрация IgM после рождения не отличалась от параметров доношенных детей, а на втором году жизни даже преобладала над ними. Отмечено постоянное повышение концентрации IgE с момента рождения и до конца второго года жизни у недоношенных детей.

Абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного ($Me(P25\%-P75\%) = 0,98 (0,55-2,5) \cdot 10^9/л$) и стимулированного фагоцитоза ($Me(P25\%-P75\%) = 1,69 (1,1-3,7) \cdot 10^9/л$), стимулированное и нестимулированное фагоцитарное число ($Me(P25\%-P75\%) = 8,2 (7,2-8,8)$ и $Me(P25\%-P75\%) = 7,5 (6-8,7)$ соответственно) практически не изменялись в течение первых двух лет жизни, свидетельствуя о низкой способности фагоцитов поглощать клетки.

Результаты динамического исследования сывороточной концентрации ИЛ-4, ИЛ-8 и гамма-ИФ оказались неинформативными как для определения тяжести структурных повреждений ЦНС и развития РН 4-5 степени, так и исходов и прогноза у недоношенных детей.

Клинико-иммунологическая характеристика ЧБД и БОС у недоношенных детей в первые два года жизни

Исходное состояние параметров естественной защиты у ЧБД в первый месяц жизни не имело отличий от детей с развитием редких ОРЗ на первом году жизни. Кроме того (табл. 9), абсолютное количество лейкоци-

тов и CD16+ лимфоцитов в возрасте двух месяцев жизни у ЧБД было выше ($p < 0,05$). Тем не менее, при встрече с окружающей средой этого оказалась недостаточно. В возрасте, когда у большинства детей отмечены первые ОРЗ, происходило снижение абсолютного количества лейкоцитов (низкие значения сохранялись в течение всего первого года) и CD8+, CD56+ лимфоцитов ($p < 0,05$). Отмечена попытка к компенсации неэффективного иммунного ответа: увеличение фагоцитарного числа в тестах спонтанного фагоцитоза у ЧБД ($p < 0,05$).

Таблица 9. Значимые показатели иммунного профиля детей в зависимости от частоты перенесенных ОРЗ на первом году жизни

Период/группа	Не ЧБД (n=36)	ЧБД (n=31)	P
	Me(P25%-P75%)		
Возраст 2 месяца			
Лейкоциты ($10^9/л$)	7,325 (5,35-9,1)	7,7 (6,2-8,9)	0,03
CD16+ лимфоциты ($10^9/л$)	0,335 (0,12-0,49)	0,62 (0,4-0,87)	0,02
CD8+ лимфоциты ($10^9/л$)	1,055 (0,775-1,365)	0,94 (0,79-1,33)	0,01
3-6 месяцев			
Лейкоциты ($10^9/л$)	8,95 (7,2-10)	7,15 (5,5-7,4)	0,04
CD8+ лимфоциты ($10^9/л$)	1,435 (1,31-1,82)	0,915 (0,71-1,43)	0,01
CD56+ лимфоциты ($10^9/л$)	0,44 (0,32-0,63)	0,14 (0,09-0,24)	0,02
IgE (мЕ/л)	5 (3-16)	16 (8-17)	0,06
Нестимул. фагоцитар. число	7,5 (6-8,1)	8,3 (7,6-8,5)	0,03
7-12 месяцев			
Лейкоциты ($10^9/л$)	7,7 (5,35-9,9)	6,35 (5,3-9,725)	0,07
CD8+ лимфоциты ($10^9/л$)	1,45 (1,08-1,7)	0,725 (0,64-1,455)	0,05
CD56+ лимфоциты ($10^9/л$)	0,18 (0,11-0,55)	0,325 (0,18-0,57)	0,05
13-24 месяца			
Лейкоциты ($10^9/л$)	6 (5-8)	8,5 (8-10)	0,01
CD3+ лимфоциты ($10^9/л$)	3,1 (3,01-3,82)	3,9 (3,1-4,61)	0,1
CD8+ лимфоциты ($10^9/л$)	1,02 (0,7-1,55)	1,4 (1,02-1,51)	0,02

На втором году жизни происходила активация адаптационно-компенсаторных реакций иммунной системы: увеличивалось количество лейкоцитов, Т-клеток и CD8+ лимфоцитов ($p < 0,05$). Изменения иммунологических параметров у детей с БОС прежде всего свидетельствовали о снижении активности факторов естественной защиты в течение всего первого года жизни.

Определены особенности вирусных инфекций у недоношенных детей: нодострое начало, стертость клинических проявлений, отсутствие в большинстве случаев фебрильной температуры и явлений нейротоксикоза, частос, уже на первые-вторые сутки заболевания, развитие БОС (у 25% заболевших ОРЗ детей), присоединение симптомов молочницы. При этом повторные эпизоды БОС отмечены у каждого второго ребенка, имевшего в анамнезе данное осложнение.

**Влияние применения пентаглобина в неонатальном периоде
на изменения иммунологических параметров недоношенных детей
первого года жизни**

В зависимости от применения пентаглобина выделены две группы: I – дети, получившие стандартный курс (трехкратное введение); II – новорожденные, в лечении которых не использовали пентаглобин.

Таблица 10. Значимые показатели иммунологического профиля детей в зависимости от применения пентаглобина в неонатальном периоде

Период/группа	Группа I (n=29)	Группа II (n=66)	P
Me(P25%–P75%)			
2 месяца			
IgG (г/л)	3,8 (2,4–4,9)	2,7 (1,6–3,8)	0,02
3–6 месяцев			
Нейтрофилы ($10^9/л$)	2,5 (0,59–3,7)	1,34 (0,8–2,24)	0,04
Моноциты ($10^9/л$)	0,63 (0,43–0,76)	0,27 (0,18–0,47)	0,01
IgE (мЕ/л)	8 (4–19)	4 (2–6)	0,03
IgG (г/л)	1,95 (0,8–3,3)	3,5 (2,05–5,1)	0,04

После применения пентаглобина, в возрасте 3–6 месяцев жизни у детей группы I отмечено более высокое абсолютное количество нейтрофилов и моноцитов (табл. 10), что может свидетельствовать об активационном влиянии пентаглобина на клетки, обеспечивающие врожденный иммунитет ($p < 0,05$). Концентрация IgG у младенцев группы I в двухмесячном возрасте больше, возможно, как результат циркуляции пентаглобина в системном кровотоке ($p < 0,05$). Но в 3–6 месяцев жизни, после элиминации

введенных с препаратом IgG, у этих детей выявлена более низкая концентрация анализируемого класса иммуноглобулинов ($p < 0,05$). Вероятно, отмеченные изменения связаны с более ранним и активным синтезом собственных иммуноглобулинов у детей группы II. В последующие анализируемые периоды жизни значимых отличий у детей сравниваемых групп не выявлено.

Определение нейронспецифических белков у недоношенных детей

Определение НСБ выявило повышение уровня оптической плотности НСЕ в сыворотке крови у новорожденных первой и концентрации ОБМ в СМЖ у больных второй группы ($p < 0,5$, рис. 5).

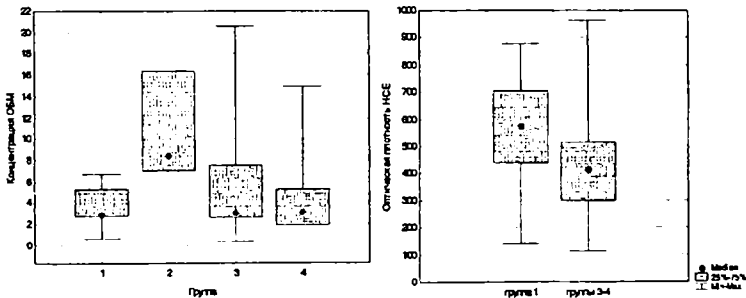


Рис. 5. Концентрация ОБМ (нг/мл) в СМЖ и уровень оптической плотности НСЕ в сыворотке крови детей исследуемых групп в возрасте 0–10 суток жизни

Не выявлено взаимосвязи уровня НСБ во все анализируемые периоды жизни и оценки по шкале Апгар на 1, 5, 20 минутах жизни, формирования ДЦП, слепоты и слабовидения.

Модель прогнозирования формирования ПВЛ

Для решения задачи прогнозирования ПВЛ использовались постоянные (20) и динамические, то есть исследуемые по периодам болезни, критерии (29).

Для выработки критериев прогноза ПВЛ применялась вероятностная модель диагностики, основанная на теореме Байеса. Для получения наиболее простого вида решающего правила при малом объеме выборки использовалось предположение о независимости признаков. Для каждого признака вычислялись диагностические коэффициенты, диагностика проводилась методом последовательного анализа Вальда (Гублер Е. В., 1973). Все исследуемые признаки ранжировались по убыванию информативности, которая вычислялась по информационной мере Кульбака (табл. 11). Для дифференциальной диагностики ПВЛ и ПВИ из 49 было отобрано восемь наиболее информативных признаков. Диагностика производится на основе суммы ДК и решение принимается при достижении суммой верхнего порога (ВП) для ПВЛ или нижнего порога (НП) для ПВИ. Значения ВП и НП определяются уровнем допустимой вероятности диагностических ошибок.

Таблица 11. Модель прогнозирования ПВЛ в первые 10 суток жизни

Ранг	Информативность	Признак	Знач.=да ДК	Знач.=нет ДК
1	2,24	Безводный период > 10 часов	0,48	-0,44
2	1,72	Концентрация IgA > 0,1 г/л (0–10 сутки)	0,88	-0,18
3	1,22	ИВЛ продленная > 10 суток	0,57	-0,20
4	0,96	Концентрация К > 5,5 ммоль/л (0–5 сутки)	0,57	-0,15
5	0,80	Моноциты (ОАК) > 20% (0–5 сутки)	0,62	-0,12
6	0,73	Усредненная сатурация кислорода (кап. кровь) < 75% (0–3 сутки)	0,36	-0,18
7	0,49	Концентрация IgM > 0,4 г/л (0–10 сутки)	0,41	-0,11
8	0,44	Масса < 1770 г	0,41	-0,09

Ошибка при пропуске ПВЛ считалась наиболее опасной и ее вероятность принималась равной 5% (чувствительность метода прогноза – 95%). Ошибка гипердиагностики (диагноз ПВИ) считалась менее опасной и ее вероятность принималась равной 20% (специфичность метода прогноза – 80%). Полученные значения порогов: ВП=0,68 и НП=-1,20. Априорная ве-

роятность появления ПВЛ для данной популяции равна 31,8%, а ПВИ – 68,2%. Отношения априорных вероятностей для ПВЛ и ПВИ учитываются при построении прогноза. Прогноз возможного развития ПВЛ строится по следующему правилу:

1. К поправке, учитывающей отношение априорных вероятностей и равной $-0,33$, последовательно (в порядке убывания информативности) добавляются значения ДК, соответствующие градации признака, обнаруженной у пациента. Если значение параметра неизвестно, то он в прогноз не включается.

2. Если сумма ДК в порядке убывания информативности на определенном шаге анализа превышает ВП, то принимается решение об отнесении пациента к группе ПВЛ.

3. Если сумма ДК в порядке убывания информативности на определенном шаге анализа становится меньше НП, то принимается решение об отнесении пациента к группе ПВИ.

4. Если сумма ДК остается в интервале между НП и ВП, то суммирование ДК продолжается до тех пор, пока либо не будет достигнут один из порогов, либо не исчерпается список информативных признаков. В последнем случае прогноз не определен, так как имеющейся информации недостаточно для принятия решения с заданным уровнем надежности.

Модель прогнозирования спастических форм ДЦП

Для решения задачи раннего прогнозирования формирования спастических форм ДЦП использовались как постоянные (21), так и динамические (25) критерии.

Таблица 12. Модель прогнозирования спастических форм ДЦП

Ранг	Информативность	Признак	Знач.=да ДК	Знач.=нет ДК
1	1,92	Гестационный возраст < 30 недель	0,22	-0,84
2	1,90	Размеры ЗРБЖ > 13 мм в период 0–14 суток	0,51	-0,35

3	1,73	Безводный период > 60 часов	0,72	-0,22
4	1,67	Длительность продленной ИВЛ > 10 суток	0,63	-0,25
5	1,62	ВЖК III–IV степени	0,71	-0,21
6	1,27	Длительность ЧПП > 18 суток	0,34	-0,34
7	1,26	ПВЛ (по данным НСГ)	0,58	-0,20
8	1,26	Отек мозга (по данным НСГ)	0,58	-0,20

Поправка на отношение априорных вероятностей составляет -0,34.

Чувствительность метода прогноза – 95%, специфичность – 80%. Прогностическая модель ДЦП основана на вероятностной модели диагностики (по теореме Байеса), аналогично построению модели ПВЛ. Из 46 были отобраны восемь наиболее информативных критериев (табл. 12). Выявлено, что неинформативно для прогноза ДЦП: 1) применение различных видов кислородотерапии; 2) применение и длительность курсов нирацетама, пантогама и церебролизина в возрасте 2–6 недель жизни.

Прогнозирование вероятности формирования окклюзионной гидроцефалии у детей с развитием массивных ВЖК

Квартильный анализ показал, что количество белка в СМЖ у детей с окклюзионной постгеморрагической гидроцефалией значительно выше, чем в группе детей с ВЖК III–IV степени (но без формирования окклюзии), и эти различия статистически значимы ($p=0,000$ по непараметрическому критерию Краскала-Уоллеса). При пороговом значении содержания белка в СМЖ не менее 3,0 г/л, соотношение шансов появления и отсутствия окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии равно 12,4 к 1,0: соответственно, вероятности 88,9% ($n=8$) и 7,1% ($n=1$). При пороговом значении содержания белка в СМЖ не менее 3,5 г/л вероятность окклюзионной гидроцефалии равна 100%.

Факторы риска прогрессирования ретинопатии недоношенных

Анализ течения беременности и родов (22 характеристики), лабораторно-инструментальных показателей (42) не выявил значимых отличий у детей с обратимыми и необратимыми стадиями и не заболевших детей.

Однако у недоношенных детей с последующим развитием РН 4–5 степени выявлена более тяжелая гипоксемия, накопление анионов бикарбонатов, дисметаболические нарушения в неонатальном периоде (табл. 13). Применение и длительность различных методов оксигенотерапии, применение и частота курсов (трансфузия эритроцитарной массы, введение курсурфа, допмина, витамина Е) не отличались у детей с различными степенями РН и здоровыми детьми.

Таблица 13. Факторы неонатального периода, значимые для развития ретинопатии недоношенных 4–5 степени

Показатели	РН 4–5 ст. (n=12)	РН 1–2 ст. (n=36)	P
	Me(P25%–P75%)		
PO ₂ (кап. кровь) на 0–3 сутки жизни, мм рт. ст.	35 (30–42)	48 (35–55)	0,00
SaO ₂ (кап. кровь) на 0–3 сутки жизни, %	70 (58–82)	80 (72–88)	0,01
Концентрация HCO ₃ ⁻ (кап. кровь) на 0–14 сутки жизни, ммоль/л	24 (21–26)	21 (18–23)	0,00
Концентрация сахара на 0–3 сутки жизни, ммоль/л	11 (5–15)	6 (4–9)	0,10
Количество общего билирубина на 4–6 сутки жизни, мкмоль/л	150 (125–220)	140 (90–190)	0,09
Концентрация мочевины на 7–14 сутки жизни, ммоль/л	4 (2–9)	3 (2–4)	0,01
ВЖК III–IV степени (по данным НСГ), %	41,7	5,5	0,05

Временный медико-организационный стандарт динамического наблюдения недоношенных детей в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений

Комплексная система оценки здоровья и разработанные модели прогнозирования исходов являются методологической основой динамического наблюдения недоношенных детей в течение первых двух лет жизни. Разработанный медико-организационный стандарт включает нозологические формы заболеваний и дисфункциональных состояний, частоту встречаемости их у недоношенных детей, методы диагностики, лечения и профилактики, порядок и сроки консультативных приемов младенцев специалистами. Определены принципы диспансерного наблюдения недоношенных детей: «здоровый ребенок – здоровая семья» (подразумевает рациональное

вскармливание, уход и заботы с ребенком); приоритетность и этапность (учитывая наличие дисфункциональных состояний всех органов и систем – выделение ведущей проблемы и поэтапное решение); использование препаратов и методов с очевидным (оцениваемым) эффектом, основанным на принципах доказательной медицины; знание и учет функциональных особенностей органов и систем недоношенных детей при назначении терапии; «от простого – к сложному» (большинство проблем возможно решить диетотерапией, различными видами массажа и кинезитерапии); медикаментозная монотерапия; консилиум с решающим словом педиатра. Ниже приведены некоторые алгоритмы, входящие в структуру стандарта (рис. 6 и 7).

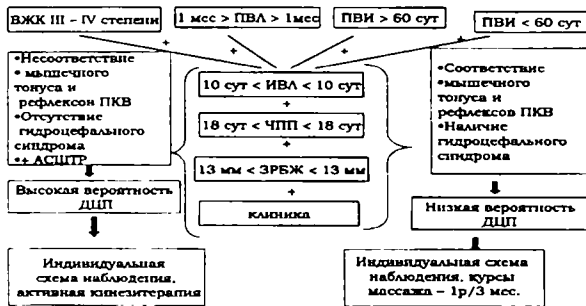


Рис. 6. Алгоритм действий врача-невролога при первичном посещении недоношенного ребенка

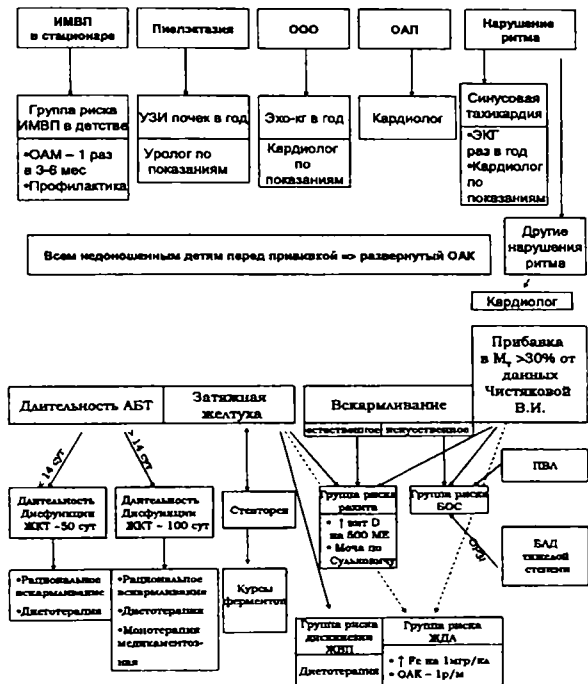


Рис. 7. Алгоритм действий врача-педиатра при первичном посещении недоношенного ребенка

ВЫВОДЫ

1. Функциональная активность органов и систем недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности, определяется тяжестью структурных повреждений ЦНС и имеет четкую последовательность восстановления: отклонения параметров мочевыводящей системы регрессируют на 3–6 сутки, сердечно-сосудистой – на 3–16 сутки, респираторной – на 12–28 сутки, пищеварительной и ЦНС – на 3–6 неделе жизни.

2. Иммунопатологические изменения при формировании ПВЛ связаны с перераспределением иммунокомпетентных клеток, усилением цитотоксической активности лимфоцитов, Fas-индуцированного апоптоза, а при массивных ВЖК – со снижением показателей клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета недоношенного ребенка. Дети, перенесшие ПВИ, имели отклонения параметров, характерные для морфофункциональной незрелости адаптационно-компенсаторных реакций иммунной системы.

3. Уровень нейронспецифической енолазы сыворотки крови и оптическая плотность основного белка миелина спинно-мозговой жидкости являются дифференциально-диагностическими признаками структурных повреждений ЦНС, однако не могут служить прогностическими критериями формирования спастических форм ДЦП, слепоты и слабовидения у недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности.

4. Дети, перенесшие критические состояния периода новорожденности, имели благоприятный исход в 66,8% случаев. Инвалидность оформлена у 29,1%, смерть после выписки из стационара наступила у 4,1% младенцев. В структуре инвалидности доля ДЦП составляет 59,3%, слепоты и слабовидения – 29,6%, окклюзионной гидроцефалии – 7,4%.

5. Наличие дисфункциональных состояний органов и систем закономерно для недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности. В течение первых двух лет жизни указанные состояния регрессировали до минимальных проявлений у 55% детей, полностью купировались у 31% и только в 14% случаев сохраняли свою актуальность после второго года жизни.

6. Общей закономерностью адаптационно-компенсаторных реакций иммунной системы недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности, являются: Т-лимфоцитоз, гипо- и дисиммуноглобулинемия, низкие значения нейтрофильного фагоцитоза. Снижение частоты заболеваний и регресс большинства дисфункциональных состояний происходит в течение второго года жизни на фоне активации факторов врожденного и приобретенного иммунитета.

7. Информативными признаками, позволяющими прогнозировать ПВЛ с чувствительностью 95% и специфичностью 80% на 10 сутки жизни, являются: длительность безводного периода и продленной ИВЛ, концентрация калия, иммуноглобулинов А и М, сатурация кислорода, количество моноцитов и масса тела при рождении.

8. Информативными признаками, позволяющими прогнозировать формирование ДЦП с чувствительностью 95% и специфичностью 80% на 21 сутки жизни, являются: длительность безводного периода, продленной ИВЛ и частичного парентерального питания, срок гестации при рождении, размеры задних рогов боковых желудочков, наличие отека мозга, массивных ВЖК и ПВЛ.

9. Недоношенные дети, перенесшие критические состояния периода новорожденности, подлежат динамическому диспансерному наблюдению согласно разработанным алгоритмам и выделенным группам риска по ДЦП, железодефицитной анемии, рахиту, БОС, ЧБД и ретинопатии недоношенных 4–5 степени в течение двух лет жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Прогнозировать формирование ПВЛ на 10 сутки жизни с чувствительностью и специфичностью (95% и 80%) возможно при моноцитозе, гипоксемии, гиперкалиемии, гипериммуноглобулинемии А и М, длительной продленной ИВЛ (более 10 суток), безводном периоде более 10 часов, массе тела менее 1770 гр. при рождении.
2. Прогнозировать формирование ДЦП на 21 сутки жизни с чувствительностью и специфичностью (95% и 80%) возможно при сроке гестации менее 30 недель, длительной продленной ИВЛ (более 10 суток) частичного парентерального питания (более 18 суток), безводном периоде (более 60 часов), размерах ЗРБЖ (более 13 мм), наличии отека мозга, массивных ВЖК и ПВЛ.
3. В комплексной диагностике ПВЛ могут быть использованы клинико-нейросонографические признаки: несоответствие формирования мышечного тонуса и физиологических рефлексов ПКВ, отсутствие гидроцефального синдрома, увеличение размеров задних и передних рогов боковых желудочков на 4–6 сутки жизни.
4. При оптической плотности НСЕ=590±110 мкг/л в сыворотке крови недоношенных детей в первые 10 суток жизни следует диагностировать ПВЛ.
5. Динамическое наблюдение за недоношенными детьми в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений должно быть основано на принципах коллегиальности, приоритетности и этапности решения проблем, медикаментозной терапии на основе принципов доказательной медицины.
6. Группу риска по ретинопатии недоношенных 4–5 степени составляют: дети с массивными ВЖК, при наличии тяжелой гипоксемии в сочетании с гипергликемией и гипербилирубинемией, повышенной концентрации мочевины и IgM.

7. Группу риска по формированию ЧБД составляют: дети, имеющие низкие количества лейкоцитов, CD8+ и CD56+ лимфоцитов и высокую концентрацию IgE в возрасте 3–6 месяцев жизни.
8. Группу риска по развитию БОС на первом году жизни составляют: дети на искусственном вскармливании, имеющие ежемесячные прибавки массы тела более 30% от данных Чистяковой В. И., БЛД тяжелой степени, диффузные изменения тимуса (по данным УЗИ), низкие значения параметров естественного иммунитета.
9. Группу риска по ЖДА и рахиту составляют: дети с затяжной желтухой, на естественном вскармливании, с высокими ежемесячными прибавками массы тела, стеаторей.
10. Недоношенные дети, перенесшие критические состояния периода новорожденности имеют в течение двух лет жизни отклонения иммунологических параметров в виде лейкопении, моноцит- и нейтропении, гипо- и дисиммуноглобулинемии, что требует динамического наблюдения иммунолога и разработки индивидуальной программы вакцинопрофилактики.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Сидоренко Е. И. Показатели коагуляционного гемостаза у детей с ретинопатией недоношенных [Текст] / Е. И. Сидоренко, Л. М. Балашова, Е. В. Аронскинд // Проллиферативный синдром в офтальмологии : тез. междунар. науч.-практ. конф. Москва, 29–30 ноября 2002 г. – М., 2002. – С. 32.
2. Аронскинд Е. В. Оптимизация клинико-лабораторных критериев диагностики полиорганной недостаточности новорожденных детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 : защищена 13.11.00 : утв. 01.06.01 / Е. В. Аронскинд. – Екатеринбург, 2000. – 25 с.
3. Вершинина Г. А. Методологический подход к диагностическим и прогностическим критериям при соматической, инфекционной и акушерской патологии [Текст] / Г. А. Вершинина, Н. Н. Кузнецов, Е. В. Аронскинд // Иммунология Урала. – 2001. – № 1. – С. 64.
4. Аронскинд Е. В. Катамнестическое изучение некоторых показателей здоровья детей, перенесших критические состояния в периоде новорожденности [Текст] / Е. В. Аронскинд, Л. А. Уфимцева // Интенсивная терапия в неонатологии. – Екатеринбург, 2002. – С. 24–27.
5. Аронскинд Е. В. Состояние здоровья детей после перенесенных внутрижелудочковых кровоизлияний в период новорожденности [Текст] / Е. В. Аронскинд, Л. А. Уфимцева, Э. Ш. Сагутдинова // Актуальные вопросы педиатрии и хирургии детского возраста, анестезиологии и реаниматологии : сб. матер. итоговой науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 2002. – С. 12–19.
6. Временные стандарты лекарственной помощи в неонатальных отделениях [Текст] / Р. Т. Бабина, Н. Н. Кузнецов, Ф. Г. Мухаметшин, Е. В. Аронскинд. – Екатеринбург : Изд-во Министерство здравоохранения Свердловской области, 2002. – 76 с.
7. Аронскинд Е. В. Катамнестическое изучение состояния здоровья детей, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния [Текст] / Е. В. Аронскинд, Л. А. Уфимцева, Э. Ш. Сагутдинова // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2003. – № 1. – С. 28–32.
8. Аронскинд Е. В. Катамнестическое изучение структуры инвалидности детей, перенесших критические состояния в периоде новорожденности [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, Э. Ш. Сагутдинова // Вопросы современной педиатрии : матер. VIII конгресса педиатров России. – М., 2003. – Т. 2. – С. 15.
9. Аронскинд Е. В. Структурные аспекты полиорганной недостаточности [Текст] / Е. В. Аронскинд, Н. Н. Кузнецов, О. П. Ковтун // Интенсивная терапия в неонатологии. – 2003. – № 2. – С. 2–3.
10. Аронскинд Е. В. Неврологическая заболеваемость детей раннего возраста, перенесших критические состояния периода новорожденности [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, Э. Ш. Сагутдинова // Матер. Приволжской окружной науч.-практ. конференции. Пермь, 22–23 октября 2003 г. – Пермь, 2003. – С. 48–50.
11. Громада Н. Е. Роль цитокинов в системном патомунологическом процессе при перинатальном повреждении центральной нервной системы гипоксического генеза у новорожденных [Текст] / Н. Е. Громада, О. П. Ковтун, Е. В. Аронскинд // Медлайн экспресс. – 2003. – № 11. – С. 20–22.
12. Громада Н. Е. Особенности адаптационных иммунологических возможностей у новорожденных детей с перинатальным повреждением ЦНС [Текст] / Н. Е. Громада, О. П. Ковтун, Е. В. Аронскинд // Адаптационно-компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей : сб. науч. ст. – Екатеринбург, 2003. – С. 100–103.
13. Аронскинд Е. В. Особенности здоровья недоношенных детей, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния в неонатальном периоде [Текст] / Е. В. Аронскинд.

- О. П. Ковтун, Э. Ш. Сагутдинова // Перинатальная неврология : матер. респуб. науч.-практ. конф., посв. 70-лет. А. Ю. Ратнера. – Казань, 2004. – С. 43–47.
14. Здоровье детей, перенесших критические состояния в периоде новорожденности [Текст] / Е. В. Аронскинд, Л. А. Уфимцева, Э. Г. Курова, Э. Ш. Сагутдинова // Педиатрия им. Сперанского. – 2004. – № 1. – С. 39–42.
15. Аронскинд Е. В. Нервно-психическое развитие детей, перенесших натальную травму шейного отдела позвоночника [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, Э. Ш. Сагутдинова // Интенсивная терапия в неонатологии. – Екатеринбург, 2004. – С. 12–14.
16. Особенности иммунитета недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности [Текст] / Е. В. Аронскинд, И. А. Тузанкина, Н. Е. Громада, Е. В. Власова // Объединенный иммунологический форум : тез. докл. Екатеринбург, 31 мая–4 июня 2004 г. – Екатеринбург, 2004. – С. 311.
17. Аронскинд Е. В. Факторы риска прогрессирования ретинопатии недоношенных детей [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун // Актуальные вопросы детской офтальмологии и ретинопатии недоношенных. – Екатеринбург, 2004. – С. 56–62.
18. Ковтун О. П. Временное клиничко-организационное руководство наблюдения и лечения детей с перинатальной энцефалопатией [Текст] / О. П. Ковтун, Е. В. Аронскинд, О. А. Львова // Территориальные стандарты Свердловской области / Министерство здравоохранения Свердловской области. – Екатеринбург, 2004. – 67 с.
19. Аронскинд Е. В. Особенности здоровья недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, Э. Ш. Сагутдинова // Психологическое сопровождение и организационно-медицинские алгоритмы реабилитации. – Екатеринбург, 2005. – С. 82–88.
20. Аронскинд Е. В. Катамнестическое изучение некоторых показателей здоровья детей, перенесших критические состояния периода новорожденности [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, Э. Ш. Сагутдинова // Вестник Уральской Государственной Медицинской Академии. – 2005. – Вып. 13. – С. 154–155.
21. Аронскинд Е. В. Сравнительное изучение катамнеза детей, перенесших натальную травму шейного отдела позвоночника, внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярную лейкомалацию в период новорожденности [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, Э. Ш. Сагутдинова // Актуальные вопросы неврологии : сб. матер. П. межрег. науч.-практ. конф. – Челябинск, 2005. – С. 56–60.
22. Аронскинд Е. В. Особенности клиничко-лабораторного течения вторичного менингита, вызванного *Flavobacterium sargofiticus* у новорожденных детей [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, М. Н. Мухамедзян // Нейроиммунология : сб. матер. рос. конф. – СПб, 2005. – С. 134.
23. Особенности гуморального звена иммунитета недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, И. А. Тузанкина, М. Н. Мухамедзян // Russian Journal of Immunology. – 2005. – Vol. 9, Suppl. 2. – P. 217.
24. Гипербилирубинемия новорожденных (принципы диагностики и лечения) : учеб. пос. для студентов и врачей постдипломной подготовки [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, Н. Н. Кузнецов, Н. Е. Громада. – Екатеринбург, 2005. – 40 с.
25. Протоколы выполнения основных манипуляций : метод. рук. для врачей и медицинских сестер [Текст] / Е. В. Аронскинд, Н. Н. Кузнецов, Ф. Г. Мухаметшин, М. Н. Мухамедзян. – Екатеринбург, 2005. – 45 с.
26. Аронскинд Е. В. Выживаемость недоношенных детей, пролеченных в РКЦН ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, Ф. Г. Мухаметшин // Интенсивная терапия. – 2005. – № 2. – С. 90–92.

27. Аронскинд Е. В. Тактика ведения ребенка с неонатальной желтухой в роддоме [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, Ф. Г. Мухаметшин // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии : сб. матер. V съезда РАСПМ. Москва, 14–15 ноября 2005 г. – М., 2005. – С. 23–24.
28. Аронскинд Е. В. Факторы риска развития перивентрикулярной лейкомаляции недоношенных детей [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : сб. матер. IV рос. конгресса. – М., 2005. – С. 87.
29. Протокол антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии новорожденных в родильных домах г. Екатеринбурга : метод. руков. для врачей [Текст] / Н. Н. Кузнецов, Т. К. Луговкина, Е. В. Аронскинд, Ф. Г. Мухаметшин. – Екатеринбург : Изд-во Управление здравоохранения Администрации г. Екатеринбурга, 2005. – 33 с.
30. Протоколы выполнения основных неонатальных манипуляций в роддомах г. Екатеринбурга : метод. руков. для врачей и медицинских сестер [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, Ф. Г. Мухаметшин, М. Н. Мухамедзян. – Екатеринбург : Изд-во Управление здравоохранения Администрации г. Екатеринбурга, 2006. – 74 с.
31. Аронскинд Е. В. Взаимосвязь тяжелого постгипоксического поражения головного мозга и желудочно-кишечного тракта у глубоко недоношенных детей [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун // Вопросы современной педиатрии : сб. матер. X конгресса педиатров России. – М., 2006. – Т. 5, № 1. – С. 30.
32. Аронскинд Е. В. Неврологические синдромы в структуре восстановительного периода ППЦНС у недоношенных детей [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун // Сб. матер. II конгресса неврологов России. Ярославль, 29–2 июня 2006 г. – Ярославль, 2006. – С. 160.
33. Аронскинд Е. В. Влияние неблагоприятных факторов перинатального периода на формирование ПВЛ у недоношенных детей [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун // Вестник Уральской Государственной Медицинской Академии. – 2006. – Вып. 15. – С. 106–108.
34. Аронскинд Е. В. Клинико-нейросонографические критерии формирования ПВЛ у недоношенных детей [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 22–25.
35. Аронскинд Е. В. Клинико-лабораторные особенности развития и прогрессирования массивных ВЖК у недоношенных детей [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2006. – Вып. 1. – С. 5–10.
36. Аронскинд Е. В. Использование пентаглобина в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний недоношенных детей [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун // Вестник интенсивной терапии в неонатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 2, № 3. – С. 67–69.
37. Аронскинд Е. В. Концентрация иммуноглобулинов сыворотки крови при разных вариантах сепсиса недоношенных детей [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, И. А. Тузанкина // Современные технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия : сб. матер. рос. науч.-практ. конф. Курск, 16–18 мая 2006 г. – Москва, 2006. – С. 94–95.
38. Аронскинд Е. В. Влияние гуморальных факторов иммунитета на формирование патоморфологических изменений ЦНС у глубоко недоношенных детей [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, И. А. Тузанкина // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2–3. – С. 304–305.
39. Аронскинд Е. В. Проспективное изучение факторов риска развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных детей / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, М. С. Аронскинд // Интенсивная терапия – Неонатология. – 2006. – № 2 – С. 80–82.

40. Аронскинд Е. В. Особенности иммунного профиля детей с ретинопатией недоношенных [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, И. А. Тузанкина // Иммунология Урала. – 2006. – № 1. – С. 39–40.
41. Аронскинд Е. В. Влияние применения пентаглобина в неонатальном периоде на концентрацию иммуноглобулинов сыворотки крови недоношенных детей первого года жизни [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, И. А. Тузанкина // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 326.
42. Аронскинд Е. В. Клинико-иммунологические особенности развития и факторы риска бронхообструктивного синдрома у недоношенных детей на первом году жизни [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, И. А. Тузанкина // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2006. – № 4. – С. 95–100.
43. Аронскинд Е. В. Некоторые аспекты вскармливания и физического развития недоношенных детей на первом году жизни [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 94–96.
44. Аронскинд Е. В. Диспансерное наблюдение за недоношенными детьми первых двух лет жизни на педиатрическом участке : метод. реком. для врачей [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун. – Екатеринбург, 2006. – 34 с.
45. Аронскинд Е. В. Влияние применения пентаглобина в неонатальный период на изменения иммунологических параметров недоношенных детей первого года жизни [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, И. А. Тузанкина // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 1. – С. 40–45.
46. Аронскинд Е. В. Влияние затяжной желтухи на психомоторное развитие и заболевания недоношенных детей [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун // Наше призвание – медицина : сб. науч.-практ. статей. – Челябинск, 2006. – С. 123–125.
47. Аронскинд Е. В. Проспективное исследование неонатальных факторов риска развития у недоношенных детей инфекции мочевыводящих путей в первые два года жизни [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, О. А. Уфимцева // Актуальные проблемы педиатрии : матер. XI конгресса педиатров России. Москва, 5–8 февраля 2007 г. – М., 2007. – С. 35.
48. Аронскинд Е. В. Временный стандарт динамического наблюдения за недоношенными детьми в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, О. А. Львова. – Екатеринбург : Изд-во Министерство здравоохранения Свердловской области, 2006. – 45 с.
49. Протокол диагностики и лечения гипербилирубинемии у недоношенных детей [Текст] / Н. Н. Володин, А. Г. Антонов, Е. В. Аронскинд, Е. Н. Байбарина, Б. Н. Дегтярев, А. В. Дегтярева, О. П. Ковтун, Ф. Г. Мухаметшин, У. В. Паршикова. – М., 2006. – 25 с.
50. Протоколы выполнения основных неонатальных манипуляций в отделениях патологии новорожденных г. Екатеринбурга : метод. руков. для врачей и медицинских сестер [Текст] / Е. В. Аронскинд, О. П. Ковтун, Ф. Г. Мухаметшин, М. Н. Мухамедзян. – Екатеринбург : Изд-во Управление здравоохранения Администрации г. Екатеринбург. – 2006. – 83 с.
51. Аронскинд Е. В. Способ диагностики окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей с перинатальными кровоизлияниями [Текст] / Е. В. Аронскинд, В. Н. Шершнева : Приоритетная справка на патент рег. № 20061466603.
52. Аронскинд Е. В. Способ диагностики перивентрикулярной лейкомаляции у недоношенных детей с ишемическими поражениями головного мозга [Текст] / Е. В. Аронскинд, В. Н. Шершнева : Приоритетная справка на патент рег. № 2006146593.
53. Аронскинд Е. В. Способ прогнозирования спастических форм детского церебрального паралича недоношенных детей [Текст] / Е. В. Аронскинд, В. Н. Шершнева : Приоритетная справка на патент рег. № 2006146598.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБТ – антибиотикотерапия
АСШТР – асимметричный шейно-тонический рефлекс
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
ДК – диагностический коэффициент
ЖВП – желчевыводящие пути
ЗРБЖ – задние рога боковых желудочков
ИЛ – интерлейкин
ИМВП – инфекция мочевыводящих путей
ИП – интегральный показатель
ИФ – интерферон
НЕЙСВ – нейросоматовегетативный портрет новорожденного
НСБ – нейронспецифические белки
НСЕ – нейронспецифическая енолаза
НПРЦ – научно-практический реабилитационный центр
ОБМ – основной белок миелина
ОДБВЛ – областная детская больница восстановительного лечения
ПВИ – перивентрикулярная ишемия
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
ПВО – перивентрикулярная область
ПКВ – постконцептуальный возраст
ПРБЖ – передние рога боковых желудочков
РН – ретинопатия недоношенных
ЧПП – частичное парентеральное питание
НСОЗ – актуальные бикарбонаты
PO₂ – парциальное напряжение кислорода
SaO₂ – сатурация кислорода

Подписано в печать 25.04.2007 г. Формат 60x80/16.
Бумага офсетная.
Тираж 100 экз. Заказ 323.

Издательство Уральского университета
620083, г. Екатеринбург, ул. Тургенева, 4