

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

На правах рукописи

Аронскинд Елена Витальевна

**Комплексная система оценки здоровья и прогнозирования исхо-
дов у недоношенных детей, перенесших критические состояния
периода новорожденности**

Специальность 14.00.09 — педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Ковтун О. П.

Екатеринбург — 2007

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ЗДОРОВЬЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ (ОБЗОР)	13
1.1. Влияние гипоксии, как основного критического состояния периода новорожденности, на нервную систему новорожденного ребенка.....	13
1.2. Определение биохимических параметров развития головного мозга в патогенезе критических состояний.....	17
1.3. Патоморфологические изменения в нервной системе при гипоксии у недоношенных детей	20
1.4. Особенности функциональной системы иммунного гомеостаза у недоношенных детей	28
1.5. Особенности системы иммунитета при гипоксии.....	32
1.6. Исходы критических состояний периода новорожденности.....	37
1.7. Прогнозирование исходов критических состояний периода новорожденности.....	41
1.8. Факторы риска развития ретинопатии недоношенных.....	46
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....	51
ГЛАВА 3. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНОВ И СИСТЕМ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ	71
3.1. Социальный статус, соматические заболевания, течение беременности и родов у матерей детей исследуемых групп.	71
3.2. Маркеры морфофункциональной незрелости и перенесенных критических состояний периода новорожденности у недоношенных детей	75
3.3. Значимые факторы формирования перивентрикулярной лейкомаляции и последовательность восстановления функциональной активности органов и систем недоношенных детей 1-й группы	78
3.4. Значимые факторы развития массивных внутрижелудочковых кровоизлияний и последовательность восстановления функциональной активности органов и систем недоношенных детей 2-й группы	98
3.5. Последовательность восстановления функциональной активности органов и систем недоношенных детей 3-й и 4-й групп	107
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА НЕДОНОШЕННЫМИ ДЕТЬМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ.....	112
4.1. Исходы недоношенных детей и структура инвалидности.....	112
4.2. Клинические особенности синдромов восстановительного периода ППЦНС у недоношенных детей	115

4.3. ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИСХОДЫ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ	127
4.4. ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ	129
4.5. ЗАБОЛЕВАНИЯ И ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ ССС У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ	136
4.6. ЗАБОЛЕВАНИЯ И ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ ЖКТ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ	137
4.7. ЗАБОЛЕВАНИЯ И ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ЭКСКРЕЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ	142
4.8. ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ	146
4.10 АНЕМИИ И РАХИТ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ	149
ГЛАВА 5. АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ	
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ТЕЧЕНИЕ	
ПЕРВЫХ ДВУХ ЛЕТ ЖИЗНИ.....	156
5.1. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ СТРУКТУРНЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ЦНС В ПЕРВЫЕ ДЕСЯТЬ СУТОК ЖИЗНИ	156
5.2. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ В 12–18 МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ	160
5.3. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПОСЛЕДУЮЩИМ РАЗВИТИЕМ И/ИЛИ ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ	162
5.4. ЗАКОНОМЕРНОСТИ АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ДВУХ ЛЕТ ЖИЗНИ	163
5.5. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, ФОРМИРУЮЩИХ СПАСТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ДЦП	172
5.6. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЧБД ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ	174
5.7. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РАЗВИТИЕМ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ	176
5.8. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ПРОФИЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С УВЕЛИЧЕННЫМИ И НОРМАЛЬНЫМИ РАЗМЕРАМИ ТИМУСА В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД	180
5.9. ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНТАГЛОБИНА В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ НА ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ	183
5.10. ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ	189
ГЛАВА 6. ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСА АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И	
ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ НЕОНАТАЛЬНОГО	
ПЕРИОДА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНВАЛИДИЗИРУЮЩИХ	
ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ	195
6.1. ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСА АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЛЕЙКОМАЛАЦИИ	195
6.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ, ДЕМОНИСТРИРУЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПВЛ	200
6.3. НЕОНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ИНВАЛИДНОСТИ ПО СПАСТИЧЕСКИМ ФОРМАМ ДЦП	203
6.4. ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСА АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА	208
6.5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ, ДЕМОНИСТРИРУЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЦП	210
6.6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ОККЛЮЗИОННОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ У ДЕТЕЙ С РАЗВИТИЕМ МАССИВНЫХ ВЖК	213
6.7. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ	216
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	221
ВЫВОДЫ	237

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	239
ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ	241
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	243
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	276
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ИЗБРАННЫЕ ФРАГМЕНТЫ МЕДИКО- ОРГАНИЗАЦИОННОГО СТАНДАРТА ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА НЕДОНОШЕННЫМИ ДЕТЬМИ В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНО- ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ.....	279
ПРИЛОЖЕНИЕ № 2. НЕЙРОСОМАТО-ВЕГЕТАТИВНЫЙ ПОРТРЕТ НОВОРОЖДЕННОГО(НЕЙ С.В.).....	299

ВВЕДЕНИЕ

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 [13, 16, 22, 222, 283].

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» [120, 121]. 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. [66, 92, 190]. 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

обоснованных 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 [76, 93, 136]. Однако остаются малоизученными 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 и 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 здо-

ровья и динамическому наблюдению недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности.

Задачи исследования

1. Представить клинико-патогенетическую 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 анамнезе в течение первых двух лет жизни.

4. На основе комплексной оценки состояния здоровья в неонатальном периоде создать модели прогнозирования инвалидизирующих состояний у недоношенных детей.

5. Разработать алгоритмы динамического диспансерного наблюдения за недоношенными младенцами, перенесшими критические состояния периода новорожденности.

Для решения поставленных задач были применены клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования в объеме обследования, определенного МЭС-4 «Неонатология», «Педиатрия», «Неврология», а также статистические методы обработки информации. Дополнительно исследовали показатели иммунологического профиля и определяли нейроспецифические белки в сыворотке крови и спинномозговой жидкости больных.

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 неонатальный период; впервые показана последовательность и установлена длительность восстановления функциональной активности органов и систем новорожденных, перенесших критические состояния периода новорожденности.

На основании выполненной работы определены клиничко-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 регрессивное 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 нейроспецифических белков у младенцев в течение первых двух лет жизни и выявлены особенности, определяющие торпидность и длительность восстановительного процесса.

Определены факторы риска и клиничко-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 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 работы, касающиеся последовательности восстановления функциональной активности органов и систем недоношенных детей после перенесенных критических состояний периода новорожденности, прогнозирования спастических форм ДЦП, ПВЛ, окклюзионной гидроцефалии, используются в практической работе неонатологов и педиатров отделений ОДКБ № 1 и МУ ГДБ № 10 г. Екатеринбурга.

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, ди-

намика синдромов восстановительного периода ППЦНС у недоношенных детей, клинико-нейросонографические критерии формирования ПВЛ.

В практическую работу врачей-иммунологов отдела клинической иммунологии ОДКБ №1 внедрена динамика изменений параметров иммунологического профиля недоношенных детей в течение первых двух лет жизни.

Результаты работы, касающиеся патогенетических закономерностей формирования массивных ВЖК, ПВЛ, восстановления функциональной активности органов и систем после перенесенных критических состояний периода новорожденности, диспансерного наблюдения за недоношенными детьми используются в лекционном курсе и в тематике практических занятий для врачей – курсантов ФУВ, аспирантов, ординаторов, интернов и студентов 4, 5 и 6 курсов ГОУ ВПО УГМА на кафедре неврологии детского возраста и неонатологии.

Результаты работы, касающиеся значимых факторов развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных, ее исходов используются в лекционном курсе и в тематике практических занятий для врачей – курсантов ФУВ, аспирантов, ординаторов, интернов и студентов 4 курса ГОУ ВПО УГМА на кафедре 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 «Интен-

сивная 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 сателитном 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.

Основные положения, выносимые на защиту

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

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, внедрения результатов исследования в практику здравоохранения, трех приложений. Работа изложена на 307 страницах машинописного текста, включает библиографический список из 306 источников (в том числе 140 зарубежных), 43 таблицы, 57 рисунков, 10 клинических примеров.

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

ГЛАВА 1. Системный подход к оценке здоровья недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности (обзор)

1.1. Влияние гипоксии, как основного критического состояния периода новорожденности, на нервную систему новорожденного ребенка

«Гипоксия — патологическое состояние, наступающее в организме при неадекватном снабжении тканей и органов кислородом или при нарушении утилизации в них кислорода» (А. М. Чарных, 1961).

Одним из важнейших механизмов патогенеза гипоксических поражений мозга являются нарушения мозгового кровотока (в частности, вследствие воздействия на эндотелий церебральных сосудов продуктов перекисного окисления белков и липидов, постсинаптического действия Ca^{2+}) [141, 144].

Первым ответом на значительную перинатальную гипоксию служит перераспределение сердечного выброса с увеличением кровоснабжения жизненно важных органов, в частности головного мозга [144, 163].

В дальнейшем артериальная гипотензия приводит к уменьшению церебральной перфузии и к ишемии мозга. Церебральная гипоперфузия встречается чаще у недоношенных детей и диагностируется при скорости мозгового кровотока менее 10 мл/100 г ткани/мин. [157, 288].

Исследования многих лабораторий показали, что особенно влияет на повреждение клеток процесс реперфузии ишемизированных участков мозга. В экспериментах на модели инсульта у новорожденных животных установлено, что немедленное восстановление кровотока в зоне *penumbra*, окружающей некротический участок инфаркта, сопровождается поступлением накопленных за время ишемии метаболитов (лактат, свободные радикалы и др.). Указанный процесс приводит, в свою очередь, к спазму мелких сосудов, осмотическому отеку нейрональных клеток и стенок сосудов, нарушению проницаемости гема-

тоэнцефалического барьера и процессов адгезии нейтрофилов, других клеток воспаления, к быстрой инфильтрации ишемического очага реактивной микроглией, скоплению вокруг него клеток астроглии [95, 108, 190].

Накопление реактивной микроглии и проникновение ее на зону полутени предшествуют тяжелому повреждению ткани. Эти по сути аутоцитотоксические процессы приводят к гибели клеток и к расширению зоны некроза [15, 188, 220].

Выявлена обратная зависимость развития гипоксических поражений мозга от наличия стойкой легочной гипертензии. Авторы предполагают, что стойкая легочная гипертензия может снизить продукцию свободных радикалов, и, следовательно, вероятность возникновения поражений мозга [231, 264].

Особое значение в условиях изменяющегося системного артериального давления имеет сохранность или нарушение цереброваскулярной ауторегуляции — механизма, при котором вазоконстрикция и вазодилатация артериол обеспечивают относительно постоянную перфузию при широких колебаниях системного давления. Нарушение происходит из-за феномена пассивного давления между системным артериальным давлением и церебральным кровотоком [157, 288].

Показано, что плато «ауторегуляции» мозгового кровотока, характерное для здоровых доношенных детей резко уменьшается у недоношенных. Потеря ауторегуляции приводит к нарушению линейной зависимости между этими показателями и делает мозг беззащитным перед широкими колебаниями артериального давления [163, 174].

Это способствует либо ишемическому поражению (инсульту), либо кровоизлиянию. В первые дни жизни отмечается снижение ударного и минутного объемов кровотока, снижение сердечного выброса с повышением тонуса артериальных сосудов. Выраженная прессорная реакция прекапилляров является причиной повышения диастолического давления и снижения пульсового давления [141, 299].

Несмотря на относительную резистентность к внутричерепной гипертензии у новорожденных детей, в сравнении с детьми старшего возраста и взрослыми, при тяжелом гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у доношенных детей, тяжелом пери- или интравентрикулярном кровоизлиянии у недоношенных детей возможно повышение внутричерепного давления, которое зачастую приводит к экстенсивному некрозу мозговой ткани [295, 220].

В конце XX века была предложена глутаматная гипотеза повреждения нейронов при ишемии/аноксии мозга и выявлены механизмы ее реализации через гиперстимуляцию глутаматных рецепторов и каскад внутриклеточных реакций [16, 188].

Феномен эксайтотоксичности описан в 1970 году Джоном Олнеем и подразумевает избыточный выход в постсинаптическую щель (под воздействием каких-либо экзо- или эндогенных факторов) возбуждающих нейротрансмиттеров — глутамата и аспартата. Это ведет к гиперактивации специфических постсинаптических рецепторов (NMDA- и КА-рецепторов), и, как следствие, к нарушению проницаемости ионотрофных каналов, регулирующих содержание ионов кальция и натрия во вне- и внутриклеточном пространстве. Избыточное накопление внутриклеточного кальция запускает каскад реакций с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур, ведет к увеличению синтеза оксида азота, возрастанию перекисного окисления липидов с последующим развитием окислительного стресса, нарушением синтеза нейротрофических факторов, а также к запуску феномена апоптоза. Активация КА-рецепторов ведет к открытию натриевых каналов, что сопровождается входом натрия в клетку, развитием интрацеллюлярного отека и быстрым лизисом клетки. Данный механизм лежит в основе быстрой гибели нейрона [85, 107, 154, 174, 263].

Таким образом, происходит грубое нарушение процессов внутриклеточного взаимодействия. Конечным исходом цепи патологических метаболических реакций является гибель нейронов [110, 143, 177].

Так, в исследованиях, проведенных у больных после развития ишемического инсульта в системе внутренней сонной артерии, было установлено, что уровни возбуждающих аминокислот (аспартата и глутамата) лавинообразно нарастают уже в первые 6 часов после развития инсульта [118, 265].

Механизм эксайтотоксичности является ахиллесовой пятой для развивающегося мозга, так как в нормальных условиях модулированная возбуждающая стимуляция является важным трофическим фактором для нейронов. Оказалось, что эксайтотоксичность в развивающемся головном мозге более тесно связана с механизмом повреждения и/или гибели клеток, нежели таковая у взрослых [16, 199].

При гибели нейронов, обусловленной апоптозом, речь идет о запрограммированной смерти нейрона («apoptosis or programmed cell death»). Гибель нейрона осуществляется под контролем системы функционально связанных генов. Следует заметить, что помимо генов, провоцирующих процессы апоптоза, в нейронах функционируют и гены, предупреждающие и подавляющие «смертный приговор» нейронам [16, 146, 162].

Таким образом, гипоксия-ишемия является триггером единого комплекса эндогенных процессов, приводящих к острой и отсроченной гибели нейронов. В первом случае речь идет о некрозе как завершении глубокой и необратимой дегенерации нейрона. Во втором случае осуществляется программа отсроченной гибели, контролируемая геномом клетки [129, 173, 188].

Следовательно, критическое состояние, даже при нейтрализации его первичного пускового механизма (устранение гиповолемии, протезирование дыхания с восстановлением оксигенации крови и т. д.) в ряде случаев (при особенно низкой резистентности мозга к гипоксии и цитотоксическому медиаторному воздействию, с депрессией механизмов системной или локальной ауторегуляции мозгового кровотока), может явиться толчком к развитию вторичных интрацеребральных нейроглиальных нарушений, чем объясняется вовлечение

нервной системы в патологический процесс при посткритической мультиорганной дисфункции [61, 120, 121, 135, 139].

Учитывая выявленные закономерности, для систематизации сложных реакций ишемического каскада может быть предложена условная и упрощенная последовательность этапов:

- 1) снижение мозгового кровотока;
- 2) глутаматная «эксайтотоксичность»;
- 3) внутриклеточное накопление кальция;
- 4) активация внутриклеточных ферментов;
- 5) повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса;
- 6) экспрессия генов раннего реагирования;
- 7) отдаленные последствия ишемии (локальная воспалительная реакция, микроциркуляторные нарушения, повреждение ГЭБ);
- 8) апоптоз [118].

1.2. Определение биохимических параметров развития головного мозга в патогенезе критических состояний

Нейроспецифические белки (НСБ) — это белки, которые являются тканеспецифичными для нервной системы и гистогенетически относятся к нейроэпителиальной ткани, то есть нейронам и глиальным компонентам нервной системы [36, 261].

Согласно современным представлениям, на ранних этапах внутриутробного развития плода происходит формирование структурно-функциональной системы, получившей название гематоэнцефалического барьера. Одним из многочисленных свойств ГЭБ является предотвращение контакта дифференцирующейся нервной ткани с иммунной системой организма [41, 45, 147].

Патологический процесс в мозге, независимо от его этиологии, приводит к локализованному или генерализованному нарушению функциональной цело-

стности гематоэнцефалического барьера, что сопровождается выходом НСБ в интерстициальные пространства ткани головного мозга с последующим распространением их с током ликвора. В результате процессов резорбции цереброспинальной жидкости, часть НСБ попадает в венозную кровь, что делает возможным определение их абсолютной концентрации в сыворотке при использовании высокочувствительных нейрхимических и нейроиммунологических методов [168, 297].

Высвободившиеся в результате того или иного патологического состояния крайне малые концентрации НСБ, являются сильным иммуногенами, способными при попадании в кровеносное русло инициировать развитие процессов аутосенсбилизации, продукцию противомозговых аутоантител или иммунных комплексов, усиливающих процессы повреждения мозга. Таким образом, происходит развитие аутоиммунной агрессии, с механизмами которой связано хроническое и прогрессивное течение патологического процесса в центральной нервной системе. Аутоиммунные реакции являются важным патогенетическим звеном энцефалопатии разной природы [129, 156, 173].

Современные иммунохимические методы для выделения НСБ применяют при различных неврологических заболеваниях, в том числе и перинатальных повреждениях ЦНС [42, 44, 45, 49, 82, 124].

Проведенное исследование Голосной Г. С. позволило выявить ранние маркеры патологического процесса в ткани головного мозга при гипоксических повреждениях в неонатальном периоде. К ним относятся: S-100, BDNF, а ранним биохимическим критерием ВЖК, является наличие в сыворотке крови CNTF [41, 42].

Нейроспецифическая енолаза

Нейроспецифическая енолаза - гамма-гамма димер нейроспецифического белка 14-3-2. Содержится в цитоплазме и дендритах нейронов и на сегодняшний день считается одним из наиболее специфических маркеров их поражения.

Енолаза является одним из ключевых ферментов анаэробного гликолиза [269, 292].

По мнению авторов, серийные определения НСЕ достаточно эффективны в плане прогноза неврологического исхода и помогают при определении тактики лечения [36, 41].

В целом ряде публикаций отечественных и зарубежных авторов показано, что концентрация НСЕ в СМЖ и в крови достоверно повышается у детей при бактериальных менингитах, хронической гипоксии плода, при респираторных инфекциях или сепсисе, а также при интранатальных и постнатальных гипоксически-ишемических поражениях ЦНС [168, 263, 265, 281].

При этом уровень НСЕ не коррелировал ни с одним из перинатальных факторов риска, а концентрация НСЕ в ликворе обратно коррелировала с исходом (смерть или ДЦП в год) [27, 36, 89, 281].

Отмечена обратная корреляция уровней НСЕ с гестационным возрастом. Была прослежена динамика изменений сывороточной концентрации НСЕ на протяжении 1-го месяца жизни в зависимости от степени тяжести поражения ЦНС: при легких формах поражения - концентрация фермента снижалась к 3 неделе жизни, при средней тяжести - к концу 1-го месяца, а при тяжелых высокие значения держались значительно дольше [41, 45, 168].

Большинство авторов оценивают НСЕ как достаточно чувствительный маркер для оценки тяжести поражения мозга у перенесших асфиксию новорожденных, отмечая при этом, что наиболее показателен уровень НСЕ в СМЖ на двенадцатый час жизни [168].

Основной белок миелина

Миелиновая оболочка представляет собой упорядоченную липопротеидную систему с уникальной структурой, физико-химическими свойствами и биохимической организацией, формирующейся за счет вытягивания и вращения олигодендроглиоцитов или шванновских клеток. Одним из главных компо-

нентов миелина является основной белок миелина, который составляет около 30 % от всех белков, входящих в состав миелина. Биологическая роль ОБМ - организация сборки и поддержания структурной целостности миелина [269].

Показано, что у новорожденных детей концентрация ОБМ в СМЖ на 12-й и 72-й часы жизни сильно коррелировала со степенью тяжести постгипоксической энцефалопатии. При этом ОБМ не коррелировал ни с какими перинатальными факторами риска [45].

Концентрация ОБМ в сыворотке обратно коррелировала с исходом (смерть или ДЦП в год). Авторы оценивают ОБМ как чувствительный маркер для оценки тяжести поражения мозга у перенесших асфиксию детей, однако, отдают предпочтение НСЕ [36].

1.3. Патоморфологические изменения в нервной системе при гипоксии у недоношенных детей

Структуры головного мозга обладают разной переносимостью кислородного голодания. Это связано с тем, что темпы созревания различных регионов мозга различны и сцепленность кровотока с интенсивностью обмена веществ варьирует в зависимости от топографической зоны мозга и от гестационного возраста ребенка.

Внутрижелудочковые кровоизлияния

Одной из форм поражения головного мозга недоношенных, причинно связанной с гипоксией, являются внутрижелудочковые кровоизлияния. Среди детей с массой тела при рождении более 1500 г ВЖК наблюдают у 10–20%, а с массой тела менее 1500 г — у 30–65% [8, 29, 32].

По данным ДГБ № 17 г. Санкт-Петербурга, среди выживших детей с массой тела при рождении до 1500 и сроком гестации до 32 недель, частота ВЖК III–IV степени составила 22% детей. Основную группу в структуре ВЖК соста-

вили дети с массой при рождении до 1000 грамм (60% всех ВЖК III–IV степени состоялось именно в этой популяции), что коррелирует с зарубежными данными [153].

Развитие ВЖК является следствием сочетанного воздействия сосудистых и экстравакуляриных факторов. К сосудистым факторам относят вышеуказанные особенности строения кровеносных сосудов герминативного матрикса [16, 257].

К экстравакуляриным факторам относят отсутствие поддерживающей стромы вокруг сосудов и повышение фибринолитической активности, способствующие распространению небольших кровоизлияний [15, 32].

Повреждение сосудов герминативного матрикса возникает во время реперфузии, когда мозговой кровоток значительно превосходит фоновый (предшествующий гипоксии), что становится причиной разрыва непрочных тонкостенных сосудов матрикса. Установлено, что критическим периодом для развития ВЖК являются первые 3—4 сут жизни [257].

Колебания АД (отмечают у всех детей, дыхание которых не синхронно с аппаратом искусственной вентиляции легких), системная артериальная гипертензия, вызванная использованием мидриатиков, отсасыванием содержимого трахеи, пневмотораксом, быстрой инфузией коллоидов, судорогами, болевым стрессом, также могут стать причиной повышения мозгового кровотока и развития ВЖК. Фактором, предрасполагающим к разрыву стенки сосудов герминативного матрикса, может стать и повышение давления в мозговых венах, наблюдаемое при респираторном дистресс-синдроме, пневмотораксе, высоком положительном давлении на выдохе, схватках в родах, асфиксии [8, 32, 144, 157, 216].

Субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния в 45% случаев сочетаются с ПВЛ [264].

Исход ВЖК зависит от тяжести кровоизлияния. Возможен летальный исход (50—60% при ВЖК III—IV степени), у выживших детей часто развивается гидроцефалия (60—100% при ВЖК III—IV степени) [180, 187, 207].

При развитии гидроцефалии исход определяется сроками и успешностью нейрохирургического вмешательства. Клинические исходы у пациентов, перенесших ВЖК I—II степени, мало отличаются от исходов у так называемых условно здоровых недоношенных [8, 257, 295].

Перивентрикулярная лейкомаляция

Важнейшим и единственным инструментом реализации генетической программы и средовой регуляции формообразования головного и спинного мозга является матричная перивентрикулярная область [137].

С ней связаны митоз и миграция нейронов к месту назначения в коре и ядерных структурах, аксональный синаптогенез с клетками-мишенями, дендритное ветвление и формирование функциональных систем головного мозга. Перивентрикулярная область, как система, наиболее интенсивно функционирующая на ранних стадиях нейроонтогенеза, одновременно является и наиболее ранимой, чувствительной как к воздействию неблагоприятных средовых факторов, так и к влиянию мутационных процессов [199, 232].

Перивентрикулярная лейкомаляция представляет собой локальный или распространенный асептический некроз белого вещества больших полушарий головного мозга, расположенного вдоль наружно-верхних отделов боковых желудочков [162, 295].

Частота ПВЛ у выживших детей, рожденных преждевременно, колеблется в пределах от 5% до 25%, составляя в среднем 8%, но может достигать и 40—50% [66, 79, 127, 162, 178].

Такой широкий диапазон мнений о частоте ПВЛ, несомненно, связан не столько со своеобразием обследованного контингента детей, сколько с отсутст-

вием четких и единых критериев диагностики ПВЛ при ультразвуковом исследовании мозга.

Проведенные ультразвуковые исследования структурных изменений в ПВО на протяжении первого года жизни при развитии ПВЛ показали их процессуальность. Исследователи отмечают процессуальность структурных изменений в мозге: в первые трое суток жизни (реже — до второй недели) выявляются «участки резко повышенной эхогенности» (оцененные как очаги некроза) с преимущественной локализацией в верхнебоковых перивентрикулярных отделах боковых желудочков в теменных и лобных (реже — в затылочных и височных) долях больших полушарий. С конца второй недели в этих местах появляются кистозные изменения, прогрессирующие в течение 2-х месяцев [56].

Одновременно с трансформацией «псевдокист» наблюдалось прогрессирующее расширение полости боковых желудочков в прилегающей к ПВЛ зоне. После 5 месяца жизни «псевдокисты» исчезали, однако, продолжалось расширение боковых желудочков. Аналогичные данные представляют и другие исследователи [40, 178, 240, 274, 278, 287].

В настоящее время отмечена тенденция к более благоприятному течению указанных морфологических событий, проявляющаяся в уменьшении размеров «псевдокист» и более поздним их появлением, реже происходит слияние «псевдокист» с образованием больших кистозных полостей. Такое «скрытое» формирование ПВЛ приводит к ее поздней диагностике (часто после 4-6 недели жизни выявляется образование «псевдокист»), что затрудняет прогнозирование отсроченного неврологического исхода и оптимизацию терапии.

Вместе с тем, важно отметить, что перивентрикулярную лейкомаляцию, так же как и другие дистрофические нарушения в ПВО, нельзя рассматривать только как результат острого нарушения мозгового кровообращения (ишемического или геморрагического). Изменения в перивентрикулярной области носят не резидуальный или остаточный характер, а имеют процессуальное течение. В основе их, как правило, лежат пролонгированные многокомпонентные и мульт-

тифакториальные структурные, трофические, иммунные и метаболические нарушения [264, 276, 295].

Данные, полученные за последние годы, свидетельствуют о роли в повреждении белого вещества цитокинов, как интерлейкины- 1 и 6, фактор некроза опухолей α [98, 267].

В происхождении перивентрикулярной лейкомаляции и других ранних изменений ПВО большое значение придается фетоплацентарной недостаточности, материнским и фетальным инфекционным заболеваниям, повторным плацентарным инфарктам, недоношенной беременности и малому весу новорожденных [182, 184, 244].

К осложнениям беременности, при которых у детей возникает ПВЛ, относятся гестозы (в этом случае дети с ПВЛ рождаются у 85,7% матерей), хронические инфекции матери, как то хронический пиелонефрит, гепатит, сальпингоофорит (у 46% матерей), отягощенный акушерский анамнез — медицинские и спонтанные аборты (53%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (64%). Патологическое течение родов наблюдается у 90% матерей (быстрые роды, преждевременное отхождение околоплодных вод, слабость родовой деятельности) [157].

У большинства новорожденных детей перивентрикулярные изменения развиваются на фоне синдрома дыхательных расстройств, гнойно-септических инфекций, некротического энтероколита [63, 172, 243].

По данным А.Сафонова с соавт, на ИВЛ в родильном доме находились 85,7% детей, причем ее средняя продолжительность составила 7 суток. Большинство детей с ПВЛ рождалось в асфиксии различной степени тяжести. Средняя оценка по шкале Апгар составляла 5 баллов [127].

В Канаде проведен ретроспективный анализ с включением данных 224 детей, рожденных в двух перинатальных центрах с 1992 по 1998 годы. Среди выживших детей у 6% были выявлены ВЖК III–IV степени или перивентрикулярная лейкомаляция, у 15% ретинопатия недоношенных 3 или более высокой

степени. При проведении анализа методом логистических регрессий установлено, что развитие тяжёлых ВЖК или ПВЛ связано с длительностью механической вентиляции лёгких (отношение шансов [OR] — 1,53 при увеличении длительности на одну неделю; 95%-ный доверительный интервал [CI] — 1,01–2,33). Тяжелая ретинопатия недоношенных была связана с наличием функционирующего артериального протока (отношение шансов — 3,31; 95%-ный доверительный интервал — 1,11–9,90). Гестационный возраст и масса при рождении не были связаны с развитием массивных ВЖК и ПВЛ [249].

Также возможно, что повреждение нейронов возникает после эпизодов колебаний мозгового кровотока, которые связаны с длительными периодами системной артериальной гипертензии или гипотензии. Имеется так же связь ПВЛ с периодами гиперкарбического алкалоза [157, 281].

Возможно, гипероксия в сочетании с гипокарбией ($p\text{aCO}_2 < 20$ мм Hg) вызывают значительное снижение церебрального кровотока и могут стать причиной ишемического повреждения мозга [212]. Но возникновение очагов ПВЛ может вызвать не только гипоксемия и гиперкапния, но и гипероксия (при аппаратной искусственной вентиляции легких или других видах респираторной поддержки), так как повышение рН крови в мозговой ткани ведет к рефлекторному спазму прекапилляров. Особенно опасна резкая смена гипоксемии гипероксией, что отмечается при проведении оксигенотерапии без четкого контроля за газовым составом крови. Повреждение мозговой ткани усугубляется затруднением венозного оттока из полости черепа, отмечающимся у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (в особенности находящихся на ИВЛ), а также при сердечно-сосудистой недостаточности [244, 265, 291].

Особое значение в возникновении ПВЛ у преждевременно родившихся детей придают сочетанию гипокарбии ($p\text{CO}_2 < 30$ мм Hg) и гипербилирубинемии в первые 72 часа жизни [296].

При изучении уровня гипоксантина в плазме крови, который рассматривается как маркер родовой асфиксии и ишемии, обнаружено его значительное

повышение при недоношенной беременности и малом весе. Причем при недоношенности в 28 недель он в 4 раза выше, чем при возрасте плода более 30 недель, что связывается авторами с патогенезом ПВЛ: при оксидации гипоксантина генерируются свободные радикалы, которые в свою очередь способствуют деструкции мозговой ткани [297].

Ряд авторов высказывают гипотезу о важной роли воздействия инфекции и эндотоксинов в патогенезе ПВЛ: отмечают высокую корреляцию ПВЛ с сепсисом и некротическим энтероколитом новорожденных, инфекциями матери (прежде всего, маточной). В экспериментах показано, что у животных с эндотоксином *E. Coli* в мозге выявляются те же изменения, что и у новорожденных с грамм-негативным сепсисом. Наличие эндотоксина в крови дает резкий стимул для продуцирования в макрофагах так называемого фактора некроза опухолей, который в свою очередь может провоцировать синдром септического шока [198].

Результаты контролируемого научного исследования свидетельствуют о том, что инфекция играет существенно бóльшую роль в возникновении ПВЛ, чем недостаток кислорода. Обследование 150 детей, родившихся в возрасте 23–24 недель и страдавших ПВЛ, позволило обнаружить явления гипоксии только в 3–6% случаев (3% в контрольной группе). В то же время позитивные результаты бактериологического исследования крови младенца увеличивали вероятность ПВЛ вдвое, а положительные результаты бактериологического исследования цереброспинальной или трахеальной жидкости — втрое [271].

Доктор Goldenberg R.G. считает, что для того, чтобы уменьшить количество случаев детского церебрального паралича ученые должны сосредоточиться на профилактике, лечении и диагностике внутриутробных инфекций нервной системы [217].

Принято считать, что патогномичных клинических симптомов ПВЛ не имеет [178]. Неспецифические изменения в неврологическом статусе выявляются, по данным Л. Казьминой, у 76% детей с ПВЛ. У многих детей при этом

отмечается синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (41,3%). Синдром угнетения нейрорефлекторной деятельности был основным клиническим проявлением у 17,4% обследованных, мышечная гипотония отмечалась у 44% новорожденных. Судороги в неонатальном периоде проявились у 6% детей, приблизительно с той же частотой наблюдались стволовые симптомы [66]. В другом исследовании неврологического статуса на этапе родильного дома у всех детей отмечался синдром угнетения ЦНС (снижение двигательной активности, мышечная гипотония, гипорефлексия), у 21% присутствовал судорожный синдром [5].

В единичных публикациях обращается внимание на отсутствие аномалий неврологического статуса в периоде новорожденности [49, 127]. За острым периодом поражения ЦНС следовал период "мнимого благополучия", длившийся до 3–6, а в отдельных случаях и до 10–12 месяцев, после окончания которого появлялись признаки церебральной недостаточности [297].

Однако для клинициста важно, выхаживая недоношенного ребенка, увидеть первые симптомы развивающегося неблагополучия. Отдаленные мозговые расстройства при ПВЛ отличаются разнообразием. Считается, что кистозная перивентрикулярная лейкомаляция является одной из главных причин ДЦП, особенно у недоношенных [16, 19, 89, 211].

У 89% детей сформировался детский церебральный паралич разной степени выраженности. При сочетании изменения перивентрикулярной плотности с большой кистой ДЦП развивается в 93% наблюдений. По этим же данным, ПВЛ не приводит к формированию церебрального паралича лишь в 7–31% случаев [131].

Исследования И. А. Воронова с соавт. оценили вероятность развития ДЦП при перивентрикулярной лейкомаляции в 68,5%. Косоглазие при этом было обнаружено у 60,8% детей (преимущественно сходящееся альтернирующее). Судорожный синдром появлялся в возрасте 4–7 месяцев жизни в виде адверсивных или фокальных судорожных припадков. Практически у всех детей с

ПВЛ наблюдается стойкий цереброастенический синдром. Небольшая группа детей имеет в исходе минимальные мозговые дисфункции. Практически здоровыми среди детей с ПВЛ были 4,3% [39]. Установлено, что характер хронической церебральной недостаточности при ПВЛ определяется прежде всего локализацией лейкомаляционных полостей, а выраженность различных психоневрологических нарушений зависит в основном от размеров псевдокист. Чем крупнее и многочисленнее лейкомаляционные полости, тем тяжелее церебральные расстройства [66].

В случаях, когда поражение обширное, но лейкомаляционные очаги распределяются вокруг желудочков более тонко, прогноз более благоприятный. Наиболее тяжелые последствия, особенно в плане моторики, имеют случаи, когда толщина лезий достигает $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ толщины мантии [66, 196, 298].

1.4. Особенности функциональной системы иммунного гомеостаза у недоношенных детей

В 1987 году Р. И. Сепиашвили было предложено понятие «функциональной системы иммунного гомеостаза», что обозначило иммунную систему как одну из наиболее важных физиологических систем, обеспечивающих постоянство внутренней среды организма [129].

Иммунная система, наряду с нервной и эндокринной системами, является интегрирующей, ответственной за сохранение постоянства внутренней среды организма плода и новорожденного ребенка в условиях стресса и высокой антигенной нагрузки в родах и послеродовом периоде [129, 156, 173].

Следовательно, именно состояние иммунной системы, в конечном счете, определяет выживание ребенка, а также качество жизни, степень инвалидизации или реабилитации [150, 162].

Недоношенные дети имеют менее зрелую систему иммунитета и являются группой риска по развитию инфекционно-воспалительных заболеваний. Пассивный иммунитет, полученный от матери, у них недостаточен для предупреждения

дения инфекционного процесса. Общепринятым считается мнение о том, что с увеличением степени недоношенности уровни IgG у новорожденных при рождении уменьшаются [7, 24, 25, 34].

Общепринято мнение, что с увеличением степени недоношенности уровни IgG у новорожденных при рождении уменьшаются [39, 162, 190]. Вместе с тем у недоношенных новорожденных падение концентрации IgG в сыворотке крови в последующие месяцы после рождения менее выражено. Показано, что среди новорожденных с очень высокой степенью недоношенности, у которых уровни IgG в сыворотке крови пупочного канатика колебались в пределах от 0 до 3,9 г/л, в дальнейшем вообще не отмечалось снижения уровня этих белков, напротив, их динамика в течение первого месяца жизни характеризовалась медленным подъемом. Автор объясняет этот феномен тем, что все IgG у таких маленьких детей синтезируются организмом плода, а значительное количество этих иммуноглобулинов материнского происхождения у них отсутствует. Исследование таких глубоко недоношенных новорожденных дает основание предположить, что у плода к моменту срочных родов собственные IgG составляют около 2 г/л, то есть $\frac{1}{5}$ – $\frac{1}{7}$ часть их общего количества в сыворотке крови новорожденного, а интенсивность синтеза IgG в первые недели жизни составляет в среднем около 0,18–0,2 г/л в сутки [129].

Однако, Синюгина Т.Н. и соавторы выявили, что независимо от гестационного возраста и заболеваний неонатального периода недоношенным новорожденным свойственно сопоставимое с уровнем доношенных новорожденных содержание сывороточного IgG. В постнеонатальном периоде жизни (первое полугодие) уровень IgG у них более низкий и коррелирует с гестационным возрастом [136].

Значительный интерес представляет динамика уровней иммуноглобулинов у недоношенных детей при инфекционных заболеваниях последних, поскольку ее наблюдение позволяет расширить представления о функциональном состоянии иммунных механизмов на ранних стадиях онтогенеза. Исследования

иммуноглобулинов в сыворотке крови детей при острой респираторной вирусной инфекции и пневмонии на различных стадиях заболевания выявили отсутствие повышения уровня IgG, а в случае пневмонии — даже выраженную тенденцию к снижению этого иммуноглобулина при одновременном увеличении концентрации IgM и IgA. Такая реакция свидетельствует о незрелости В-системы лимфоцитов у недоношенных новорожденных [47].

IgA в сыворотке крови у недоношенных детей отсутствуют в течение первых двух-трех недель. Повышение концентрации IgA и IgM в периоде новорожденности свидетельствует о ранней внутриутробной антигенной стимуляции плода при неблагоприятном течении беременности. С шестимесячного возраста у недоношенных происходит выравнивание концентрации иммуноглобулинов всех классов с соответствующими показателями доношенных детей [129, 136, 152].

Клеточное звено иммунитета у недоношенных всех гестационных возрастов (в отличие от показателей доношенных детей) лишь в первом полугодии жизни характеризуется умеренным дисбалансом: снижением относительного содержания Т-лимфоцитов в возрасте трех-четырёх месяцев, относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов в шестимесячном возрасте [136].

Анализ клеточного и гуморального иммунитета, функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов выявляет зависимость динамики исследованных показателей от срока гестации недоношенных, наиболее низкие показатели на первом году жизни сохраняются у глубоко недоношенных детей [34, 77, 136, 152].

Согласно исследованиям Нгуен Тхань Чунг, у недоношенных детей на первом месяце жизни выявляются общие закономерности дифференцировки лимфоцитов и моноцитов периферической крови. Число зрелых иммунокомпетентных клеток существенно увеличивается на второй неделе жизни. К концу неонатального периода характеристика основных субпопуляций лимфоцитов и моноцитов по мембранным маркерам становится стабильной. В то же время со-

храняются признаки незрелости лимфоцитарной и моноцитарной системы, определяемые по иммунофенотипической характеристике клеток. Степень дифференцировки лимфоцитов и моноцитов зависит от гестационного и постнатального возраста недоношенного ребенка. У детей 35–37 недель гестации соотношение основных субпопуляций лимфоцитов и моноцитов соответствует показателям доношенных детей ко второй неделе жизни. У детей 32–34 недель гестации созревание лимфоцитов и моноцитов происходит в течение всего неонатального периода. Дети с гестационным возрастом 28–31 недели по степени зрелости иммунокомпетентных клеток существенно отстают от детей 32–34 недель гестации. Из-за недостаточности лимфоцитарной и моноцитарно-макрофагальной системы эти дети являются группой высокого риска по развитию инфекционно-воспалительных заболеваний [96].

Реакция на инфекционно-воспалительные заболевания у недоношенных детей с гестационным возрастом 32–37 недель характеризуется увеличением абсолютного числа зрелых Т- и В-лимфоцитов и зрелых моноцитов. Особенностью этой реакции является одновременный выход в периферическую кровь незрелых клеток, что свидетельствует об относительной функциональной недостаточности иммунокомпетентной системы. Также в крови у них больше иммуносупрессорных факторов, например, альфа-фетопротеина. Поэтому и внутриутробно, и после рождения у них гораздо чаще развивается самая разнообразная патология, усугубляющая транзиторный иммунодефицит [72, 73].

По данным М. В.Краснова, к моменту рождения иммунная система развита недостаточно за счет отсутствия числа зрелых форм лимфоцитов и большого количества малодифференцированных клеток, наличия клеток, несущих на мембранах общий антиген Т- и В-лимфоцитов [77].

Особенности иммунного ответа недоношенных детей на повреждающий фактор способствуют более быстрому и массивному выходу цитокинов и других медиаторов воспаления в кровеносное русло, что вызывает нарушение баланса между про- и противовоспалительными медиаторами и приводят к развитию

неудержимой «медиаторно-цитокиновой бури», эффекты от которой, в свою очередь, способствуют повышению тромбогенности и адгезивности эндотелия, нарушению микроциркуляции, вазодилатации и резкому повышению проницаемости сосудистой стенки.

Таким образом, недоношенные дети отличаются следующими особенностями иммунной системы: чем меньше срок гестации, тем ниже у них уровень материнских IgG, функциональная зрелость Т-лимфоцитов, активность фагоцитов, уровень лимфокинов и фибронектина. Недоношенность является predisposing фактором к развитию сепсиса вследствие особенностей иммунологической реактивности этой группы детей и незрелости защитных барьеров.

1.5. Особенности системы иммунитета при гипоксии

По мнению большинства клиницистов, иммунитет при гипоксии имеет черты иммунодефицитного состояния с признаками аутоагрессии, иммунологической толерантности и (иногда) изосенсибилизации тканевыми антигенами (групп крови, лейкоцитарными, тромбоцитарными и др.) [18, 48, 57, 173].

Иммунологическая недостаточность при гипоксии проявляется как со стороны неспецифических факторов иммунитета, так и со стороны специфических [74, 292].

Маркером острой асфиксии японский исследователь K.Ikeno et al. считает гранулоцитарный колониестимулирующий фактор Г-КСФ, коррелирующий с уровнем нейтрофильных лейкоцитов. Та же группа японских авторов (1996) установила, что высокое содержание макрофагального колониестимулирующего фактора является спутником различных форм тяжелой перинатальной патологии, в том числе и тяжелой асфиксии [163].

Согласно Н. С. Зайцевой, у новорожденных с перинатальной гипоксией содержание зрелых Т-лимфоцитов, несущих дифференцировочный антиген CD3+, нормальное; отмечается снижение содержания CD4+ субпопуляции

лимфоцитов и увеличение содержания CD8⁺ лимфоцитов-супрессоров в течение всего неонатального периода. Высокая супрессорная активность Т-лимфоцитов документируется также увеличением индекса стимуляции РБТЛ с конА и снижением ИРИ. Отмечается более раннее начало синтеза собственных иммуноглобулинов классов М и А при нормальном относительном содержании CD22⁺ лимфоцитов, что свидетельствует об активации эффекторных механизмов гуморальной системы иммунитета. Уровень IgG у новорожденных с перинатальной гипоксией снижен с течение всего неонатального периода. Перинатальная гипоксия характеризуется повышением содержания CD16⁺ лимфоцитов (естественных киллеров) и высокой метаболической активностью фагоцитирующих клеток наряду с резким угнетением их поглотительной способности, более выраженной в моноцитах, что указывает на заинтересованность рецепторного аппарата этих клеток, участвующих также в процессах антигенного распознавания. Выраженность изменения иммунологических показателей в большей мере зависит от тяжести клинической картины гипоксического поражения ЦНС и характера гипоксии (острая или сочетанная) и практически не коррелирует с оценкой по шкале Апгар при рождении. У новорожденных, перенесших гипоксию и родившихся с оценкой по шкале Апгар 5 и более баллов, не выявлено иммунной недостаточности, более того, отмечена ранняя активация эффекторных механизмов иммунологической защиты и усиление супрессорного потенциала лимфоцитов новорожденного [58].

Согласно М.В. Дегтяревой, в иммунограмме у детей с осложненным течением раннего периода адаптации по сравнению со здоровыми детьми имеется достоверное снижение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, CD4⁺ хелперов-индукторов, CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, иммуно-регуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺) и достоверное уменьшение абсолютного содержания В-лимфоцитов. Достоверно повышен уровень спонтанной хемилюминесценции нейтрофилов и моноцитов, что отра-

жает высокий уровень продукции фагоцитами активных форм кислорода в условиях повышенной антигенной стимуляции [48].

В спинномозговой жидкости повышается концентрация IgG, появляются IgM и IgA, а также секреторный компонент IgA. IgA может служить показателем острофазового процесса, так как его уровень в момент разгара постгипоксического синдрома, особенно осложненного пневмонией, существенно возрастает и коррелирует с повышением острофазовых белков: фибриногена, СРВ, фибронектина, α_2 -антитрипсина [48].

Некоторые авторы считают, что уровни IgM, в 3 раза превышающие значения этого иммуноглобулина у здоровых новорожденных, являются признаком сепсиса [30].

Общим правилом, по-видимому, следует считать, что уровни IgM у истинно инфицированных новорожденных в среднем выше, чем у здоровых новорожденных, перенесших внутриутробную антигенную стимуляцию.

Однако есть работы, из которых следует, что инфекционные заболевания беременных, особенно бактериальной природы, редко сопровождаются заражением плода. Вместе с тем уровни IgM у таких новорожденных, как правило, повышены. И особенно интересно, что данные катамнеза показывают — дети, родившиеся с повышенным уровнем IgM (до 0,18 г/л), реже болели инфекционными заболеваниями в течение первого года жизни [60].

К этому же можно присовокупить наблюдения о достоверно меньшей заболеваемости различными инфекционными заболеваниями (как вирусной, так и бактериальной природы) детей на первом году жизни, рожденных от матерей, которые в последнем триместре беременности были иммунизированы стафилококковым анатоксином, в сравнении с группой детей, рожденных от неиммунизированных матерей [93].

Складывается впечатление, что ранняя антигенная стимуляция лимфоидной ткани плода в антенатальном периоде повышает сопротивляемость новорожденного. Поэтому вполне возможно, что на этом пути — пути научно обос-

нованной ранней активации собственной лимфоидной системы плода — откроется одна из возможностей повышения устойчивости ребенка к инфекционным заболеваниям.

Вопрос об особенностях цитокинового профиля при антенатальной и интранатальной асфиксии представляется сложным в связи с тем, что антенатальная гипоксия и интранатальная асфиксия являются общим неспецифическим механизмом реализации различных неблагоприятных факторов антенатального и интранатального периодов, следовательно, по иммунологическому статусу такие дети являются гетерогенной группой. Иммунологическую реактивность новорожденного, перенесшего интранатальную асфиксию, нельзя рассматривать также без учета гестационного возраста ребенка, сопутствующих осложнений (инфекции, пневмонии, СДР, охлаждения и др.), характера реанимационных мероприятий, большинство из которых (глубокая седатация, интубация, катетеризация) сами оказывают иммунодепрессивное действие. Необходимо также учитывать эффект лекарственных препаратов на различные звенья иммунного процесса. Родовой стресс также вносит свой вклад в иммунитет новорожденного [48, 98, 111].

По мнению С. Moggi et al., тяжелая интранатальная асфиксия, как любой «агрессивный агент», является триггером активации каскада «первичных» провоспалительных цитокинов, а далее и «вторичных» медиаторов системного воспалительного ответа [155].

Маркером хронической антенатальной гипоксии является повышенный уровень эритропоэтина. Высокий уровень этого же цитокина в динамике постнатального периода указывает на неблагоприятный прогноз и высокий риск поражения мозга [244].

В работе немецких исследователей S. Heinze, V. Sitka при цереброспинальных поражениях, вызванных асфиксией, в спинномозговой жидкости выявлены исключительно высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8. Последний обладает вы-

раженной хемотаксической активностью по отношению к нейтрофилам. Авторы расценивают данные интерлейкины, как маркеры поражения мозга [188].

К аналогичным выводам пришла группа английских ученых. Согласно их данным, цитокин-опосредованная воспалительная реакция выполняет важную роль в каскаде процессов, приводящих к гипоксически-ишемическому поражению мозга при интранатальной асфиксии, при этом критерием служило повышенное содержание ИЛ-6 и ИЛ-8. Уровни ИЛ-10, ИЛ-1 β , TNF не отличались у здоровых и перенесших асфиксию детей [220].

Согласно Г. Р. Нуроденовой содержание провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) и ИЛ-4 β в сыворотке крови и ликворе у новорожденных и детей первых месяцев жизни адекватно отражает активность патологического процесса, что подтверждается их активацией в 1–20 сутки заболевания. При прогрессивном и тяжелом течении уровень цитокинов прогрессивно снижается. При ГИЭ уровни про- и противовоспалительных цитокинов зависят от тяжести гипоксии, степени зрелости новорожденных, наличия перинатальных факторов (анемии, гестоза беременных) [98].

Е. М. Карачунская и соавт. показали, что достоверно более высокий уровень ФНО- α и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у новорожденных детей, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию, свидетельствует об участии иммунной системы в процессе формирования органического постгипоксического поражения ЦНС. Сывороточный уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) у детей с перинатальной патологией на 5–7 сутки жизни достоверно ниже, чем у здоровых новорожденных. При этом сывороточные концентрации ИЛ-4 и TFR- β 1 достоверно не различались [67].

При БОС имеются особенности функционирования клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы на первом году жизни, проявляющиеся отсутствием нарастания активности иммунных реакций в ответ на появление инфекционного стимула в бронхолегочной системе. Также имеет место изменение активности

фагоцитоза, что проявляет себя повышением активности, интенсивности и фагоцитарного числа нейтрофилов периферической крови. Особенности функционирования клеточного звена иммунитета является снижение количества CD4+ и числа лимфоцитов, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу CD95+ и нарастание числа лимфоцитов с маркером активации CD25+. Изменения гуморального звена иммунитета при данной патологии проявляются снижением содержания IgA и IgM в сыворотке крови [117].

1.6. Исходы критических состояний периода новорожденности

Существует три варианта исходов гипоксического поражения ЦНС: гибель новорожденных, наличие психоневрологических последствий и связанная с этим инвалидность и нормальное психофизическое развитие.

Среди детей, оставшихся в живых, выделяют две группы: дети с тяжелыми психоневрологическими последствиями и дети, развитие которых происходит удовлетворительно (дети, ради рождения которых и применялись новые технологии).

Прогноз последующего постнатального развития в значительной мере определяется наличием или отсутствием структурных повреждений головного мозга. При сравнении двух групп новорожденных, перенесших тяжелую гипоксию и подвергшихся интенсивной терапии и реанимации, тяжелые инвалидизирующие последствия характерны для детей, имевших структурные повреждения головного мозга [19, 39, 89, 239, 254, 289].

За пределами периода новорожденности значительная доля недоношенных детей имеет отклонения в соматофизическом и нервно-психическом развитии. По данным литературы, частота различных патологических состояний у детей, родившихся преждевременно, колеблется от 5% до 75%. При повреждениях средней тяжести он может достигать 65%, а при тяжелых — 97% [67, 251, 259, 291].

Частота случаев развития детского церебрального паралича колеблется от 4 до 25% (среднее значение составляет 12%), слепоты— от 0 до 25% (среднее значение — 3%), глухоты, связанной с повреждением слухового нерва, — от 0 до 5% (среднее — 2%), задержки умственного развития — от 3 до 35% (среднее — 15%) [182, 190, 225, 304].

Большие неврологические дефекты у выживших недоношенных детей с малой массой тела при рождении колеблются в пределах от 8,5 до 35%, а малых неврологических расстройств — от 13 до 47% [191].

Изучение литературы, посвященной результатам обследования когорт недоношенных детей, показало, что среди 368 выживших детей спастическая тетраплегия была самым распространенным видом церебрального паралича, развивающимся у 3,8% детей, спастическая гемиплегия развивалась у 3,5% детей, спастическая диплегия— у 2,2% детей, атетонидный церебральный паралич — у 0,8% детей и спастическая моноплегия — у 0,5% детей [182].

Согласно Е. М. Карачунской, частота и структура перинатальной гипоксической патологии ЦНС претерпела в настоящее время существенные изменения: значительно уменьшилось количество поражений гипоксически-травматического, гипоксически-ишемического генеза и увеличилось число поражений ЦНС гипоксически-геморрагического генеза, что обусловлено улучшением реанимационной помощи новорожденным детям, более частым выживанием недоношенных детей с тяжелой перинатальной патологией ЦНС [67].

На протяжении последних 20 лет, благодаря развитию интенсивных методов наблюдения и лечения, своевременной коррекции жизненно важных функций у незрелых новорожденных, риск развития отдаленных тяжелых нарушений, при условии выхаживания в специализированных центрах, значительно снизился: даже у самых незрелых — с 50% до 15,4% [195, 249].

Однако обращает на себя внимание нарастание так называемой функциональной патологии (неврозы, нарушения поведения, минимальная мозговая

дисфункция) при увеличении длительности катамнестического наблюдения за недоношенными детьми [238, 241, 253].

Результаты многочисленных проспективных и ретроспективных клинических наблюдений показывают, что специфические симптомы, характерные для поражения сложно организованных структур головного мозга, выпадение или запаздывание в становлении высших психических функций (речи, мышления, памяти и др.) часто отсрочены и начинают отчетливо проявляться лишь в те возрастные периоды, когда наступает время реализации их активности [128, 105, 276, 297].

Определяющими факторами качества будущей жизни недоношенных детей, потребовавших реанимационного ведения, являются специфические соматические и хирургические состояния, регоспитализации и ограничения активности в ежедневной жизни. Наиболее частыми осложнениями у глубоко недоношенных детей являются астма, частые респираторные инфекции верхних и нижних дыхательных путей и отиты, что приводит к повторным госпитализациям. Кроме того, госпитализация нередко необходима для оперативных вмешательств по поводу ортопедической патологии (патологической установки стоп, контрактур при ДЦП), косоглазия, операциях на ЛОР-органах (аденоидиты, тонзиллиты, дефекты трахеи) [68, 193, 203, 248, 255, 260, 273].

По данным Карцевой, у недоношенных детей часто отмечались осложнения ОРВИ, особенно в виде бронхообструктивного синдрома (в 41% случаев) и пневмонии (в 15,9% случаев) на первом году жизни [68].

Также у недоношенных детей в большем, чем у доношенных, проценте случаев выявлялось развитие аллергических реакций, дисбактериоза кишечника, рецидивирующих вирусных заболеваний. Хотя после двухлетнего возраста частота респираторных инфекций значительно снижается, проблемы здоровья остаются актуальными и дети относятся к группе «часто болеющих», что приводит к ограничению физической активности, к низкой школьной посещаемости и плохой успеваемости [23, 68, 46, 80, 283].

Нейман показал, что рахит у большинства недоношенных детей протекал нетяжело и диагностировался в периоде разгара у 44 человек (42,7%). Гипотрофия чаще встречалась у детей с массой 1000–1500 г при рождении (89,90%) и была II–III степени, а у детей с массой 1500–2000 г и более была I степени и выявлялась у 14%. Аллергодерматозы обнаружены у 28 детей (27,5%) и проявлялись в основном после пятого месяца жизни, когда младенцы начинали получать прикорм. Фоновые заболевания оказывают отрицательное влияние на физическое развитие детей (недоношенных), так как дети, перенесшие анемию, рахит, гипотрофию, позже догоняют своих сверстников по массе и росту. Недоношенные дети часто болеют, особенно они подвержены риску ОРВИ, которые в 73,6% случаев (73 чел.) наблюдались свыше трех раз в год [97].

Также в ряде исследований отмечено влияние недоношенности на физическое развитие детей. Так, проводили продолжительное исследование роста недоношенных детей (N=2815) в 1998 г. Выявили, что длина при рождении отрицательно влияла на рост ребенка в младенчестве (от 0 до 2 лет), но далее существенно ее влияние не распространялось. Индекс массы тела (ИМТ) при рождении не связан с послеродовым ростом недоношенного ребенка, но длина при рождении и темпы роста в первые 6 месяцев жизни являются важными критериями будущей «карликовости» [213].

По данным Карцевой Т.В. [68], возраст достижения уровня физического развития их доношенных сверстников у абсолютного большинства наблюдаемых детей с I и II степенью недоношенности при рождении составил один год, с III степенью недоношенности — три года, что совпадает с данными ряда авторов [103, 207, 250, 262].

При изучении физического развития глубоко недоношенных детей Т. Г. Максименей отмечено, что гестационный возраст оказывал статистически значимое влияние на его показатели. Массо-ростовой индекс находился в зависимости от гестационного возраста ребенка на протяжении всего первого года жизни, масса тела — до шестимесячного возраста. Отличия в длине тела, ок-

ружности головы и груди у детей с разными сроками гестации отмечались лишь при рождении. Также были выявлены весьма значительные темпы прибавки массы и длины тела, окружности головы и груди у крайне недоношенных новорожденных, превышающие таковые у недоношенных с большей массой тела при рождении и у доношенных детей. Однако, несмотря на интенсивность роста в течение первого года, крайне маловесные дети к трем годам жизни все еще отстают от своих сверстников, которые были рождены в срок [87].

Согласно исследованиям Неймана, увеличение роста идет наиболее интенсивно на протяжении первого года жизни, особенно в первое полугодие. Дети, рожденные с массой 2000 г и более, догоняют по росту своих доношенных сверстников к одному году (89%), дети второй степени недоношенности — к полутора годам, а дети глубокой степени недоношенности — к двум годам и позже (72%) [97].

1.7. Прогнозирование исходов критических состояний периода новорожденности

Прогноз определяется как предсказание на основании имеющихся признаков и симптомов. Установлено, что способность предсказывать будущее лежит в основе медицинской практики и, что большое количество современных исследований в медицине направлено на то, чтобы помочь клиницисту делать более точный прогноз в конкретных клинических ситуациях. Данные, используемые для прогноза, выводятся из наблюдений за целыми контингентами пациентов.

Существуют различные подходы к прогнозированию [33].

Первый — выжидать до наступления момента почти полной уверенности. В данном случае прогноз формулируется только после того, как собраны все данные и установлены все непредвиденные обстоятельства.

Второй подход заключается в объединении всех статистических данных. При этом данные, полученные ранее для группы подобных детей, экстраполируют на конкретного новорожденного.

Третий подход является сугубо индивидуализированным. В этом случае во главу угла ставится ситуация конкретного новорожденного. Хотя этот подход и является наиболее гибким, ему присуща значительная неопределенность.

Особого рассмотрения также заслуживает такой важный вопрос, как неизбежность предсказываемого будущего. Существуют факторы, которые могут изменить исход для ребенка, а также повлиять на способность врача сделать точный прогноз [236].

К ним относятся анатомическая и функциональная пластичность, которая достаточно сильно выражена у маленьких детей с незрелым, еще не полностью развитым мозгом [16, 105, 128, 276].

Также существуют такие моменты, как индивидуальная жизнеспособность и значительные различия между отдельными индивидуумами по реакции на сходные неврологические поражения [230].

И, наконец, были определены способные влиять на исход внешние факторы, такие как предоставление медицинской помощи, в особенности реабилитационной, и ее доступность [11, 17, 56, 266].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что вмешательство на ранних этапах изменяет окончательный исход [180, 204, 212].

В настоящее время существует три точки зрения на прогноз нервно-психического развития недоношенных детей:

1. Полноценное нервно-психическое развитие возможно у большинства недоношенных детей, в том числе и у имевших очень низкую массу тела при рождении, однако темпы развития этих детей до 1–1,5 лет задержаны.

2. Большинство недоношенных детей демонстрируют не только темповую задержку развития до 1–1,5 лет, но в дальнейшем и широкий диапазон более или менее выраженных отклонений от нормы: от личностных и поведенче-

ских нарушений до грубых дефектов в моторике или в познавательной деятельности.

3. Будущее недоношенного ребенка зависит не столько от самого факта недоношенности и ее степени, сколько от сопутствующих преждевременному рождению неблагоприятных факторов, и прежде всего — патологии беременности и родов [3, 29, 55, 161].

В настоящее время существует множество точек зрения на влияние разных перинатальных факторов на прогноз ребенка, перенесшего критические состояния периода новорожденности.

Самым важным фактором, влияющим как на выживаемость, так и на частоту случаев нарушения нервной системы у недоношенных детей, признается осуществление перинатального интенсивного ухода до родов и быстрое начало и непрерывное проведение неонатального интенсивного ухода после рождения ребенка [194, 223, 236, 256].

Однако значение других перинатальных факторов, связанных с отягощенным инфекционным анамнезом матери и ребенка, специфическими чертами протекания заболевания и ведением беременности не столь ясно [235].

В тех случаях, когда показатели смертности и частоты случаев инвалидизации недоношенных детей остаются относительно высокими, важно выявить перинатальные факторы риска, поскольку дальнейшее улучшение исходов зависит от выбора стратегии, направленной на устранение этих неблагоприятных влияний перинатальных факторов.

Было отмечено, что шкала Апгар имеет довольно слабое отношение к асфиксии в перинатальном периоде. Эта шкала неспецифична и ей в большой степени не хватает надежности и достоверности. Однако в медицинской практике ее можно использовать в качестве возможного прогностического инструмента. Хорошо подтверждено, что оценки по шкале Апгар, проведенные на первой и пятой минутах, не обладают значительным прогностическим значением [104, 108, 207].

Судороги у новорожденного являются еще одним клиническим маркером, который может навести на мысль о повышенном риске отсроченных неврологических последствий. Наличие у новорожденного судорог повышает риск последующего значительного нейромоторного нарушения в два-пять раз [190, 306].

Отмечено неблагоприятное прогностическое значение низкоамплитудной кривой на ЭЭГ, отсутствия биоэлектрической активности и наличия пароксизмальной активности для развития ребенка [186,233].

Основной фон ЭЭГ более значим для прогноза, чем пароксизмальная активность головного мозга. Угнетенная кривая имеет высокую прогностическую ценность для неблагоприятного исхода заболевания (смерть или инвалидизация) [299].

Дополнительными клиническими прогностическими показателями нежелательного исхода являются позднее начало самостоятельного дыхания - 30 и более минут и необходимость проведения реанимации с использованием непрямого массажа сердца [254].

По данным Федоровой Л.А, патологические состояния острого периода (гипонатриемия, гемодинамические состояния, требующие инотропной поддержки, олигурия), а также инфекционная патология (сепсис, некротический энтероколит), достоверно коррелировали с неблагоприятным неврологическим исходом [153].

Асфиксия в перинатальном периоде поражает не только головной мозг, но также вовлекает и другие системы и органы. Действительно, существуют механизмы, которые могут защитить мозг за счет других органов [163].

Особое внимание было уделено почкам. Было показано, что олигурия в значительной степени связана с более тяжелыми формами энцефалопатии новорожденных [50].

Не удивительно, что появление олигурии также с высокой вероятностью указывает на то, что у ребенка в дальнейшем может возникнуть повреждение ЦНС [12].

Не совсем ясно, предоставляет ли проявление такого нарушения функции почек дополнительную прогностическую информацию, более ценную, чем та, которая получена в результате только клинической неврологической оценки.

Определенное прогностическое значение имеют данные методов визуализации головного мозга.

К настоящему моменту нейросонография рассматривается, в основном, как скрининговый метод, с помощью которого выделяется группа детей, которая подлежит более глубокому компьютерно-томографическому, магнитно-резонансному, протонно-спектроскопическому исследованию [16, 134, 143, 151].

Сравнительное изучение методов визуализации головного мозга и клинических исходов ПГИЭ показало, что при наличии изменений на нейросонограммах (ультразвуковые признаки кровоизлияния, лейкомаляции) возможны нормальные неврологические исходы [240, 274, 278, 287, 298].

Вышеприведенная информация позволяет предложить парадигму прогностических мероприятий для новорожденного, родившегося в асфиксии, которая даст разумную уверенность в точности прогноза, а также использует те методы исследования, которые имеются практически повсюду.

Более надежные прогнозы позволят реализовать две тесно связанных задачи — более строгой оценки фармакотерапевтических вмешательств и усиления этического аспекта работы в этой проблемной области.

1.8. Факторы риска развития ретинопатии недоношенных

Ретинопатия недоношенных – сосудисто-пролиферативное поражение сетчатки, приводящее к необратимой слепоте.

В последние годы РН выходит на первое место среди причин инвалидности по зрению у детей. Если в 1940–1950-е годы РН являлась причиной слепоты у 6–18% детей, то в настоящее время этот показатель в США, Канаде и Швеции, достигает 20% [197, 237, 246].

Распространенность РН по данным зарубежных авторов составляет от 17% до 43% среди детей группы риска [187, 191, 222].

К группе риска относятся недоношенные дети, рожденные с массой тела менее 2000 г и на сроке гестации менее 34 недель.

Частота РН в России также варьируется от 9,4% до 37,4% [37, 75, 113, 116].

Частота РН среди детей со сроком гестации до 32 недель достигает 64,0%, а с массой до 1500 г — 68,4% [114, 123].

К наиболее значимым неонатальным факторам риска возникновения РН относятся: малый срок беременности, низкая масса тела ребенка при рождении, синдром дыхательных расстройств новорожденного, тяжелая асфиксия, применение допмина [10, 116, 123, 131].

Причем, детальный анализ более 4000 младенцев с весом менее 1250 г на момент рождения, проведенный группой авторов, показал, что риск прогрессирования заболевания до пороговой стадии возраста со снижением веса на каждые 100 г и уменьшением срока гестации на каждую неделю. По их подсчетам, увеличение массы на 100 г снижает риск плохих исходов на 27% [225].

Частота РН коррелирует с тяжестью общего состояния новорожденного в первую очередь за счет развития РДС, в связи с чем возникает необходимость проведения оксигенотерапии и ИВЛ. При этом необходимо подчеркнуть, что проведение ИВЛ более трех дней и кислородотерапии более месяца являются объективными факторами развития РН [138].

Обнаружена более тесная связь между 3-й и 4-й стадиями РН и внутривенными кровоизлияниями, что подчеркивает, как обе эти чрезвычайно сложные патологии зависят от ограниченной способности недоношенного младенца к саморегуляции церебрального и ретинального потока крови [257].

Изучали неонатальный анамнез группы младенцев с массой тела при рождении от 500 до 1250 г, страдающих РН различной степени тяжести. При использовании многофакторного анализа для определения неонатальных факторов риска возникновения ретинопатии, была установлена высокая корреляция данного заболевания с ВЖК III–IV-й степени [224].

Выявлено, что такие факторы, как пол, рН 7,0 или менее, PO₂ 35 mm Hg или меньше, сепсис, фототерапия, малый для гестационного возраста срок, не связаны с риском РН. Гестационный возраст 32 недели повышал риск РН по сравнению с гестационным возрастом 36 недель (отношение шансов — 2,95; 95%-ный доверительный интервал — 2,18–4,01). ИВЛ после рождения (отношение шансов — 2,29; 95%-ный доверительный интервал — 1,70–3,15) и трансфузии (отношение шансов — 5,28; 95%-ный доверительный интервал — 3,80–7,23) повышали риск независимо от гестационного возраста. Кислород более трех дней не увеличивал риск РН (отношение шансов — 1,06; 95%-ный доверительный интервал — 0,67–1,70) [245].

Учитывая функциональную связь коры головного мозга и сетчатки глаза, их тесную взаимосвязь, единство строения и функций можно предположить существование общего повреждающего фактора (возможно перинатальной гипоксии) на ЦНС и орган зрения [270].

По мнению Г.В. Яцык, повреждающее действие внутриутробной гипоксии у недоношенных детей наиболее часто усугубляется при рождении вследствие незрелости ребенка, его неготовности к адаптации в интранатальном периоде [170].

Выявлено, что у младенцев с молниеносной РН уровни билирубина в раннем неонатальном периоде были значительно ниже, чем у младенцев с 1-й и 2-й стадией РН или без ретинопатии вообще. Автор подтвердил предположение ряда исследователей, что билирубин может быть защитным фактором в предотвращении прогрессирования РН и его следует рассматривать как гаситель сво-

бодных радикалов, т.е. естественный антиоксидант, благоприятно влияющий на незрелую сетчатку и снижающий частоту развития РН [10].

Проведен анализ корреляции между степенью тяжести РН и инфекцией недоношенного младенца. Автор указывает на хорошую ассоциативную связь между ними. Оказалось, что среди недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г и гестационным возрастом ниже 32-х недель, имевших в анамнезе в абсолютном большинстве (64,4%) инфекционную патологию, РН необратимых стадий развилась у 19,2% детей. В сравнении с такой же группой детей, но без инфекции, РН имела место лишь в 7,7% наблюдений [138].

Перечисленные неблагоприятные факторы имеют высокую меру сопряженности с возникновением ретинопатии недоношенных. Эти факторы встречаются не изолированно, в большинстве случаев сочетаясь между собой, соответственно потенцируют друг друга и приводя к нарастанию кислородной недостаточности и развитию биохимических изменений в организме новорожденного — гипогликемии, пониженной сатурации крови, метаболического ацидоза и др.

Резюме

Системный подход к оценке состояния здоровья предполагает комплексное изучение причин нарушения функционирования организма, последовательность восстановления активности органов и систем. Требуют изучения влияние перенесенных критических состояний периода новорожденности на морфофункционально «незрелые» системы недоношенных детей и дифференциация процессов «созревания» и патологических состояний у младенцев.

Накоплены обширные знания о факторах риска развития тяжелых патоморфологических изменений ЦНС. Однако до настоящего времени остаются неисследованными иммуно-патологические закономерности формирования структурных повреждений ЦНС, инвалидизирующих заболеваний у недоно-

шенных детей. Требуют изучения клинико-иммунологические особенности инфекционных заболеваний младенцев первых двух лет жизни и динамика показателей их иммунологического профиля в первые два года. Прежде всего, необходимость исследования определяется возможностью профилактики заболеваний у недоношенных младенцев и, следовательно, улучшением состояния их здоровья.

Главная проблема развивающейся науки прогнозирования, как было показано выше, заключается в том, как снизить неопределенность и благодаря этому улучшить медицинскую и этическую стороны оказания помощи ребенку в начале его жизни. Следовательно, важно определить вероятность (высокая или низкая) инвалидизирующих заболеваний уже в неонатальном периоде жизни, что позволит более индивидуально проводить реабилитацию указанного контингента детей и предупредить полипрогмазию. Возможно, высокой диагностической значимостью для прогнозирования являются НСБ, величина которых остается неизвестной в разные периоды жизни при различных патологических состояниях недоношенных младенцев.

В настоящее время система динамического наблюдения за детьми в различные периоды раннего детства до конца не отработана, а ее отдельные фрагменты не позволяют обеспечить необходимый уровень оказания медицинской и психолого-педагогической помощи этому сложному контингенту пациентов.

В связи с этим вопрос о совершенствовании принципов динамического наблюдения за процессом становления основных параметров нервно-психического и физического развития как на первом году жизни недоношенных детей, так и в последующие возрастные периоды, становится с каждым годом все более острым.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению факторов риска развития РН, важно проведение проспективного изучения факторов прогрессирования РН до необратимых степеней с целью дальнейшего совершенствования неонатальных и офтальмологических технологий.

ГЛАВА 2. Общая характеристика больных, методов исследования и лечения

Работа выполнена на базе неонатальных отделений ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга в 2003–2004 годах (гл. врач, к. м. н. Боярский С. М.), катамнестическое 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.) в 2003—2006 годах. Изучались 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 неонатальные отделения ОДКБ № 1 на 0–3 сутки жизни из родильных домов Свердловской области и г. Екатеринбурга. Среди наблюдавшихся больных мальчики составили 67 человек, девочки — 66 человек.

В зависимости от структурных повреждений нервной системы, выявленных по данным нейросонографии и компьютерной томографии головного мозга, все больные были разделены на четыре клинические группы:

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

Разделение на 3-ю и 4-ю группы проведено на основании длительности ПВИ у недоношенных детей [40, 66].

Критерии исключения:

- дети, не нуждавшиеся в кислородотерапии;
- дети, умершие в стационаре;
- дети, имевшие сочетание ВЖК III–IV степени и ПВЛ;
- наличие ВПР (множественных), ВПР головного мозга;
- наличие эндокринной патологии (врожденной);

— дети, которым проводилось переливание компонентов крови до забора крови на иммунологическое исследование;

— дети из двоен;

— дети, имевшие СЗВУР.

Анализируя распределение больных в зависимости от степени недоношенности (табл. 2.1), выявлено, что ПВЛ формировалась практически в равном соотношении у недоношенных III и II степени и реже у экстремально недоношенных детей.

Таблица 2.1. Характеристика исследуемых групп больных в зависимости от степени недоношенности

Степени недоношенности	1 группа (n=30)	2 группа (n=17)	3 группа (n=41)	4 группа (n=45)	Всего (n=133)
II степень	12 (40%)	4 (23,5%)	7 (17,1%)	37 (82,2%)	60 (44,7%)
III степень	16 (53,3%)	13 (76,5%)	27 (65,8%)*	8 (17,8%)	64 (47,7%)
IV степень	2 (6,7%)	—	7 (17,1%)*	—	9 (7,6%)

* Статистически значимые отличия 3-й и 4-й группы.

Массивные ВЖК отмечены у новорожденных III степени и не развивались у детей IV степени недоношенности, что противоречит большинству сведений об эпидемиологии ВЖК. Длительная ПВ-ишемия чаще отмечена среди глубоко недоношенных детей (III и IV степени), в отличие от менее продолжительной ПВ-ишемии, более характерной для детей II степени, что подтверждает известные литературные данные ($p < 0,05$) [270].

Масса тела при рождении у детей 1-й, 2-й и 3-й исследуемых групп не отличалась и составляла:

Me (P25%–P75%)=1450 (1280–1650) г,

Me (P25%–P75%)=1290 (1200–1420) г,

и Me (P25%–P75%)=1280 (1100–1420) г, что было меньше, по сравнению с новорожденными 4 группы (Me(P25%–P75%)=1750(1580–1900)г, $p < 0,05$).

Срок гестации при рождении недоношенных детей был одинаков у детей 1-й, 2-й и 3-й групп:

Me(P25%–P75%)=29 (28–31) нед.,

Me(P25%–P75%)=29 (28–30) нед.,

Me(P25%–P75%)=28,5 (27–30) нед. и меньше, по сравнению с детьми 4-й группы (Me(P25%–P75%)=32(30–34) нед., $p < 0,05$).

Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксического и гипоксически — гемморагического генеза диагностировано у большинства детей в качестве основного или конкурирующего диагноза (табл. 2.2).

Таблица 2.2. Нозологическая характеристика 1-й группы больных, %

Основной	%	Конкурирующий диагноз	%	Сопутствующий диагноз	%
ППЦНС гипоксически-гемморрагического генеза	50	1) КРДС	50	1) Постгипоксическая кардиопатия	100
		2) ВУИ	33	2) Ранняя анемия недоношенных детей	94
		3) БЛД	20	3) Гипербилирубинемия смешанного генеза	99
Неонатальный сепсис	26,6	1) ППЦНС постгипоксического генеза	39	4) Функциональная недостаточность ЖКТ	100
		2) КРДС	20	5) Энтероколит, вызванный условно-патогенной флорой	26
		3) БЛД	9,9	6) ИМВП	13
ППЦНС гипоксического-го генеза	9,9	1) КРДС	9,9	7) Трахеобронхит поствентиляционный	60
ВУИ	13,9	1) КРДС	3,3	8) Омфалит	27
				9) Кандидоз кожи и слизистых	76

Сочетание ПВЛ с ВЖК I–II степени составило 50%, что согласуется с данными многочисленных исследований об общности патогенетических механизмов развития ВЖК и ПВЛ.

Грубые поражения нервной системы становятся тем важным «запалом», пусковым механизмом ССВО, которые вызывают в последующем каскадную

реакцию выброса медиаторов воспаления и при нарушенной регуляторной функции ЦНС происходит повреждение контролирующей функции иммунной системы [293]. В этих условиях ССВО и осложняется гнойно-воспалительными заболеваниями, такими как сепсис, тяжелейшие энтероколиты, трахеобронхиты и локальными “малыми” гнойными инфекциями, такими как омфалит и другие. Сепсис у детей указанной группы характеризовался обязательным включением ЖКТ в патологический процесс.

Следующий диагноз: ВУИ. Подтвержденная ВУИ диагностирована у одного ребенка (ранний врожденный сифилис), неподтвержденный микробиологически, серологически и вирусологически диагноз был у 13 детей. При постановке диагноза учитывался анамнез беременности и родов, гинекологический анамнез, особенности клиники, данные лабораторных и функциональных методов исследования. У всех детей с основным диагнозом ВУИ или сепсис, конкурирующим диагнозом являлась перинатальная энцефалопатия тяжелой степени, что подтверждает взаимосвязь между регуляторными механизмами нервной и иммунной системы [129].

Почти каждый третий ребенок этой группы в качестве конкурирующего диагноза имел БЛД, которая наряду с ПВЛ и тяжелыми инфекциями, оказывает огромное влияние на прогноз недоношенных детей.

Выявлена высокая частота сопутствующих диагнозов: ранняя анемия недоношенных разной степени, постгипоксическая кардиопатия, гипербилирубинемии недоношенных (чаще смешанного генеза), функциональная недостаточность ЖКТ, кандидозы кожи и слизистых и другие, что свидетельствует о заинтересованности всех органов и систем «незрелого» ребенка, находившегося в критическом состоянии.

Рассматривая таблицу распределения больных по нозологическим формам в группе детей, перенесших массивные ВЖК (табл. 2.3.) отмечено развитие неонатального сепсиса у каждого третьего ребенка.

Таблица 2.3. Нозологическая характеристика 2-й группы больных, %

Основной	%	Конкурирующий диагноз	%	Сопутствующий диагноз	%
ППЦНС гипоксически- геморрагичес- кого генеза	70,5	1) КРДС	64,9	1) Постгипоксическая кардиопатия	100
		2) ВУИ	35	2) Ранняя анемия недоношенных детей	100
		3) БЛД	5,8	3) Гипербилирубинемия смешанного генеза	100
Неонатальный сепсис	29,5	1) КРДС	29,5	4) Функциональная недостаточность ЖКТ	100
		2) ВУИ	11,6	5) Энтероколит, вызванный условно-патогенной флорой	29
		3) БЛД	5,8	6) ИМВП	11,6
				7) Трахеобронхит поствентиляционный	64,9
				8) Омфалит	34
				9) Кандидоз кожи и слизистых	70

Возможно, развитие массивных ВЖК сопровождается выраженным «иммунологическим провалом», способствующим транслокации микроорганизмов из различных органов в кровь. Также результатом иммунологического «провала» является присоединение вторичной инфекции и развитие СПОН. Чаще всего транслокация происходит из ЖКТ недоношенного ребенка, что подтверждается 100% вовлечением указанной системы в септический процесс. В почти половине случаев массивные ВЖК развивались на фоне ВУИ. Подтвержденный диагноз ВУИ был у одного ребенка (микоплазменная инфекция), неподтвержденный микробиологически, серологически и вирусологически диагноз был у семи детей.

Патоморфологическим субстратом ППЦНС гипоксически-гемморрагического генеза у детей 3-й группы была длительная ПВ-ишемия в сочетании с ВЖК I–II степени (табл. 2.4).

Таблица 2.4. Нозологическая характеристика 3-й группы больных, %

Основной	%	Конкурирующий диагноз	%	Сопутствующий диагноз	%
ППЦНС гипоксически-геморрагического генеза	36	1) КРДС	28,8	1) Постгипоксическая кардиопатия	96
		2) ВУИ	19,2	2) Ранняя анемия недоношенных	94
Неонатальный сепсис	24	3) БЛД	9,6	3) Гипербилирубинемия смешанного генеза	96
		1) ППЦНС постгипоксического генеза	24	4) Функциональная недостаточность ЖКТ	100
		2) РДС	19,2	5) Энтероколит, вызванный условно-патогенной флорой	34
ППЦНС постгипоксического генеза	40	3) БЛД	4,8	6) ИМВП	9,6
		1) КРДС	38,4	7) Трахеобронхит поствентиляционный	86
		2) ВУИ	19,2	8) Омфалит	36
				9) Кандидоз кожи и слизистых	86

Среди сопутствующих диагнозов выделялась более высокая, чем у детей других групп частота энтероколитов, вызванных условно-патогенной флорой, что возможно объясняется маловесностью указанного контингента детей (в этой группе отмечено наибольшее число экстремально недоношенных) и следовательно их низкими защитными и адаптационными возможностями.

Анализируя нозологические диагнозы детей 4 группы (табл. 2.5) выявлена меньшая частота как генерализованных, так и локализованных бактериальных инфекций по сравнению с детьми 1, 2 и 3 исследуемых групп.

Таблица 2.5. Нозологическая характеристика 4-й группы больных, %

Основной	%	Конкурирующий диагноз	%	Сопутствующий диагноз	%
ППЦНС гипоксически-геморрагического генеза	22	1) КРДС	17,6	1) Постгипоксическая кардиопатия	88
		2) ВУИ	17,6	2) Ранняя анемия недоношенных	84
		3) БЛД	4,4		

Неонатальный сепсис	15	1) ППЦНС постгипоксического генеза 2) КРДС 3) БЛД	15 15 2,2	3) Гипербилирубинемия смешанного генеза 4) Функциональная недостаточность ЖКТ 5) Энтероколит, вызванный условно-патогенной флорой	98 98 17,6
ППЦНС Гипоксического генеза	63	1) КРДС 2) ВУИ	50 35,2	6) ИМВП 7) Трахеобронхит поствентиляционный 8) Омфалит 9) Кандидоз кожи и слизистых	6,6 50 18 53

Практически с такой же, как и для больных других групп, частотой диагностирована ВУИ. Подтвержденный диагноз имел один ребенок (внутриутробная ЦМВ-инфекция), неподтвержденный микробиологически, серологически и вирусологически диагноз был у 22 детей. Однотипность основных и конкурирующих диагнозов еще раз подтверждает тезис о том, что этиологический фактор повреждения ЦНС может быть различным: гипоксически-ишемическое или гемморагическое поражение нервной системы, тяжелые внутриутробные и постнатальные инфекции. Все эти состояния вызывают развитие каскада биофизических, биохимических реакций и ведут к формированию функциональной или органической недостаточности, как ЦНС, так и всех органов и систем организма.

Соответственно наличию заболеваний у обследованных новорожденных детей им проводилась терапия:

I. Оптимизация кислородного транспорта посредством респираторной поддержки (продленная ИВЛ, самостоятельное дыхание с положительным давлением в дыхательных путях, режим вспомогательной вентиляции), нормализация сердечного выброса, сосудистого тонуса, периферического кровообращения. Признаки острой дыхательной недостаточности имелись у 110 детей, которым потребовалось проведение ИВЛ. Для осуществления ИВЛ использовались респираторы: «Sensor Medics 3100 А», «V.I.P. Bird», «SLE 2000», «Babylog

8000», «Bear ВР 2001». Транспортировка детей, находящихся в тяжелом состоянии, на ИВЛ осуществлялась в ОДКБ № 1 врачами - реаниматологами отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных при помощи авто- и авиатранспорта. Перегоспитализация больных проводилась в транспортных инкубаторах «Babylog 2», «Т1 100 Trail-Blazer» и «Т1 500». Адаптировать больного к респиратору стремились за счет подбора режима и изменения параметров ИВЛ. Кроме этого, для синхронизации пациента с респиратором применялась медикаментозная седатация и миоплегия. При дыхательной недостаточности, вызванной дефицитом сурфактанта, проводилось введение препарата «Курорсурф» эндотрахеально.

II. Нормализация сердечного выброса осуществлялась посредством адекватной инфузионной программы. В ее состав входили глюкозо-солевые растворы, растворы электролитов. Для купирования геморрагического синдрома проводилась трансфузия СЗП, для коррекции анемии – эритроцитарной массы и отмытых эритроцитов, для коррекции тромбоцитопении – трансфузия тромбоцитарной массы. С целью волемической нагрузки использовалось болюсное введение физиологического раствора. Введение альбумина с целью коррекции гиповолемии проводилось в единичных случаях. При необходимости подключались средства инотропной поддержки (допмин, дофамин, добутрекс, адреналин). Для проведения инфузионной терапии проводилась катетеризация пупочной, подключичной вен, глубоких вен конечностей и головы (глубокие венозные линии), а также периферических вен.

III. Рациональная антибактериальная терапия строилась на принципах начала лечения с момента поступления в блок интенсивной терапии. Применялось внутривенное, внутримышечное или, в редких случаях, пероральное введение одного, двух или трех препаратов с учетом их синергизма в максимальных дозировках. Препарат выбирался с учетом очага инфекции и обширности поражения. Схема терапии менялась при получении бактериологических данных. Продолжительность антибиотикотерапии определялась индивидуальным

течением заболевания. Коррекция антибактериальной терапии проводилась совместно с клиническим фармакологом.

IV. Нутритивная поддержка, которую получали все больные. Ее объем, калораж и пути введения определялись тяжестью гиперкатаболической реакции, особенностью клиники, степенью недоношенности ребенка. Чаще всего применялся комбинированный вариант питания (энтеральный + парентеральный). При парентеральном питании в качестве донаторов пластического материала использовались растворы кристаллических аминокислот (вамин, аминоквенос, аминокпед, инфузамин, инфузол). Для калорической поддержки – растворы глюкозы 5%, 10%, 20% и 40%, жировые эмульсии (интралипид, липофундин). Энтерально дети вскармливались грудным молоком и адаптированными молочными смесями для недоношенных детей («Пре-Нутрилак»). Смеси вводились болюсно или капельно в течение суток с индивидуально подобранной скоростью через орогастральный зонд. В качестве пищевых добавок к энтеральной смеси использовались эубиотики (лактобактерин).

V. Иммунокоррекция – у ряда пациентов применялись концентраты иммуноглобулинов классов М и G в виде препарата «Пентаглобин».

VI. Диагностирование дисфункции ЦНС являлось показанием к использованию церебропротекторных препаратов (пираретам, церебролизин, пантогам).

Состояние детей на этапе родильного дома оценивалось ретроспективно по данным медицинской документации.

Клинический контроль за состоянием больных в стационаре проводили по шкале «НЕЙСВ» – собственная модификация шкалы Э.К. Цыбулькина «DINAR-NEO» (версия «Роддом») [159]. Подробное описание шкалы можно найти в приложении 2.

«DINAR-NEO» состоит из оценки неврологической, сердечно-сосудистой и респираторной системы новорожденного, включающей элементы лечения и его эффективность. К этой технологии была добавлена шкала для функцио-

нальной оценки системы экскреции и ЖКТ. Оригинальность шкалы заключается в том, что экспертно оценивался не только клинический статус новорожденного, функционально и лабораторно определялось состояние его органов и систем, но и терапия, проводимая данному пациенту. Выраженность каждого показателя (клинические, лабораторные данные, терапия) оценивалась в баллах— от 1 до 4 (в зависимости от степени компенсации состояния). Баллы суммируются с последующим делением суммы на количество учитываемых признаков и получением результата в виде интегральных показателей (ИП), которые в последующем были математически обработаны. При этом уровень оценки каждой системы определял степень ее поражения от компенсированного состояния до полной несостоятельности, согласно рекомендациям Д.Н.Сизова [135], адаптированным к периоду новорожденности:

1–1,4 балла — компенсированное состояние;

1,5–2,4 баллов — субкомпенсированное состояние;

2,5–3,4 баллов — декомпенсированное состояние;

3,5 балла и более — полная несостоятельность системы.

Оценку тяжести состояния физиологических систем по вышеуказанной шкале, проводили по периодам: 0–3, 4–6, 7–13, 14–20, 21–27, 28 и более суток жизни.

Неврологический статус оценивали еженедельно, до момента выписки ребенка из отделения, основываясь на рекомендациях комитета экспертов ВОЗ, 2001г, с обязательным учетом постконцептуального возраста на момент осмотра и особенностей соматического и неврологического статуса недоношенных новорожденных. Под постконцептуальным возрастом понимали полный возраст ребенка в неделях с начала последнего менструального цикла матери [175, 297].

Всем детям проводили НСГ в динамике с целью объективизации клинических признаков перинатального поражения ЦНС и наблюдения за трансформацией выявленных структурных церебральных нарушений (всего проведено

455 исследований). В стационаре исследование проводили один раз в 7–14 дней через большой родничок секторальными датчиками 5 и 7,5 МГц с помощью аппаратов фирмы «Siemens» «Aloca-500» и «SIM 5000 plus» путем последовательного получения десяти стандартных сечений в коронарной и сагиттальной плоскостях по общепринятой методике [151]. Ишемические изменения оценивали согласно классификации L. S. de Vries et al, выделяющей четыре степени тяжести гипоксически-ишемических поражений (табл. 2.6) [251]. По мнению авторов и исследователей, применявших данную методику, использование единого подхода к трактовке НСГ-картины позволяет стандартизировать получаемые результаты при оценке отдаленных исходов ишемических поражений ЦНС [278, 298].

Таблица 2.6. Классификация гипоксически-ишемических изменений головного мозга, основанная на данных НСГ

Степень поражения	Нейросонографическая картина
I	Транзиторное повышение эхогенности перивентрикулярных зон, сохраняющееся более 7 дней
II	Разрешение повышенной эхогенности перивентрикулярных зон с образованием мелких фронтопариетальных кист
III	Разрешение ишемических изменений с образованием множественных разнокалиберных кистозных образований в перивентрикулярных зонах
IV	Распространение повышения эхогенности глубоко в белое вещество полушарий, разрешающееся с образованием кист субкортикально

Выделяли четыре степени внутрижелудочковых кровоизлияний (табл. 2.7).

Таблица 2.7. Классификация ВЖК, основанная на данных НСГ
(M. Levene, L.Crespigny, 1983)

Степень ПИВК	Нейросонографическая картина
I	Локализованные на уровне герминативного матрикса субэпендимальные кровоизлияния (односторонние или двусторонние) менее 10 мм в наибольшем размере
II	Субэпендимальные кровоизлияния более 10 мм в наибольшем размере, часто с прорывом в желудочковую систему с небольшой ее дилатацией
III	Визуализация тромба или тромбов в просвете желудочковой системы с развитием венрикуломегалии
IV	Комбинация внутрижелудочкового кровоизлияния с перивентрикулярным, часто представляет собой вариант паренхиматозного перивентрикулярного кровоизлияния (геморрагический инфаркт)

Также для объективной оценки функционального состояния органов и систем применялись: ультразвуковое исследование сердца, печени, почек, тимуса (на аппаратах фирмы «Siemens» «Aloca-500», «SIM 5000 plus»), рентгенография органов грудной клетки, брюшной полости, компьютерная томография (на аппаратах фирмы «Siemens»); всего проведено 1742 исследования.

Состояние гемодинамики (АД, ЧСС), кардиография и уровень оксигенации (сатурация) регистрировались непрерывно на мониторах «Marquella Hellige», «Oxupleth Novamatrix»; всего проведено 2228 исследований.

Определение газов крови, рН проводилось в гепаринизированных пробах цельной крови на анализаторе «Stat Profile рНОх Plus»; проведено 1904 исследования.

Контролировалось состояние основных видов обмена веществ с определением концентрации в сыворотке крови белка, альбумина, билирубина, мочевины, глюкозы, активности аспартат- и аланин-аминотрансфераз при помощи биохимических анализаторов «Cobas mira plus» и «Integra 400 plus»; всего проведено 778 исследований.

Уровень электролитов определялся с помощью ионоселективных электродов аппаратом фирмы «Medica, USA»; всего проведено 560 исследований.

Исследования общего анализа крови проводились на автоматическом гематологическом анализаторе «Cell-Dyn 3700» фирмы «Abbott»; проведено 1987 исследований.

Исследования общего анализа мочи проводились на полуавтоматическом мочевом анализаторе «Clinitek 500» фирмы «Bayer», предназначенном для считывания реагентных полосок по принципу отражательной фотометрии; всего проведено 1309 исследований.

При исследовании ликвора физические свойства оценивались визуально, химическое определение белка и микроскопия — по унифицированному методу подсчета количества форменных элементов в счетной камере Фукса—Розенталя; всего проведено 259 исследований.

Полимеразные цепные реакции для определения внутриутробных инфекций проводились амплификационными методиками с использованием наборов «Амплисенс» ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ на оборудовании «Терцик МС 02» («ДНК-технология», Россия), «GenAmp PCR System 9600» («Perkin Elmer», США), «GenAmp PCR System 2400» («Applied Biosystem», США); всего проведено 115 исследований.

Бактериологические исследования биологических сред организма (кровь, моча, ликвор, трахеобронхиальный секрет, фекалии) осуществлялись на различных бактериологических средах согласно приказам Минздрава РФ № 375, 535; всего проведено 989 исследований.

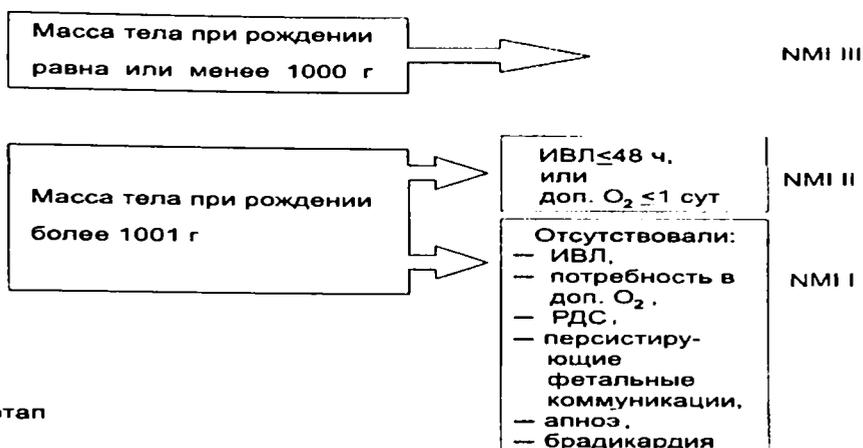
После выписки из стационара катamnестическое наблюдение за состоянием здоровья детей исследуемых групп проводилось со следующей периодичностью: ежемесячно в первое полугодие жизни, затем в 6–9 месяцев, 7–12 месяцев, 12–18 месяцев и 18–24 месяца жизни.

Неврологический статус оценивали синдромологически в соответствии с классификацией, предложенной сотрудниками отдела клинической неврологии

Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР (Якунин Ю.А. и др, 1979).

Для интегративной оценки факторов риска развития неврологических отклонений у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении на первом году жизни, учитывая, что в силу ряда объективных причин шкала ПМР Л. Т. Журбы и Е. М. Мастюковой (1981) неприменима у недоношенных детей, использовался индекс неонатального клинического риска — Neonatal Medical Index [214]. NMI учитывает массу тела ребенка при рождении, проведение ИВЛ, потребность в дополнительной оксигенации и ее длительность, персистенцию фетальных коммуникаций, наличие апноэ и брадикардии, уровень гипербилирубинемии, потребовавший проведения ОЗПК, наличие и степень ПИВК, ПВЛ, а также наличие синдрома неонатальных судорог и менингита (рис. 1).

1-й этап



2-й этап



Рис. 1. Оценка неонатального клинического риска по Корнеру, схема (Korner A, 1993)

Анализируя степень индекса неонатального клинического риска у детей исследуемых групп, выявлено, что все дети 1-й и 2-й группы имели NMI V степени (табл. 2.8). При этом степень NMI определяли тяжелые структурные повреждения головного мозга. Большинство детей 3-й и 4-й группы имели NMI III степени за счет длительности ИВЛ (3–15 суток), наличия апное, функционирующих фетальных коммуникаций. Больные 3-й группы чаще имели NMI IV и V степени по сравнению с новорожденными 4-й группы ($p < 0,05$). Показателями, определяющими степень NMI, были длительная (более 29 суток) ИВЛ, наличие судорог, апное, потребовавшие проведения реанимационных манипуляций, развитие менингита.

Таблица 2.8. Индекс неонатального клинического риска у детей исследуемых групп.

Степень NMI	1 группа (n=30)		2 группа (n=17)		3 группа (n=41)		4 группа (n=45)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	–	–	–	–	–	–	–	–
II	–	–	–	–	6	14,6	14	31,1
III	–	–	–	–	21	51,2	27	87,1
IV	–	–	–	–	6	14,6**	2	4,4
V	30	100*	17	100*	8	19,5	2	4,4

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

** Статистически значимые отличия 3-й и 4-й группы.

Таким образом, дети с тяжелыми структурными повреждениями головного мозга (1-я и 2-я группы) имели максимальный индекс неонатального клинического риска, что соответствует многочисленным данным о важности патоморфологических изменений ЦНС для прогноза ПМР. Дети, перенесшие длительную ПВИ, имели большее значение индекса неонатального клинического риска, чем новорожденные 4-й группы и, следовательно, большую вероятность неблагоприятного ПМР ($p < 0,05$).

Анализировали физическое развитие в сравнении с данными Чистяковой В.И., 1979 [102]. Оценивали частоту заболеваний (консультации педиатра, невролога, окулиста, ЛОР-врача, логопеда, иммунолога) недоношенных младенцев.

Исследовали гемограмму, копрограмму, ОАМ, иммунологический профиль детей исследуемых групп, проводили ЭКГ, эхо-КГ, УЗИ внутренних органов, НСГ — всего 1256 исследований.

Комплексная оценка состояния иммунной системы проводилась в отделе клинической иммунологии областной детской клинической больницы №1 (зав. лабораторией к.м.н. М.М. Мурзина).

Исследование иммунологических параметров осуществляли в возрасте 0–10 суток жизни, 1.5 мес, 3 мес, 6 мес, 9 мес, 12 мес. и 18–24 месяцев жизни детей — всего проведено 546 исследований. Исследование ликвора на концентрацию ОБМ проводили в возрасте 3–10 суток жизни однократно тем детям, которым забирали ликвор по клиническим показаниям — всего проведено 114 исследований.

Анализировалась лейкоцитарная формула с оценкой абсолютного и относительного содержания лейкоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов.

Количественное определение популяций и субпопуляций лимфоидных клеток проводили методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (г. МОСКВА). При работе с немечеными моноклональными антителами в качестве второго реагента использовали ФИТЦ-меченные F (ab')₂ — фрагменты овечьих антител к IgG мыши. Регистрация проводилась на люминесцентном микроскопе.

Определялись относительная и абсолютная концентрация CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD4⁺ (Т-хелперы/индукторы), CD8⁺ (Т-супрессоры/ цитотоксические клетки), CD20⁺ (В-лимфоциты), CD16⁺ (натуральные киллеры).

Кроме того, оценивали активированные клетки с помощью моноклональных антител к молекулам CD25⁺ (α-цепь рецептора для интерлейкина-2). Как известно, мембранный CD25⁺ экспрессируется на поверхности 15–20% тимоцитов, маркирует активированные лимфоциты медуллярного типа, «сужает» дифференцировку клеток–предшественников, которые становятся способны дифференцироваться, кроме Т-лимфоцитов, и в дендритные клетки (А.А.Ярилин, 1999).

Для характеристики состояния субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, NK-клеток, клеток мозга определяли CD56⁺, одной из функций которого является участие в развитии нервной системы.

Для оценки Fas-зависимого апоптоза определяли количество Fas-антиген-экспрессирующих клеток (CD95+) с использованием моноклональных антител к CD95. Анализ апоптотического механизма иммуносупрессии рассматривается в патогенезе многих заболеваний, в том числе вирусных, аутоиммунных и других.

Определялась концентрация сывороточных иммуноглобулинов А, М, G методом простой радиальной иммунодиффузии по G. Mancini et al., с использованием моноспецифических и стандартных сывороток производства НИИ им. Гамалея.

Концентрация общего иммуноглобулина Е определялась методом трехфазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства ООО «Хема-медика» (Москва), фотометром «Labsystems Multiskan MS», позволяющим высчитать концентрацию IgE от 0 до 1000 Ме/мл и более.

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов оценивались в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза микробными полисахаридами (зимозан) с латексными частицами, что давало возможность, при сравнении аналогичных показателей до и после стимуляции, оценить резервные возможности клеток. Определялась поглотительная способность нейтрофилов с подсчетом относительного и абсолютного количества фагоцитирующих нейтрофилов, подсчитывался фагоцитарный индекс, то есть среднее количество частиц, поглощенных одним нейтрофилом. Метод позволяет оценить состояние неспецифической защиты организма, дать косвенную информацию о состоянии метаболических и мембранных процессов клеток, то есть об адаптационных возможностях организма. Для проведения метода использовались тест-наборы ООО «Диа-М» (Москва).

При помощи ИФА и прибора «Labsystems Multiskan MS» проводились исследования нижеуказанных иммунологических показателей.

Определение количества ИЛ-4 в венозной крови осуществлялось методом твердофазного иммуно-ферментного анализа. Принцип метода основан на

взаимодействии иммобилизированных антител с ИЛ-4 человека в сыворотке крови пациента. Впоследствии происходит связывание ИЛ-4 с вторичными антителами, мечеными пероксидазой хрена, за счет активности которой происходит окрашивание хромогенного субстрата в присутствии перекиси водорода. Учет результатов проводится по оптической плотности раствора [90].

Аналогично проводилось определение количества ИЛ-8, гамма-интерферона, нейроспецифической енолазы в венозной крови и основного белка миелина в спинномозговой жидкости — всего проведено 736 исследований.

Для анализа данных использовались пакеты прикладных программ STATISTICA 7.0 for Windows и Microsoft Excel. Распределения большинства рассматриваемых показателей асимметричны и отличались от нормального. Поэтому использовался квартильный анализ, а проверка значимости различий между независимыми группами проводилась по непараметрическому критерию Краскала-Уоллеса. Различия групп считали статистически значимыми при его уровне меньше 0,05. Показатели в интерквартильном анализе представлены в виде графика (Box & Whiskers), который является корректным для асимметричных распределений. Этот способ представления информации является обычным в медико-биологической статистике. Вместо среднего в таком графике используется медиана — медиана (Me) делит выборку на равные части: 50% объектов выборки имеют значение параметра больше и 50% меньше медианы.

Вместо доверительных интервалов (стандартных отклонений) используются II и III квартили (25% и 75% процентиля), которые содержат 50% всех объектов выборки: 25% больше и 25% меньше медианы. Минимальные и максимальные значения показывают размах показателя. В интервал между Min и Max попадают 100% объектов выборки. Для симметричных нормальных распределений среднее равно медиане, а II и III квартили примерно равны стандартному отклонению.

Резюме

Характеризуя исследуемые группы новорожденных, необходимо подчеркнуть исходно тяжелое состояние всего контингента – для анализа были взяты недоношенные дети с низкой массой тела при рождении, имевшие высокие значения неонатального клинического индекса (II–V степени). Тяжесть исследуемого контингента подтверждалась и высоким процентом применения продленной ИВЛ — у 110 из 133 исследуемых новорожденных, в лечении остальных детей использовали НСРАР и/или кислородную палатку.

Все дети имели следующие основные диагнозы: ППЦНС гипоксического или гипоксически-гемморагического генеза, неонатальный сепсис, ВУИ.

Тяжелые гипоксические поражения головного мозга в 1-й группе детей в 26,6% случаев сочетались с сепсисом и в 46,9% с ВУИ и выступали как конкурирующие диагнозы за тяжесть состояния.

Во 2-й группе детей массивные внутрижелудочковые кровоизлияния сочетались с сепсисом в 29,5% случаев, а с ВУИ, как конкурирующим диагнозом, — в 35% случаев.

В 3-й группе детей неинфекционные заболевания (преимущественно гипоксического генеза) сочетались с сепсисом в 24% случаев, с ВУИ – в 38,4% случаев.

Сочетание ППЦНС гипоксического генеза с сепсисом у детей 4-й группы составило 15 %, с ВУИ — 52,8% случаев.

Локализованные инфекционные бактериальные заболевания, как сопутствующие диагнозы, отмечались в 100% случаев у детей всех исследуемых групп.

Сопутствующие диагнозы и их сочетания были однотипными для новорожденных всех исследуемых групп.

ГЛАВА 3. Последовательность восстановления функциональной активности органов и систем недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности

3.1. Социальный статус, соматические заболевания, течение беременности и родов у матерей детей исследуемых групп.

Анализируя показатели социального статуса матерей детей исследуемых групп, значимых отличий выявлено не было. Отмечено, что практически каждая вторая женщина имела образование ниже среднего, проживала в сельской местности, и родила ребенка вне брака (рис. 2).

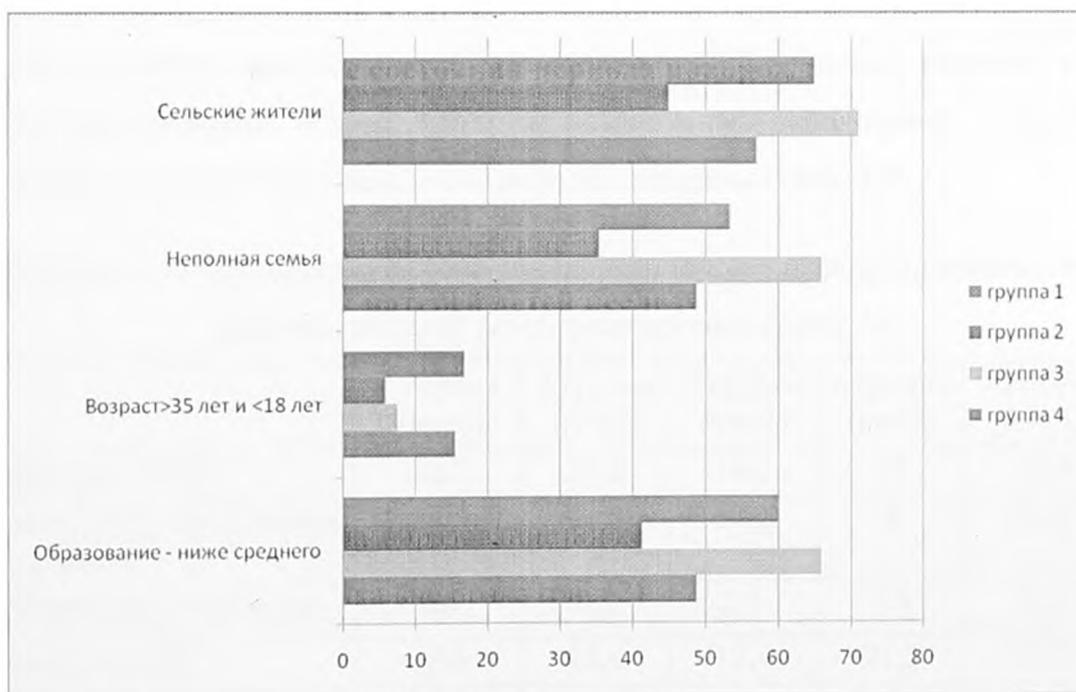


Рис. 2. Показатели социального статуса матерей детей исследуемых групп, %

Вероятно, социальные факторы прежде всего оказали влияние на преждевременность родоразрешения, а не на формирование патоморфологических изменений головного мозга.

Как известно, факторам ante- и интранатального риска отводится значимая роль в формировании всего спектра перинатальной патологии, и в частности ППЦНС [2, 160, 161]. Поэтому при анализе анамнестических данных исходили из имеющихся представлений о степени влияния той или иной патологии беременной на формирование и функционирование фетоплацентарной системы [132, 158]. Кроме того, учитывали наличие заболеваний и состояний, определяющих тактику родоразрешения.

Возраст матерей детей всех исследуемых групп значимо не отличался, составляя 24,5 года.

Анализ экстрагенитальной патологии выявил одинаковое количество следующих заболеваний у матерей: патология почек (хронический пиелонефрит, МКБ, хронический гломерулонефрит), гипертоническая болезнь, эндокринная патология (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), болезни желудочно-кишечного тракта, анемия беременных (у 72% женщин). Развитие в течение беременности острых респираторно-вирусных заболеваний с высокой температурой отмечено у каждой четвертой женщины (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Факторы акушерско-гинекологического и экстрагенитального анамнеза матерей детей исследуемых групп, %

	1 группа (n=30)	2 группа (n=17)	3 группа (n=41)	4 группа (n=45)	Итого (n=133)
Патология почек	22,2	31,5	19,3	14	21,8
Гипертоническая болезнь 1–2 степени	14,3	11,8	17,2	9	13,1
Эндокринная патология	2,8	3,2	2,3	1,4	2,4
Патология ЖКТ	13,6	18,4	12,4	21,2	16,3
ОРЗ с высокой температурой	32,2	19,8	23,6	28,2	25,9
Анемия средней и тяжелой степени	15,6	22,4	12,4	22,4	18,3
Три и более мед. аборта	30*	12	22	9	18,3
Преэклампсия средней тяжести	35,4	34,6	56	59,4	50,4

Преэклампсия тяжелой степени и эклампсия	25,2	18,4	12,6	20	11,5
ХФПН	30	35,7	16,9	28,0	27,6
Угроза прерывания беременности	38,6	42,2	48,9	31,5	40,3

* При сравнении регистрации показателей 1-й и 4-й групп $p < 0,05$.

Течение беременности, осложненной гестозом, зарегистрировано у половины матерей. Преимущественно отмечено развитие преэклампсии средней и тяжелой степени и эклампсии, приводящей к снижению кровоснабжения плода, внутриутробной гипоксии, преждевременному родоразрешению.

Развитие фетоплацентарной недостаточности, результатом которой является нарушение обменных процессов между матерью и плодом, напряжение, а в дальнейшем и срыв адаптационных возможностей плода [125], отмечено, в среднем у каждого третьего ребенка, включенного в исследование.

Как известно, детский организм, развивающийся антенатально в условиях гестоза, сохраняет свое сформировавшееся на уровне плода свойство – отвечать на воздействие максимальными реакциями. У этих детей усиливаются адаптивные сдвиги важнейших систем и органов и активация энергетического обеспечения этих сдвигов. В результате снижаются энергетические субстраты и уровень АТФ, отмечаются потеря организмом тепла, калия и фосфатов, накопление избытка лактатов, нарушение процессов реполяризации в миокарде. Способность таких детей отвечать дискоординированными реакциями на воздействие приводит к тому, что любой раздражитель (гипоксия, экзо- и эндопатоген и другие) вызывает неадекватную ответную реакцию, быстро выходящую за рамки адаптивно-компенсаторной реакции, происходит наработка большого числа цитокинов, нейротрансмиттеров и других биологически активных веществ и процесс становится неуправляемым, быстро приводящим к повреждению разных органов и систем организма [130, 158].

Угроза прерывания беременности регистрировалась практически у каждой второй женщины, у большинства — неоднократно. Бактериальные и дрожжевые кольпиты осложняли течение беременности у 20% матерей.

При анализе факторов интранатального риска учитывали особенности течения родового акта, способ родоразрешения и характер оказываемых акушерских пособий. Те или иные отклонения в течение родового акта отмечены в анамнезе у большинства (93,8%) матерей обследованных детей.

Частота оперативного родоразрешения составила 32,5%, что значительно выше аналогичного показателя в Свердловской области в 2003–2004 годах (19,5%). Быстрые роды (менее 6 часов) наблюдались в среднем у 10% матерей.

В асфиксии средней и тяжелой степени родились 94% новорожденных.

Течение периода ранней постнатальной адаптации было осложненным у всех обследованных детей. Состояние при рождении оценено как тяжелое у 93% недоношенных детей. После рождения пациентам проводили комплекс первичных реанимационных мероприятий согласно приказу МЗ РФ № 372 с последующим переводом 125 детей из родильного зала в отделения реанимации и интенсивной терапии роддома.

Тяжесть состояния обследованных новорожденных на этапе родильного дома была в первую очередь связана с наличием дыхательной недостаточности различного генеза, гемодинамическими нарушениями, морфофункциональной незрелостью всех органов и систем.

Проведенное статистическое исследование не выявило значимых различий при анализе большинства факторов экстрагенитальной патологии и акушерско-гинекологического анамнеза. Такие показатели, как угроза прерывания настоящей беременности, развитие гестоза, быстрые роды и другие были сопоставимы в сравниваемых группах.

Следовательно, выявленные особенности течения беременности приводят к преждевременному родоразрешению, не оказывая влияния на формирование структурных повреждений ЦНС.

3.2. Маркеры морфофункциональной незрелости и перенесенных критических состояний периода новорожденности у недоношенных детей

В результате исследования выявлены лабораторные и инструментальные показатели, которые с равной частотой отмечены у недоношенных детей всех исследуемых групп и определены как проявления морфофункциональной незрелости органов и систем ребенка (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Признаки морфофункциональной незрелости недоношенных детей исследуемых групп в неонатальном периоде, %

Признаки	Количество детей
Синусовая тахикардия	51
Синусовая аритмия	14
Открытое овальное окно	34
Стеаторея	79
Нарушение переваривания углеводов	25
Транзиторная пиелэктазия	28
Неонатальная желтуха	99
Затяжная желтуха	24
Глюкозурия	26

Наиболее часто у недоношенных детей развивалась неонатальная желтуха (99%), появление которой отмечено на 2–3 сутки с максимальным подъемом уровня билирубина на 4–6 сутки жизни до Me (P25%–P75%)=199 (134–232) мкмоль/л. Затяжной характер желтуха принимала у каждого четвертого ребенка.

Для большинства недоношенных были характерны нарушения переваривания жиров, связанные преимущественно с низкой редукцией желчных кислот (наличие нейтрального жира и жирных кислот в количестве +++ и более) и, менее часто, углеводов (появление йодофильной флоры в кале). В ряде случаев отмечены симптомы нарушения переваривания различных пищевых ингредиентов среди детей исследуемых групп (у 34, 29, 41 и 23% детей соответственно 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп).

Нарушения сердечного ритма были диагностированы у 88% больных. Самым характерным симптомом была синусовая тахикардия вследствие более интенсивного обмена веществ и незрелости вагусной иннервации сердца при доминировании симпатического отдела ВНС у недоношенных младенцев.

Глюкозурия выявлена также у каждого четвертого ребенка и сохранялась продолжительное время, до 3–4 недели жизни.

Анализируя данные гемограммы, выявлено отсутствие различий по показателям «красной крови» и количеству тромбоцитов у новорожденных 1-й, 3-й и 4-й исследуемых групп в первые две недели после рождения, в отличие от детей с развитием массивных ВЖК (отмечено «катастрофическое» падение количества гемоглобина в раннем неонатальном периоде). После рождения у недоношенных детей выявлено низкое количество лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и тромбоцитов, нехарактерное для только что родившихся младенцев (табл. 3.3).

Таблица 3.3. Динамика некоторых показателей гемограммы у недоношенных детей в первые две недели жизни

Показатели	1-я группа	3-я группа	4-я группа
Me (P25%–P75%)			
0–3 сутки жизни			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	8,9 (7,3–12,6)	12,3 (9,3–18,5)	10,1 (7,4–13,4)
Эритроциты, $10^9/\text{л}$	4,1 (3,4–4,5)	4,1 (3,7–4,5)	4,1 (3,7–4,8)
Гемоглобин, г/л	144 (118–167,5)	154 (131,5–168)	152 (132–179)
Гематокрит, л/л	40,5 (33,5–45,9)	42,7 (37,4–47,8)	40,9 (36,4–47,7)
MCV, фл	106 (102–108)	106,5 (102–110,5)	105 (100,5–108)
MCH, пг	37,4 (36,2–38,5)	37,5 (36,1–39,8)	37,3 (36,2–38,4)

RDW, %	15,8 (15,2–17,1)	16,3 (15,5–17)	16,5 (15,5–18,4)
PLT (10^9 /л)	165 (110–216)	155 (108–211)	167 (105,5–228)
СОЭ, мм/час	4 (2–6)	5 (4–6)	4 (3–6)
4–6 сутки жизни			
Лейкоциты, 10^9 /л	8,6 (6–11,7)	10,3 (6,7–21,2)	8,9 (7,2–13)
Эритроциты, 10^9 /л	4,1 (3,7–4,4)	4,2 (3,9–4,6)	3,8 (3,5–4,6)
Гемоглобин, г/л	145 (132–165)	148 (140–166)	143 (122–155)
Гематокрит, л/л	40,4 (36,5–45,7)	43,6 (38,2–45,7)	39,5 (35,3–43)
MCV, фл	104 (98,1–108)	104,5 (101–110)	104 (97,5–107)
MCH, пг	36,6 (35–38,9)	37,7 (35,2–39,6)	36,6 (35,2–37,3)
RDW, %	17,4 (17,1–19,5)	16,7 (15,5–17,8)	16,1 (15,2–16,9)
PLT (10^9 /л)	157 (106–194)	198,5 (130–241)	168 (127–215)
СОЭ, мм/час	4 (3–4,5)	4 (3–5)	4 (3–6)
7–14 сутки жизни			
Лейкоциты, 10^9 /л	13,6 (10,8–17,5)	15,4 (10,9–20,3)	12,2 (9,8–14,9)
Эритроциты, 10^9 /л	3,8 (3,2–4,2)	3,6 (3,2–4,3)	3,8 (3,3–4,3)
Гемоглобин, г/л	129,5 (110,5–144)	129,5 (117–152)	134,5 (116–153)
Гематокрит, л/л	37,3 (31,8–39,8)	37 (32,5–42,8)	38,4 (33,5–42,9)
MCV, фл	98,9 (93,9–103)	101 (96,7–104)	100 (97,9–104)
MCH, пг	35,2 (32,7–36,8)	36 (33,7–38,3)	36 (34–37,5)
RDW, %	17,9 (16,7–19,9)	16,4 (15,5–17,5)	16,2 (15,2–17,2)
PLT (10^9 /л)	213 (145–318)	203 (161–349)	242 (154–376)
СОЭ, мм/час	5 (4–6)	6 (4–8,5)	6 (4–7)

Отмеченные изменения связаны, возможно, с морфофункциональной незрелостью эритро- и миелопоэза недоношенных новорожденных. Несмотря на низкое количество, качественно эритроциты, тем не менее, соответствовали характеристикам новорожденных детей, имея физиологический макроцитоз, повышенное среднее содержание гемоглобина в эритроците и высокую степень анизоцитоза. В последующие две недели жизни наблюдался естественный процесс снижения количества клеток «красной» крови и уменьшение среднего объема эритроцитов при сохранении высокой степени анизоцитоза и среднего содержания гемоглобина в эритроцитах. Последние два показателя достигали нормы в возрасте 30–40 суток жизни.

Количество тромбоцитов оставалось сниженным в течение всего раннего неонатального периода с нормализацией на второй неделе жизни.

Для детей всех исследуемых групп, в раннем неонатальном периоде, с равной частотой были характерны выявленные электрокардиографические и ультра-

звуковые признаки (табл.3.4), оцененные, как маркеры перенесенных критических состояний, преимущественно, вследствие нарушения метаболических процессов на клеточном и органном уровне [26, 54].

Таблица 3.4. Маркеры перенесенных критических состояний периода новорожденности, %

Признаки	Количество детей
Диффузные изменения миокарда	42
Блокада ножек пучка Гиса	17
Синусовая брадикардия	21
Диффузные изменения поджелудочной железы	48
Диффузные изменения почек	55

Чтобы на фоне улучшения состояния детей вышеуказанные признаки регрессировали, потребовалось от двух недель до двух месяцев.

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

Характеризуя особенности акушерского анамнеза, следует отметить большую частоту трех или более предшествовавших данной беременности медицинских аборт у матерей по сравнению с женщинами 2-й и 4-й групп (30% против 12% и 9% соответственно, $p < 0,05$).

Каждая вторая женщина, родившая ребенка с последующим формированием ПВЛ, переносила инфекционные заболевания в течение беременности и родов (рис. 3). Большая доля матерей этой группы болели ВИЧ-инфекцией и сифилисом (10% против 0% и 0% соответственно во 2-й и 4-й группах, $p < 0,05$). Урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз диагностирован чаще, чем у женщин других групп (10% против среднего 4,3%, $p = 0,1$). Хориоамнионит в родах и послеродовый эндометрит развивался у 7,5% матерей против 0,8% женщин

других групп ($p < 0,05$). Течение беременности, осложненное бактериальным кольпитом, отмечено у 23% женщин.

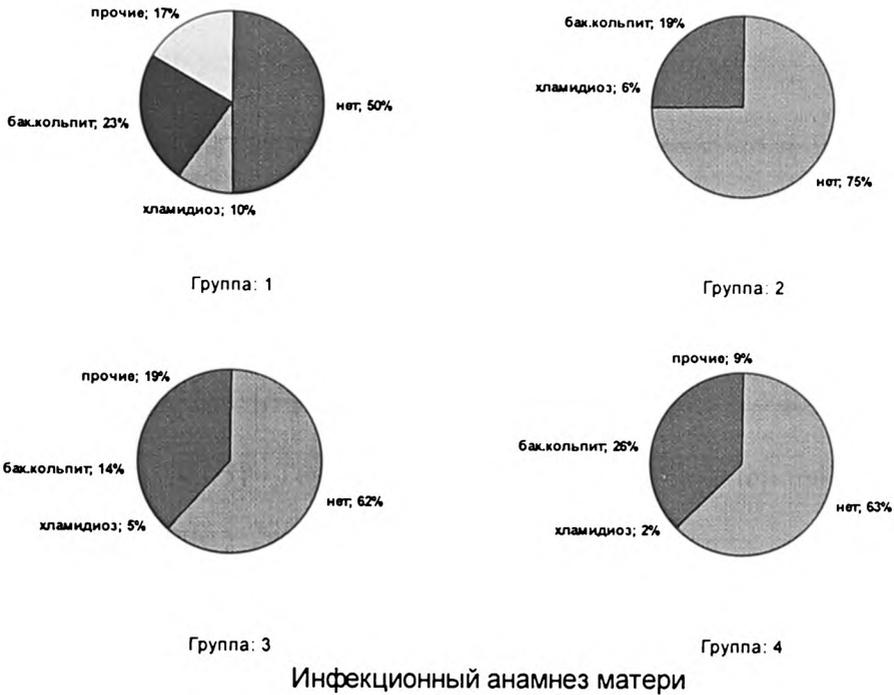


Рис. 3. Распределение матерей детей исследуемых групп в зависимости от инфекционных заболеваний во время беременности (где «прочие» — хориоамнионит в родах, эндометрит, ВИЧ-инфекция или сифилис)

Обобщая выявленные изменения, можно отметить несомненную роль инфекционной патологии матери, как в инициировании преждевременных родов, так и в формировании ПВЛ после рождения ребенка. Как известно, при внутриутробной инфекции, бактериальные хемотоксины стимулируют «миграцию» в околоплодные воды нейтрофилов из крови сосудов пуповины и из межворсинчатой крови. Затем нейтрофилы выделяют фосфолипазу, которая в результате ферментативного процесса образует арахидоновую кислоту, с последующим превращением ее в простагландины: E2 (вызывающего расширение шейки матки) и F2 альфа (индуцирующего сокращения матки). Одновременно

происходит воздействие микроорганизмов на ворсины плаценты, что вызывает их отек, приводящий к развитию ante- и интранатальной гипоксии плода [133].

Естественным путем родоразрешились 80% женщин, при этом 42% детей родились в тазовом предлежании ($p < 0.05$).

В результате исследования выявлено, что безводный период, оцененный по критерию Краскала-Уоллеса, продолжался у 75% матерей 1-й группы детей от 9 до 210 часов с медианным значением 21 час, что было достоверно длительнее по сравнению с женщинами 3-й и 4-й групп (от 1 до 160 часов с медианным значением 2 ч, $p < 0,05$) (рис. 4).

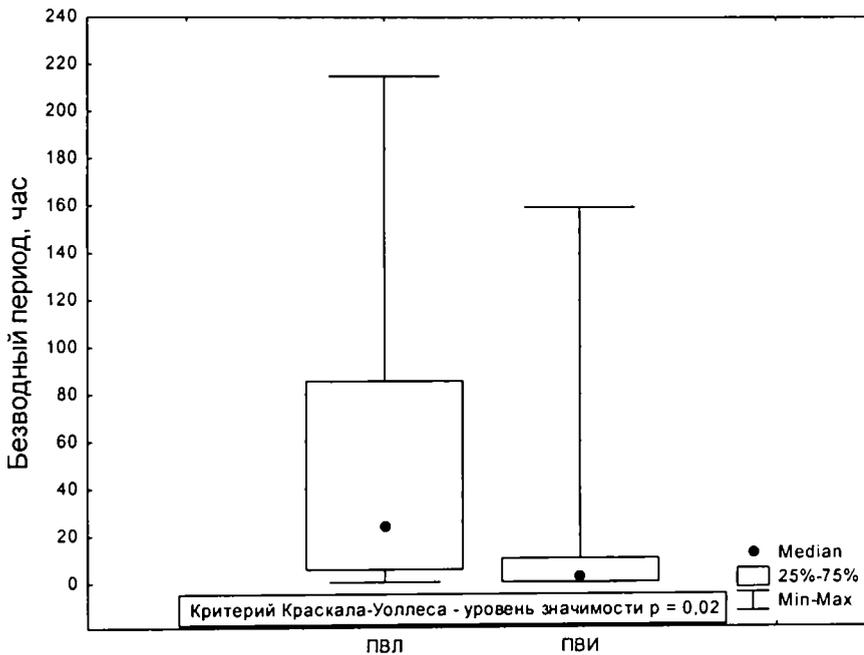


Рис. 4. Длительность безводного периода у матерей 1-й и 3–4 исследуемых групп

Асфиксию средней и тяжелой степени при рождении перенесли 90% детей. Оценка по шкале Апгар к концу первой минуты жизни составляла Me (P25%–P75%)=4 (3–5,5) балла с повышением на 2 балла к концу пятой минуты жизни. Однако последующего повышения оценки не происходило и на двадцатой минуте она составляла Me (P25%–P75%)=6 (5–6,5) баллов, отличаясь от недоношенных 3-й группы, где отмечено ее дальнейшее повышение ($p < 0,05$).

Выявленные изменения согласуются с известными данными, подтверждая, что оценка по шкале Апгар на 20 минуте определяет компенсаторные возможности организма, уровень функционального ответа органов и систем ребенка на проведенные реанимационные мероприятия, и влияет на степень выраженности последующих структурных повреждений ЦНС [297].

Обобщая 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 группы на первые сутки жизни свидетельствовала о стадии субкомпенсации (рис.5).

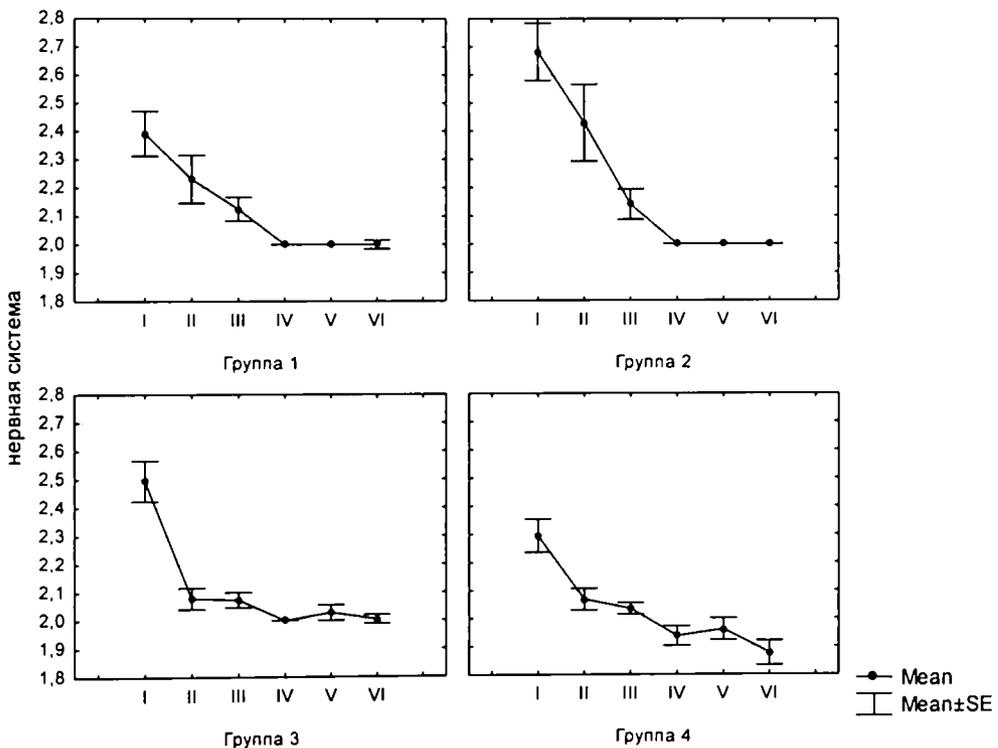


Рис.5 Динамика интегральных показателей нервной системы в исследуемых группах по периодам болезни, баллы

В дальнейшем ИП НС снижался до стадии субкомпенсации системы к концу раннего неонатального периода. Необходимо отметить, что несмотря на снижение ИП НС в течение всего времени выхаживания недоношенных детей в стационаре, при выписке их домой состояние ЦНС расценивалось, как субкомпенсированное.

Принимая во внимание отсутствие, по данным литературы, ранних клинических симптомов в неврологическом статусе ребенка с нейросонографическими признаками ПВЛ, было проведено сравнительное проспективное клиническое изучение неврологического статуса недоношенных детей в возрасте первых трех месяцев жизни. Обследование детей начиналось с возраста 3–4 суток жизни и в последующие недели естественным образом происходило выделение детей в 1-ю, 3-ю и 4-ю группу.

Данные об основных показателях неврологического статуса обследованных детей в ранний неонатальный период свидетельствовали о том, что все дети, независимо от характера поражения головного мозга, находились в тяжелом состоянии, крик у них отсутствовал или был ослаблен, спонтанная двигательная активность (равно как и коммуникабельность) отсутствовала или была снижена.

У всех детей ведущим синдромом был синдром угнетения ЦНС. Но нарушения сознания до комы первой степени при развитии указанного синдрома чаще выявлены у детей 1-й группы (26,4% против 8,8% детей 3–4 группы, $p > 0,05$).

Изучение состояния краниальной иннервации показало, что характер данных нарушений в острый период заболевания приблизительно одинаков у детей исследуемых групп.

При анализе состояния мышечного тонуса, физиологических и сухожильных рефлексов у обследованных новорожденных в первые трое суток жизни, выявлено, что у всех детей с перивентрикулярными постгипоксическими поражениями головного мозга преобладали явления а- или гипотонии, а-

или гипорефлексии как периостальных рефлексов, так и рефлексов новорожденных. Эти изменения в подавляющем большинстве случаев были симметричными.

К концу первой недели жизни у детей исследуемых групп происходило восстановление утраченного мышечного тонуса и начиналось нервно-мышечное «созревание». Темпы указанного процесса значительно отличались среди недоношенных исследуемых групп. У 79% детей 3–4 групп оценка нервно-мышечной зрелости (по шкале К. Амиед-Тисен, 1977) соответствовала постконцептуальному возрасту, у остальных детей этой группы отмечалось темповое отставание анализируемого показателя (на 2–4 недели ПКВ). Противоположные изменения выявлены у детей с более тяжелым патоморфологическим субстратом поражения головного мозга: 89% детей имели грубые отставания (на 4–7 недель ПКВ) в формировании мышечного тонуса. Достоверной особенностью неврологического статуса детей 1-й группы было длительное (после 41 недели постконцептуального возраста) сохранение сниженного как активного, так и пассивного мышечного тонуса ($p < 0,05$). Также выявлено, что у новорожденных с формированием ПВЛ чаще появлялся на фоне мышечной гипотонии и длительно (в течение более половины времени осмотра ребенка) сохранялся гипертонус экстензоров нижних конечностей, тогда как для детей 3–4 групп было характерно только кратковременное, переходящее повышение тонуса указанных мышц. Появление описываемой мышечной дистонии происходило на 30–32 недели ПКВ.

Характеризуя становление физиологических рефлексов новорожденных после окончания раннего неонатального периода, выявлены следующие особенности (табл. 3.5). У детей 1-й группы отмечалось более позднее формирование сосательного рефлекса и рефлексов опоры и автоматической походки ($p < 0,05$). Особенностью неврологического осмотра детей с ПВЛ в поздний неонатальный период было более частое выявление спонтанного ассиметричного шейно-тонического рефлекса ($p < 0,05$). Спонтанный хоботковый рефлекс также

чаще отмечен при осмотре детей 1-й группы и устойчивость его была большая, по сравнению с детьми 3–4 групп.

На 3–8 неделе постнатальной жизни у детей обеих исследуемых групп появилось расширение подкожных вен головы, формировались лобные и теменные бугры, происходило расхождение костей черепа по сагитальному, а в дальнейшем и по венечному, ламбдовидному швам.

Таблица 3.5. Значимые клинические симптомы неврологического осмотра у детей 1-й и 3–4 групп

Показатели	1 группа	3–4 группа	p
	Me(P25%–P25%)		
Время формирования сосательного рефлекса, нед. ПКВ	35,5 (34–36)	33,5 (32– 34)	=0,1
Время формирования рефлекса опоры и походки, нед. ПКВ	40 (39–42)	35,5 (34– 36)	<0,05
Частота АСШТР, раз	4,2 (2,5–5,5)	1,5 (0– 2)	<0,05
Увеличение окружности головы в течение 1 месяца, мм	1,9 (1,7–2,2)	2,7 (2,5– 3,2)	<0,05

Последний симптом был более выражен у детей 3–4 групп (на 3–5 мм против 1–2 мм у детей 1-й группы), что подтверждалось и большими темпами увеличения окружности головы (табл. 3.5). Однако у детей 4-й группы процесс формирования гидроцефального синдрома начинался достоверно раньше (на 3–4 неделе жизни) по сравнению с детьми 1-й группы (6–8 неделя жизни, $p < 0,05$). В дальнейшем, через 2–4 недели от момента изменения формы головы у детей 4-й группы появлялась симптоматика со стороны глазодвигательных нервов: экзофтальм, симптом Грефе, сходящееся альтернирующее косоглазие.

Другие характеристики неврологического статуса детей исследуемых групп значимо не отличались.

По данным НСГ, диагноз ПВЛ был выставлен детям на второй стадии развития указанного патоморфологического состояния (стадии образования псевдокист в перивентрикулярной области). По времени появления псевдокист дети

распределились следующим образом: у двоих данный диагноз был выставлен в первые две недели жизни, у троих — на третьей неделе, у шестерых — на четвертой, и подавляющему большинству детей (девятнадцати) диагноз был поставлен после первого месяца жизни. Столь позднее появление псевдокист на месте перивентрикулярного отека указывает на процессуальность, этапность постгипоксических изменений, влиянии как антенатальных и интранатальных факторов, так и в большей степени и постнатальных факторов на незрелый мозг ребенка. Псевдокисты, появившиеся на 2–3 неделе жизни, по классификации L. S. de Vries et al. (1992) были отнесены к третьей степени поражения, как у четырех из шести детей, среди которых отмечено формирование псевдокист на четвертой неделе жизни. У всех остальных детей патология ПВО была отнесена ко 2 степени поражения, что позволило подтвердить известные выводы о прямой зависимости времени появления псевдокист и степени поражения ПВО [66, 196].

По данным медицинской литературы, при УЗИ головного мозга острая фаза ПВЛ характеризуется зоной отчетливой повышенной эхогенности, окружающей оба боковых желудочка. Сложность ультразвуковой диагностики острой фазы ПВЛ заключается в том, что в норме у недоношенных детей до 34 недели гестации, как и при ПВЛ, определяется ореол повышенной эхогенности вокруг боковых желудочков и, следовательно, диагноз устанавливается только на второй стадии формирования ПВЛ.

Важно еще в острую фазу заболевания определить, какой процесс — дистрофический или дегенеративный — развивается у недоношенного ребенка. С этой целью были проанализированы размеры ликворных пространств головного мозга, полученные при НСГ-исследовании.

Характеризуя изменяющиеся в зависимости от суток жизни данные нейросонографического исследования, выявлены некоторые закономерности в развитии патологических процессов головного мозга.

Отмечено появление дилатации передних рогов боковых желудочков по данным НСГ (рис. 6) у новорожденных на 4–6 сутки жизни ($p < 0,05$). В дальнейшем, по сравнению с детьми 3-й и 4-й групп, отмечалось увеличение данного показателя ($p < 0,05$).

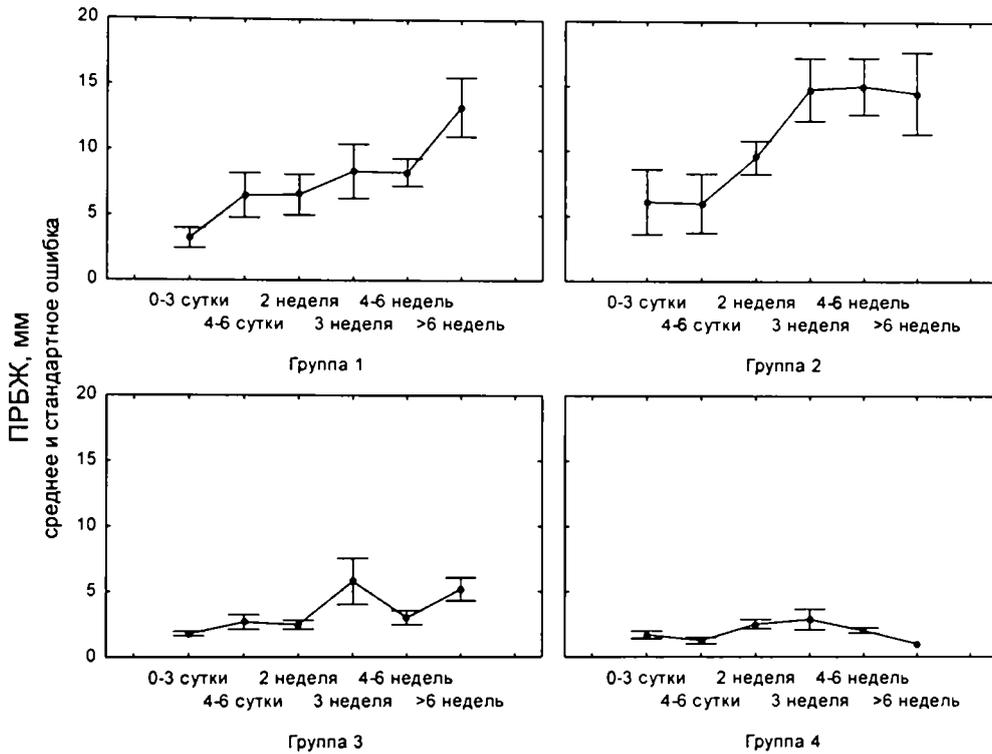


Рис. 6. Динамика размеров передних рогов боковых желудочков по группам

Одновременно, в те же сроки, что и дилатация передних рогов боковых желудочков, по данным НСГ происходило увеличение размеров задних рогов боковых желудочков у недоношенных детей с формированием ПВЛ (рис. 7).

Увеличение размеров полости III желудочка головного мозга (рис. 8) отмечено по данным НСГ у новорожденных на второй неделе жизни, вероятно, вследствие прогрессирования деструктивного процесса.

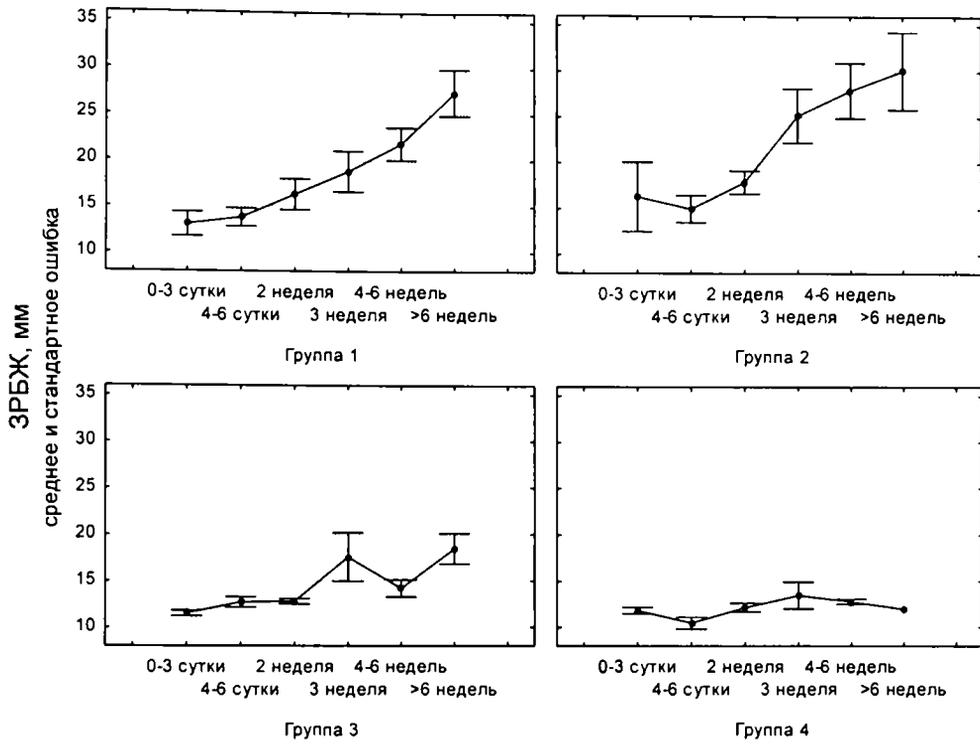


Рис. 7. Динамика размеров задних рогов боковых желудочков по группам детей

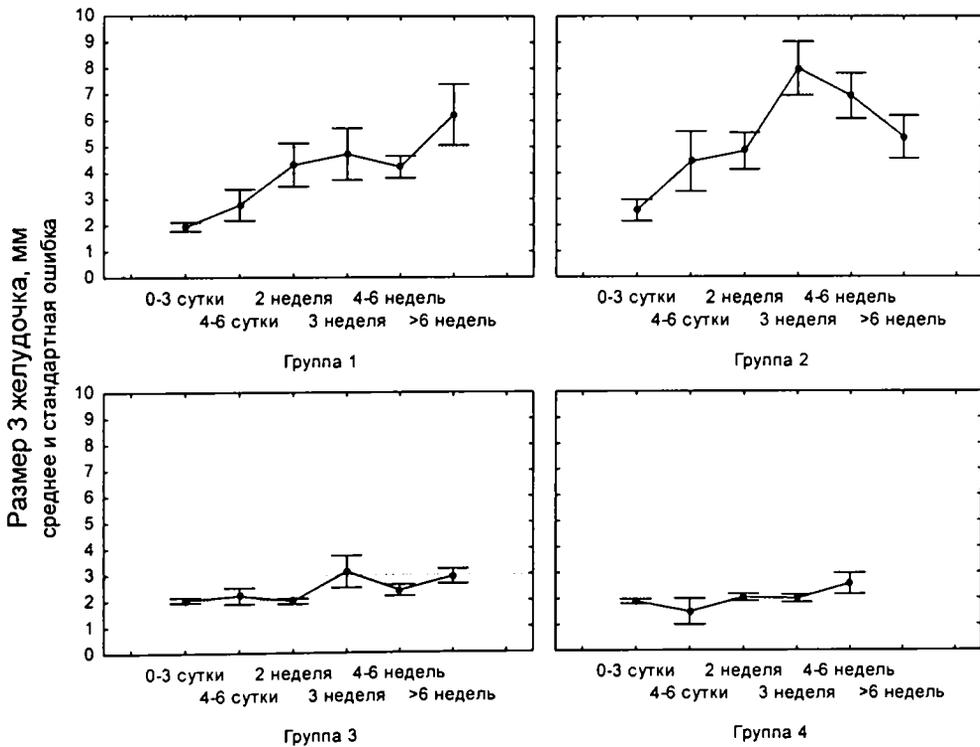


Рис. 8. Динамика размеров III желудочка головного мозга по группам детей

Обобщая вышеизложенное, необходимо отметить, что ранними (уже в первую фазу развития дегенеративного процесса) нейросонографическими критериями формирования ПВЛ было увеличение на 4–6 сутки жизни размеров ПРБЖ и ЗРБЖ с дальнейшим прогрессированием вентрикуломегалии и расширение полости III желудочка на второй неделе жизни в результате деструкции нейронов в перивентрикулярной области.

Расширения межполушарной щели у младенцев в течение всего времени пребывания в стационаре отмечено не было.

Интегральная оценка состояния респираторной системы в первые сутки жизни соответствовала стадии субкомпенсации системы с последующим восстановлением на третьей неделе жизни (рис. 9).

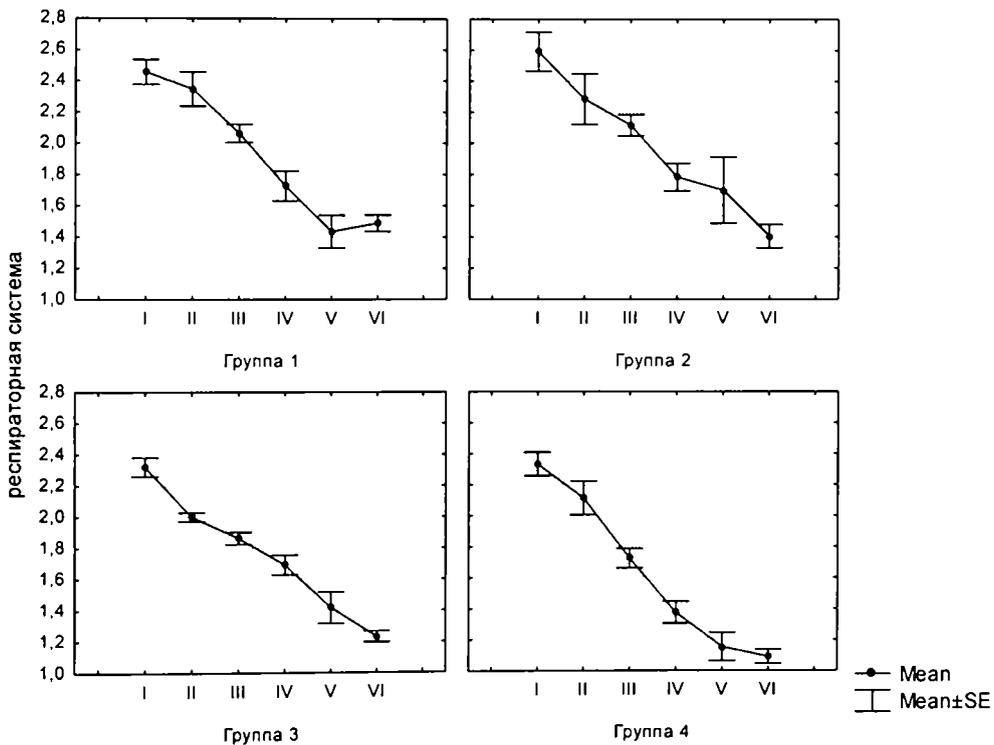


Рис. 9. Динамика ИП РС в исследуемых группах по периодам болезни, баллы

Кардиореспираторный дисстресс-синдром диагностирован у 86,6% детей. Течение КРДС у новорожденных осложнялось развитием клиники отека легких

и спонтанного пневмоторакса, по сравнению с 3-й и 4-й группами (16% против 5 и 1%, $p=0,1$ и $p<0,05$), Возможно, появляющиеся при развитии пневмоторакса гипоксемия, гиперкапния, ацидоз, дисметаболические нарушения способствуют углублению дистрофических изменений нейронов, формированию ПВЛ. Клинико-рентгенологический симптомокомплекс БЛД чаще диагностирован также в группе детей с ПВЛ, что свидетельствует об общности патогенетических механизмов БЛД и ПВЛ, в основе которых находится развитие пролиферативного синдрома (31% против 5% у детей 3–4 групп, $p<0,05$). Тяжесть дыхательной недостаточности подтверждалась длительностью продленной ИВЛ: Me (P25%–P75%)=7 (0–97) дней.

На первые-вторые сутки жизни в капиллярной крови новорожденных отмечена низкая сатурация кислорода ($75\pm 5\%$) с выраженными ундуляциями показателя в течение суток и нормализацией на пятые сутки жизни. Проявления гипоксемии на вторые сутки жизни сопровождались развитием смешанного ацидоза (снижение pH до $7,31\pm 0,04$, повышение P_aCO_2 до $48\pm 0,98$ мм рт. ст. и снижение SBC до $20\pm 0,39$ ммоль/л), приводящего к накоплению молочной кислоты (с последующей компенсацией метаболического компонента к девятым суткам жизни). Выявлена более низкая концентрация истинных бикарбонатов у детей в первые трое суток жизни по сравнению с больными 2-й и 4-й групп (21,9±0,29 ммоль/л против 22,75±0,5 ммоль/л и 22,4±0,3 ммоль/л соответственно, $p<0,001$).

Интегральная оценка состояния ССС на первые сутки жизни соответствовала стадии субкомпенсации системы, с восстановлением на третьи сутки жизни (рис. 10).

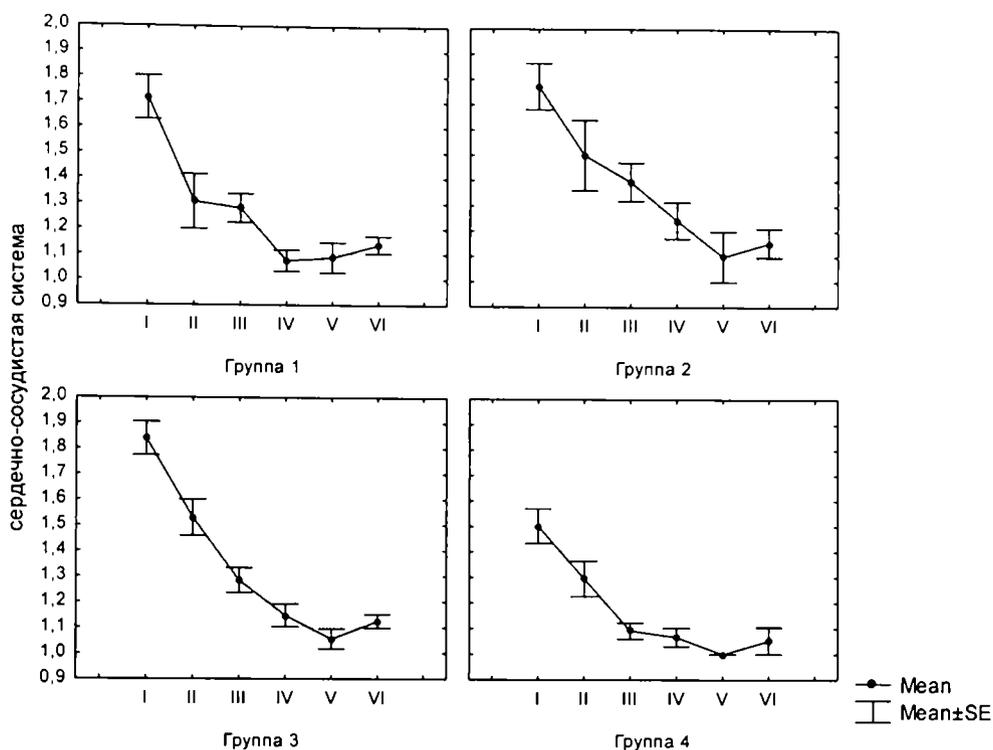


Рис. 10. Динамика ИП ССС в исследуемых группах по периодам болезни, баллы

Дети с последующим формированием ПВЛ имели более низкие цифры АД (табл. 3.6) по сравнению с другими больными и, учитывая низкую способность к ауторегуляции мозгового кровотока у недоношенных новорожденных, возможно, имели сниженный церебральный кровоток ($p < 0,05$). При этом отмечено преимущественное снижение диастолического давления, вероятно, вследствие недостаточной выраженности прессорной реакции прекапилляров, являющейся физиологической для новорожденных при перестройке кровообращения ($p < 0,05$).

В последующие сутки жизни происходило повышение АД у новорожденных, в большей степени за счет диастолического компонента (на 20/12 мм рт. ст.).

Таблица 3.6. Цифры артериального давления (мм рт.ст.) и ЧСС (уд/мин) у детей исследуемых групп на 0–3 сутки жизни

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P
	Me(P25%–P25%)				
АД сист.	61 (50–71)	62 (54–73)	59 (53–67)	66 (58–80)	0,04
АД диаст.	33 (23–39)	36 (27–43)	34 (27–39)	36 (31–48)	0,03
АД ср.	47 (30–54)	50 (40–57)	48 (40–52)	51 (44–64)	0,05
ЧСС	133 (123–147)	138 (131–150)	133 (123–144)	134 (124–144)	0,8

Подтверждением более неблагоприятного течения беременности у матерей являлось более частое выявление ВПС у младенцев (табл. 3.7).

Таблица 3.7. Данные трансторакальной эхокардиографии у детей исследуемых групп в неонатальный период, %

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	Итого
ОАП	13,3	17,6**	7,1	0	9,5
ООО	36,7	41,2	40,5	24,4	35,7
ВПС	15*	11	13	3	10,5

* При сравнении регистрации показателей 1-й и 4-й групп $p < 0,05$.

** При сравнении регистрации показателей 2-й и 4-й групп $p < 0,05$.

Интегральная оценка состояния ЖКТ в первые сутки жизни соответствовала стадии декомпенсации системы, с восстановлением на 3–5 неделе жизни (рис. 11).

Декомпенсация системы произошла за счет развития в первые часы и дни жизни динамической кишечной непроходимости. Как известно, тяжелая асфиксия при рождении приводит к снижению перфузии как в головном мозге, так и во всех органах и тканях ребенка. Особенно чувствительны к гипоксии у ново-

рожденного ребенка энтероциты. Восстановление функций ЖКТ начиналось в конце раннего неонатального периода и продолжалось длительное время.

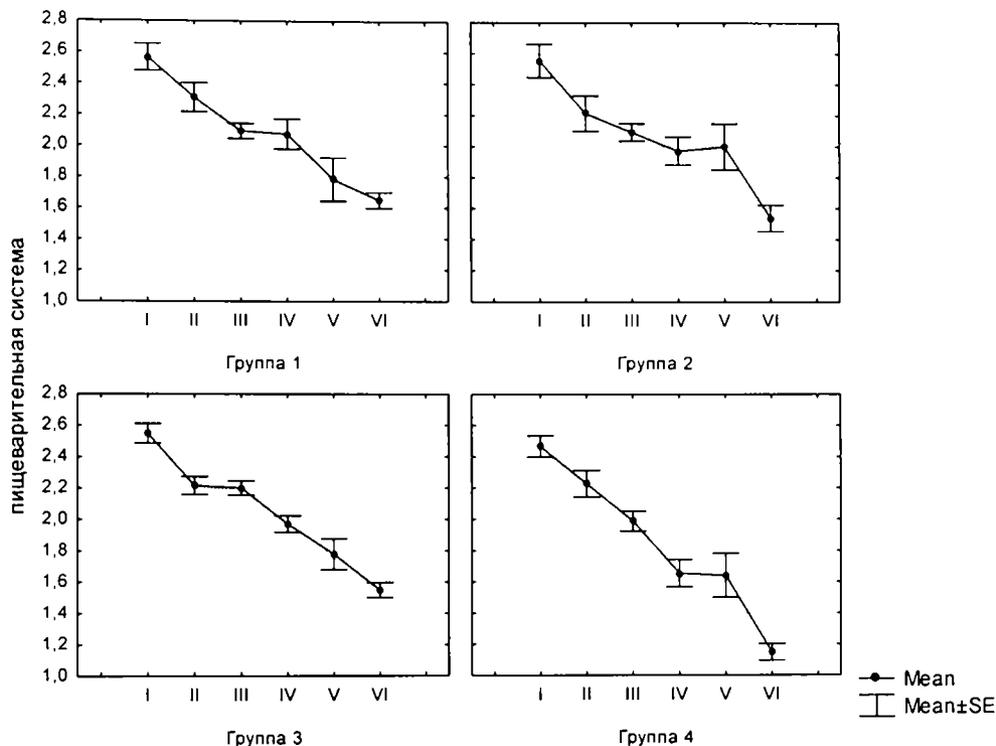


Рис. 11. Динамика ИП ЖКТ в сравниваемых группах по периодам болезни, баллы

Первое кормление начиналось в возрасте 2–4 суток жизни у детей всех групп. Длительность частичного парентерального питания у новорожденных равна Me (P25%–P75%)=18 (16–34) дней, не отличаясь от детей 2-й и 3-й групп.

Количество детей, у которых зафиксирован возврат к ППП, одинаково во всех группах (в среднем, 35,3%). Причиной возврата в большинстве случаев было развитие острой энтеральной недостаточности, которая проявлялась в появлении патологических примесей в желудочном аспирате или в упорном застое. Отмечена большая частота возвратов к ППП в группе детей с формированием ПВЛ по сравнению с детьми 4-й группы (2,3 против 1,1 раза). Отмечены единичные случаи восьмикратного и более частого возврата к ППП среди больных анализируемой группы. Выявленные различия подтверждают общность па-

тогенетических механизмов развития ишемии нейрона и энтероцита, дают возможность опосредованно, по времени перехода к полному энтеральному питанию, судить о тяжести поражения головного мозга.

Анализируя характер вскармливания, необходимо отметить, что по сравнению с новорожденными 4-й группы большее количество детей не получало материнского молока (16,7% против 41,9%, $p < 0,05$). Причиной искусственного вскармливания стало не отсутствие совместного пребывания матери и ребенка в стационаре (данный показатель сопоставим в сравниваемых группах), а быстрое прекращение лактации у матерей (возможно, связанное с большей отягощенностью их инфекционного анамнеза).

Ежедневные прибавки массы тела, подсчитанные после момента восстановления транзиторной или патологической убыли, не отличались у всех детей и составляли $Me(P25\%–P75\%)=24$ (19–33) г/сутки.

В дальнейшем проанализировали ежесуточные прибавки массы тела недоношенных детей в зависимости от степени недоношенности и вида вскармливания. Глубоко недоношенные дети на искусственном вскармливании имели большие прибавки массы тела — $Me(P25\%–P75\%)=28$ (23–37) г/сутки — по сравнению с детьми на естественном и смешанном вскармливании — $Me(P25\%–P75\%)=24$ (21–26) г/сутки и $Me(P25\%–P75\%)=21$ (18–29) г/сутки соответственно ($p < 0,05$). Для детей, родившихся с массой тела 1500–2000 г, такой зависимости от вида вскармливания выявлено не было.

Если рассматривать ежедневную прибавку массы тела глубоко недоношенных детей в пересчете на килограмм веса, то при массе тела ребенка до 1750 г она составляла $15 \pm 1,1$ г/кг/сутки, что соответствует внутриутробным темпам роста (15 г/кг/сутки). В среднем такой массы тела (1750 г) ребенок достигает к 34–36 неделе ПКВ. В последующие 4–6 недель жизни, до достижения 40 недель ПКВ, отмечено некоторое отставание темпов роста глубоко недоношенных детей на естественном вскармливании от внутриутробных. Выявленная динамика увеличения массы тела детей исследуемых групп частично подтверждает результаты аналогичного исследования, установившего низкую прибавку массы тела у преждевременно родившихся детей (глубоко недоношенных), по-

лучавших женское молоко, особенно донорское ($9,6 \pm 0,4$ г/кг/сутки) [51]. Однако подобные темпы у глубоко недоношенных детей в настоящем исследовании развивались на 2–3 месяце жизни, а не в неонатальном периоде.

Таким образом, женское молоко, учитывая его уникальный качественный состав и адекватные ежесуточные прибавки массы тела (соответствующие внутриутробным темпам роста), является предпочтительным при вскармливании глубоко недоношенных детей до 34–36 недель ПКВ.

Интегральная оценка состояния системы экскреции в первые сутки жизни соответствовала стадии субкомпенсации системы, с восстановлением функциональной активности на пятые сутки жизни (рис. 12).

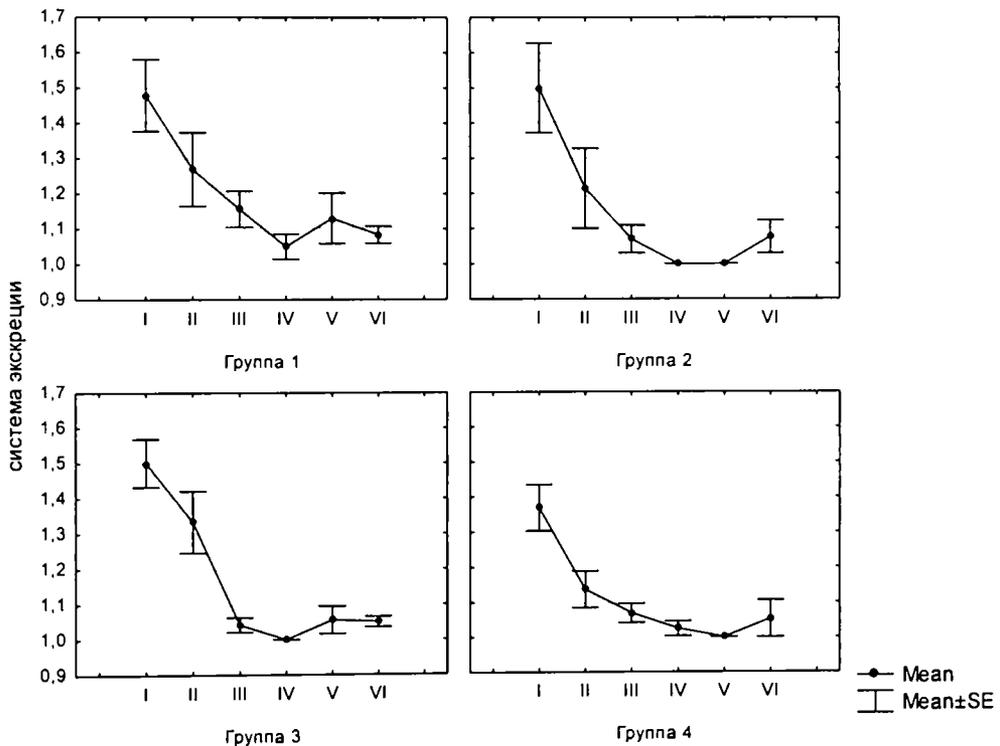


Рис. 12. Динамика ИП системы экскреции в сравниваемых группах по периодам болезни, баллы

Учитывая, что степень гипоксического воздействия на мозг, по данным многих авторов, пропорциональна влиянию на паренхиму почек, было прове-

дено динамическое исследование темпа диуреза у детей, которое не выявило патологических изменений темпа диуреза: отмечена физиологическая для новорожденного ребенка первых трех суток анурия и олигурия с восстановлением на 3–4 сутки жизни (рис. 13).

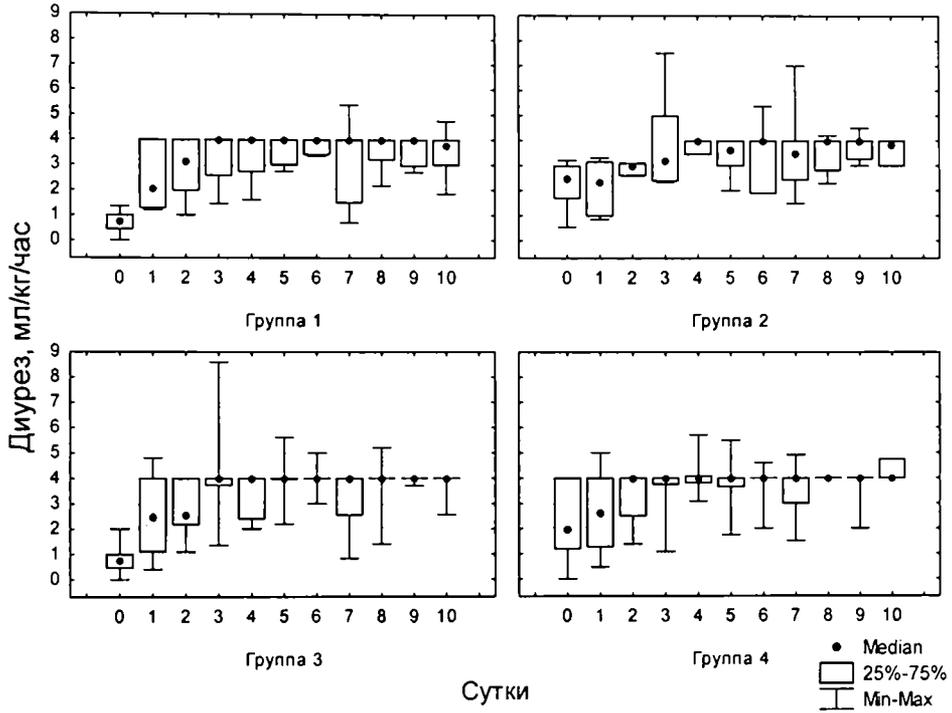


Рис. 13. Динамика темпа диуреза у детей исследуемых групп в 0–10 суток жизни, мл\кг\час

Концентрация мочевины (рис. 14) была выше в первые трое суток жизни по сравнению с больными 2-й и 4-й группы ($p < 0,05$), с последующим снижением к концу раннего неонатального периода.

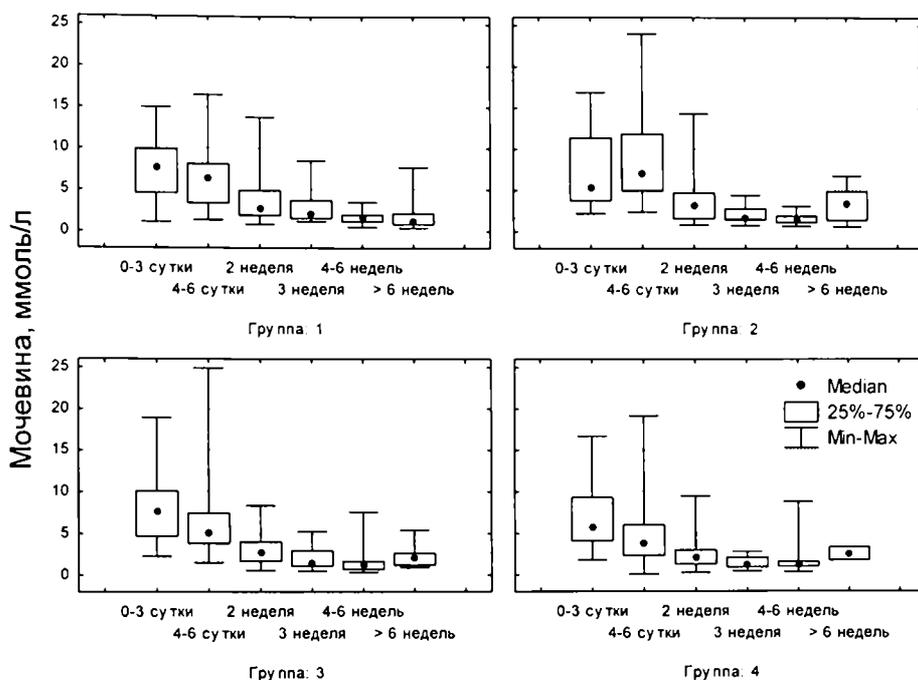


Рис. 14. Динамика концентрации мочевины у детей исследуемых групп по периодам болезни, ммоль/л

Иктеричность кожных покровов появилась у всех детей на 1–3 сутки жизни и достигла максимума на 4–6 сутки жизни, что соответствовало классическому течению гипербилирубинемии недоношенных детей. Максимальные цифры билирубина не отличались у недоношенных детей исследуемых групп. Выявлена тенденция к повышению АСТ в первые трое суток у детей по сравнению с недоношенными 4-й группы ($p=0,1$).

Как известно, АСТ является неспецифическим ферментом свидетельства тканевой деструкции. Возможно повышение данного показателя в столь ранний период жизни у детей с наиболее тяжелыми патоморфологическими субстратами головного мозга косвенно свидетельствует о деструкции нервной ткани. Снижение количества АСТ происходило уже к 4–6 суткам болезни (табл. 3.8).

Таблица 3.8. Динамика основных биохимических показателей у детей исследуемых групп по периодам болезни

Возраст/ показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P
Me(P25%–P25%)					
0–3 сутки					
Билирубин общ, мкмоль/л	110 (85–148)	86 (62–156)	118 (75–143)	122 (76–161)	0,2
Билирубин пря- мой, мкмоль/л	8 (5–11)	8 (6–13)	10 (7–12)	10 (7–12)	0,3
Общий белок, ммоль/л	40 (36–45)	42 (35–47)	40 (35–43)	42 (38–46)	0,8
Сахар, ммоль/л	6 (3,6–10,4)	6,9 (4,3–11,5)	4,8 (3,1–8,3)	4,7 (3,2–7,5)	0,05
АЛТ, у. е.	6 (4–18)	8 (6–12)	6 (5–9)	6 (4–7)	0,3
АСТ, у. е.	31 (28–81)	107 (68– 151)	43 (32–68)	41 (29–47)	0,01
Мочевина, ммоль/л	7,6 (4,6–9,9)	5,4 (3,8–11,4)	7,8 (4,7–10,1)	5,7 (4,1–9,4)	0,04
K ⁺ , ммоль/л	5 (4,4–6)	5,2 (4,8– 6,1)	4,9 (4,2– 5,7)	4,9 (4–5,6)	0,03
NA ⁺ , ммоль/л	140 (132–145)	141 (137–142)	142 (137–149)	140 (134–143)	0,7
4–6 сутки					
Билирубин общ, мкмоль/л	158 (123–190)	178 (140–252)	199 (134–232)	172 (131–207)	0,3
Билирубин пря- мой, мкмоль/л	13 (9–14)	13 (11–17)	13 (10–16)	11 (8–15)	0,5
Общий белок, ммоль/л	44 (39–50)	45 (42–48)	46 (42–50)	48 (42–49)	0,03
Сахар, ммоль/л	4,5 (3,7–6)	5,2 (4,5–6)	5,5 (3,2– 8,1)	4,4 (3,2–5,6)	0,1
АЛТ, у. е.	10 (4–17)	11 (1–13)	5 (4–7)	7 (6–7)	0,2
АСТ, у. е.	33 (22–49)	28 (18–55)	26 (24–35)	32 (23–40)	0,1
Мочевина, ммоль/л	6,5 (3,4–8,1)	7,1 (5– 11,9)	5,1 (3,9– 7,5)	3,8 (2,4–6)	0,04
K ⁺ , ммоль/л	4,5 (4,1– 4,8)	5,3 (4,6– 5,7)	4,9 (4,3– 5,5)	4,4 (4,1–5,2)	0,5
NA ⁺ , ммоль/л	146 (142–150)	146 (142–150)	146 (144–150)	145 (141–147)	0,3

7–14 сутки					
Билирубин общ, мкмоль/л	131 (104–161)	174 (123–219)	136 (85–180)	139 (80–189)	0,3
Билирубин прямой, мкмоль/л	13 (9–15)	16 (13–20)	14 (12–16)	14 (10–17)	0,3
Общий белок, ммоль/л	47 (44–51)	46 (43–54)	50 (47–52)	50 (47–54)	0,3
Сахар, ммоль/л	5,7 (4,5–6,5)	4,9 (3,9–5,9)	4,4 (3,3–5,5)	4,7 (3,9–5,5)	0,5
АЛТ, у. е.	8 (5–13)	10 (8–14)	8 (6–10)	10 (7–18)	0,6
АСТ, у. е.	30 (27–33)	22 (18–33)	28 (19–35)	25 (20–33)	0,2
Мочевина, ммоль/л	2,7 (1,9–4,9)	3,1 (1,6–4,7)	2,7 (1,7–4)	2 (1,3–3)	0,6
K ⁺ , ммоль/л	5 (4,6–5,5)	5,1 (4,7–5,5)	5,2 (4,8–5,6)	5,2 (4,8–5,4)	0,3
NA ⁺ , ммоль/л	140 (139–143)	142 (137–144)	141 (140–144)	143 (141–146)	0,8

Тяжесть перенесенных критических состояний определяла наличие диффузных изменений паренхимы печени у большего количества детей (17%) по сравнению с недоношенными 3-й группы (0%, $p < 0,05$).

Выявленные значимые факторы анамнеза, течения КРДС, нарушения гемодинамики и кислотно-щелочного равновесия позволяют провести параллели между механизмом формирования ПВЛ и общими патогенетическими закономерностями асфиксии новорожденных, возникшей на фоне хронической антенатальной гипоксии.

3.4. Значимые факторы развития массивных внутрижелудочковых кровоизлияний и последовательность восстановления функциональной активности органов и систем недоношенных детей 2-й группы

Анализ соматической патологии, акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности не выявил значимых отличий у матерей, родивших детей 2-й группы. Однако отмечена высокая частота частичной отслойки нормально расположенной плаценты у матерей (35,3% против 7,8% женщин дру-

гих групп, $p < 0,05$), 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 ($ИП=2,7\pm 0,1$), сохранявшейся в течение первых двух недель жизни.

Массивные ВЖК диагностированы у 85% детей в первые трое суток жизни, что соответствует данным L. Papile (1997). У 15% детей развитие ВЖК III–IV степени произошло на 3–5 сутки жизни. Практически у всех новорожденных отмечено острое течение ВЖК с развитием выраженного синдрома угнетения и нарушениями сознания до комы 1–2 степени в течение восьми суток жизни. При этом для детей были характерны множественные эпизоды апное (у семи из семнадцати), генерализованные тонические пароксизмы (у пяти из семнадцати), генерализованные миоклонии (у шести из семнадцати).

На 4–6 сутки жизни выявлено «катастрофическое» падение количества гемоглобина ($Me (P25\%–P75\%) = 114(81–142)$ г/л) и первые трансфузии препаратов крови с заместительной целью. По данным НСГ, увеличение размеров полости III желудочка наблюдалось на 4–6 сутки жизни одновременно с увеличением размеров ПРБЖ и ЗРБЖ (табл. 3.9). В количественном отношении дилатация желудочков головного мозга у детей с развитием массивных ВЖК более выражена, по сравнению с атрофическими процессами при формировании ПВЛ. Позднее, в возрасте 4–6 недель, выявлено увеличение размеров межполушарной щели, что трактовалось как признак атрофии коры больших полушарий ($p < 0,001$).

Таблица 3.9. Данные динамического нейросонографического исследования детей сравниваемых групп, мм

Периоды/ показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	p
Me(P25%-P25%)					
0–3 сутки					
Межполуш. щель	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,9
III жел-к	2 (2–2)	2 (2–3)	2 (2–2)	2 (2–2)	0,2
ЗРБЖ	12 (11–13)	12 (12–13)	12 (10–12)	12 (11–13)	0,4
ПРБЖ	2 (1–4)	3 (2–5)	2 (1–2)	1 (1–2)	0,1
4–6 сутки жизни					
Межполуш. щель	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,6
III жел-к	2 (2–3)	4 (2–7)	2 (2–2)	1,5 (1–2)	0,08
ЗРБЖ	13 (11–16)	14 (13–17)	12 (12–13)	11 (10–12)	0,04
ПРБЖ	4 (2–13)	4,5 (1–11)	2 (1–4)	1 (1–1,5)	0,0001
7–13 сутки жизни					
Межполуш. щель	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,8
III жел-к	3 (2–7)	4 (3,5–5)	2 (2–2)	2 (2–2)	0,0001
ЗРБЖ	14 (13–17)	17 (15–21)	13 (12–13)	12 (11–12)	0,0001
ПРБЖ	2 (2–12)	9 (8–10)	2 (2–3)	2 (1–3)	0,0001
14–20 сутки жизни					
Межполуш. щель	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,8
III жел-к	3 (2–8)	9 (5–10)	2 (2–4)	2 (2–2)	0,0001
ЗРБЖ	15 (12–25)	24 (16–32)	13 (12–20)	12 (11–13)	0,0001
ПРБЖ	6 (2–15)	16 (8–20)	3 (2–9)	1,5 (1–3)	0,0001
21–27 сутки жизни					
Межполуш. щель	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,8
III жел-к	3 (2–6)	8,5 (3–10)	2 (2–2)	2 (2–2)	0,0001
ЗРБЖ	17 (12–32)	27 (16–39)	13 (12–14)	12 (12–13)	0,0001
ПРБЖ	6 (2–14)	18 (6–20)	2 (1–3)	2 (1–2,5)	0,0001
4–6 недель жизни					
Межполуш. щель	0 (0–0)	0 (0–3)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,04
III жел-к	4 (2–6)	4 (3–6)	2 (2–3)	0 (0–0)	0,0001
ЗРБЖ	23 (15–36)	–	–	12 (12–12)	0,0001
ПРБЖ	7 (3–20)	13 (3–20)	2 (1–5)	1 (1–1)	0,0001

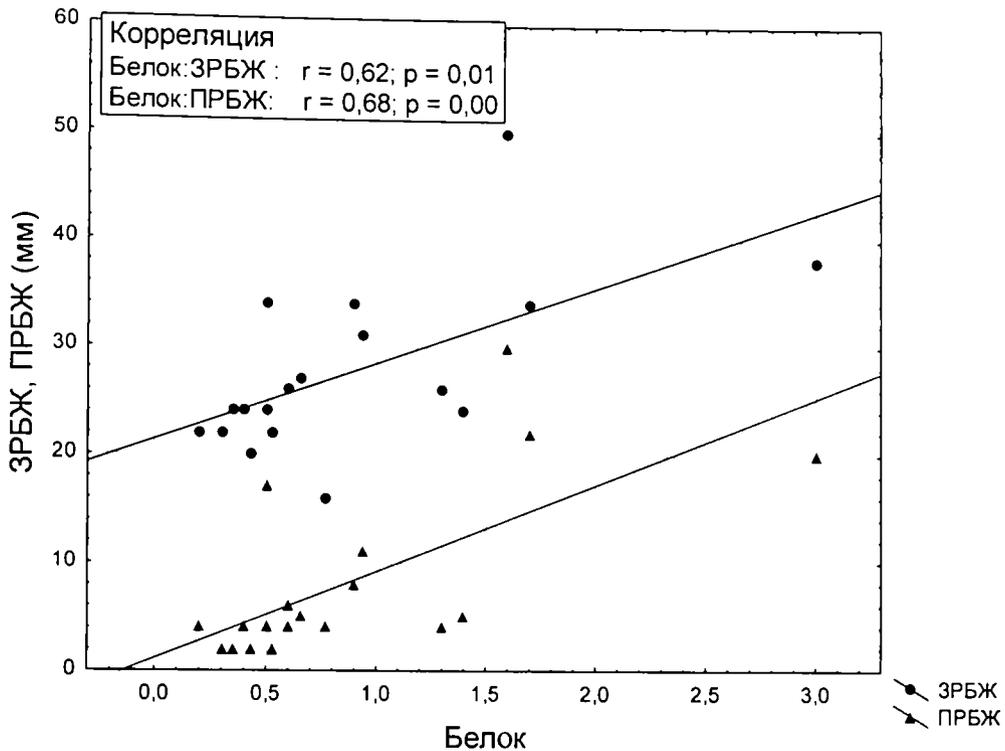


Рис. 15. Зависимость размеров боковых желудочков головного мозга от количества белка в СМЖ у детей исследуемых групп

Высокое количество белка в СМЖ отмечено на 7–14 сутки жизни ($Me (P25\%–P75\%)=2 (0,3–3) \text{ г/л}$, $p < 0,05$) и сохранялась в течение первого месяца жизни с нормализацией после шестой недели жизни. Было документировано наличие сильной прямой корреляционной связи между количеством белка в СМЖ и размерами ЗРБЖ и ПРБЖ (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,62$; $p=0,01$ и $r=0,68$; $p=0,001$), что подчеркивает взаимосвязь дилатации боковых желудочков головного мозга и количества белка в СМЖ (рис. 15).

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.

КРДС диагностирован у 95% детей. Течение КРДС сопровождалось более частым развитием клинико-инструментальной картины легочной гипертензии по сравнению с недоношенными других групп (у 22% против 3,3%, $p < 0,05$), являясь, возможно, одной из причин развития ВЖК.

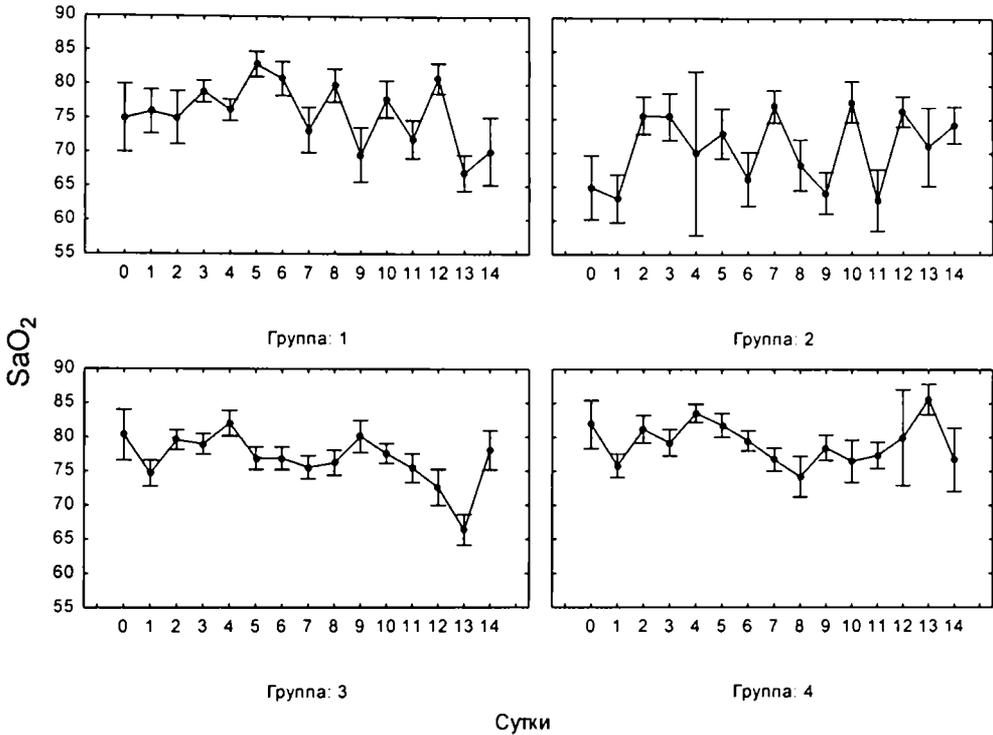


Рис. 16. Динамика SaO₂ в капиллярной крови у детей исследуемых групп в первые две недели жизни, %

Анализ SaO₂ в капиллярной крови свидетельствовал о большем (рис.16), чем у детей других исследуемых групп, снижении насыщения гемоглобина кислородом в первые сутки после рождения у детей с развитием массивных ВЖК и его длительной, в течение двух недель жизни, персистенции ($p < 0,05$). Выявлена нестабильность в течение суток (ежедневно проводилось четырехкратное определение SaO₂ в капиллярной крови) анализируемого показателя у новорожденных до конца второй недели жизни.

Парциальное напряжение кислорода (PaO₂) было ниже как в первые сутки, так и в течение первых двух недель жизни у больных по сравнению с 4-й

группой (табл. 3.10), что свидетельствовало о более выраженной гипоксемии и, следовательно, гипоксии у детей, перенесших массивные ВЖК ($p < 0,001$).

Тяжесть дыхательной недостаточности у больных подтверждалась длительностью продленной ИВЛ — Me (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, в первые двое суток после рождения отмечено развитие острого респираторного частично компенсированного ацидоза (снижение pH до $7,33 \pm 0,01$, повышение PaCO₂ до $50 \pm 2,04$ мм рт. ст. и умеренно повышенный уровень HCO₃⁻, равный $24 \pm 0,75$ ммоль/л), с компенсацией к седьмым суткам жизни.

Таблица 3.10. Динамика показателей кислотно-щелочного состояния у детей исследуемых групп в течение первых двух недель жизни

Периоды и показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P
	Me (P25%–P75%)				
0–3 сутки жизни					
PCO ₂ -2, мм рт. ст.	48 (32–49)	50 (33–52)	36 (32–42)	38 (33–46)	0,0007
PO ₂ -2, мм рт. ст.	47 (38–54)	39 (32–50)	45 (38–52)	44 (38–57)	0,005
HCO ₃ -3, ммоль/л	20 (19–24)	24 (20–25)	21 (20–23)	22 (20–25)	0,006
TCO ₂ -2 ммоль/л	23 (21–25)	25 (21–27)	23 (21–25)	24 (21–26)	0,006
SBC, ммоль/л	20 (19–23)	22 (20–23)	22 (20–23)	22 (21–24)	0,008
SO ₂ ,%	82 (70–88)	72 (60–81)	79 (72–85)	79 (70–90)	0,009
BE плюс	2 (1–4)	1 (1–6)	2 (1–4)	2 (1–4)	0,006
BE минус	-5 (-6–3)	-4 (-6–2)	-4 (-6–3)	-4 (-6–2)	0,7
4–6 сутки жизни					
PCO ₂ -2, мм рт. ст.	45 (40–51)	50 (40–52)	44 (39–50)	44 (40–50)	0,0006
PO ₂ -2, мм рт. ст.	47 (42–54)	41 (32–51)	47 (39–55)	49 (42–55)	0,0007

НСО-3, ммоль/л	24 (21–26)	24 (22–25)	23 (21–25)	25 (22–28)	0,05
ТСО-2 ммоль/л	25 (22–28)	25 (23–27)	24 (22–26)	26 (24–29)	0,03
SBC, ммоль/л	23 (21–24)	22 (21–23)	22 (20–23)	24 (22–26)	0,04
SO ₂ ,%	80 (74–85)	75 (56–84)	80 (71–87)	82 (75–88)	0,004
BE плюс	1 (0–2)	2 (2–3)	2 (1–3)	3 (1–5)	0,008
BE минус	-3 (-5–2)	-3 (-4–2)	-4 (-6–2)	-3 (-5–1)	0,07
7–13 сутки жизни					
PCO-2, мм рт. ст.	49 (42–55)	48 (40–54)	50 (43–57)	48 (41–54)	0,03
PO-2, мм рт. ст.	42 (38–53)	41 (35–49)	43 (37–50)	45 (38–52)	0,1
НСО-3, ммоль/л	26 (24–28)	26 (24–29)	26 (23–28)	26 (25–30)	0,5
ТСО-2 ммоль/л	28 (25–30)	27 (25–31)	27 (24–30)	28 (26–31)	0,4
SBC, ммоль/л	24 (22–26)	24 (22–26)	23 (21–26)	25 (23–27)	0,5
SO ₂ ,%	74 (68–84)	73 (64–82)	76 (68–83)	80 (71–85)	0,7
BE плюс	3 (1–4)	3 (1–5)	3 (1–5)	3 (1–6)	0,8
BE минус	-2 (-4–1)	-2 (-4–1)	-3 (-5–2)	-1 (-3–1)	0,2

В последующие сутки жизни у детей этой группы сохранялся частично компенсированный респираторный ацидоз (снижение pH до $7,3250 \pm 0,01$, повышение PaCO₂ до $50 \pm 2,19$ мм рт. ст. и повышенный уровень HCO₃⁻ — в пределах $23,58 \pm 0,58$ ммоль/л), вероятно, связанный с медленным действием почечных компенсаторных механизмов (недостаточная секреция ионов водорода и реабсорбция ионов бикарбонатов). Компенсированным ацидоз становился у новорожденных только к седьмым суткам жизни, а BE достигало показателя -2 на второй неделе жизни.

Особенностью КОС новорожденных 2-й группы можно считать выраженную нестабильность одной из основных констант гомеостаза — водородного показателя в течение первых двух недель жизни (ежедневно проводилось четырехкратное определение pH в капиллярной крови), в отличие от детей 3-й и 4-й группы (рис. 17).

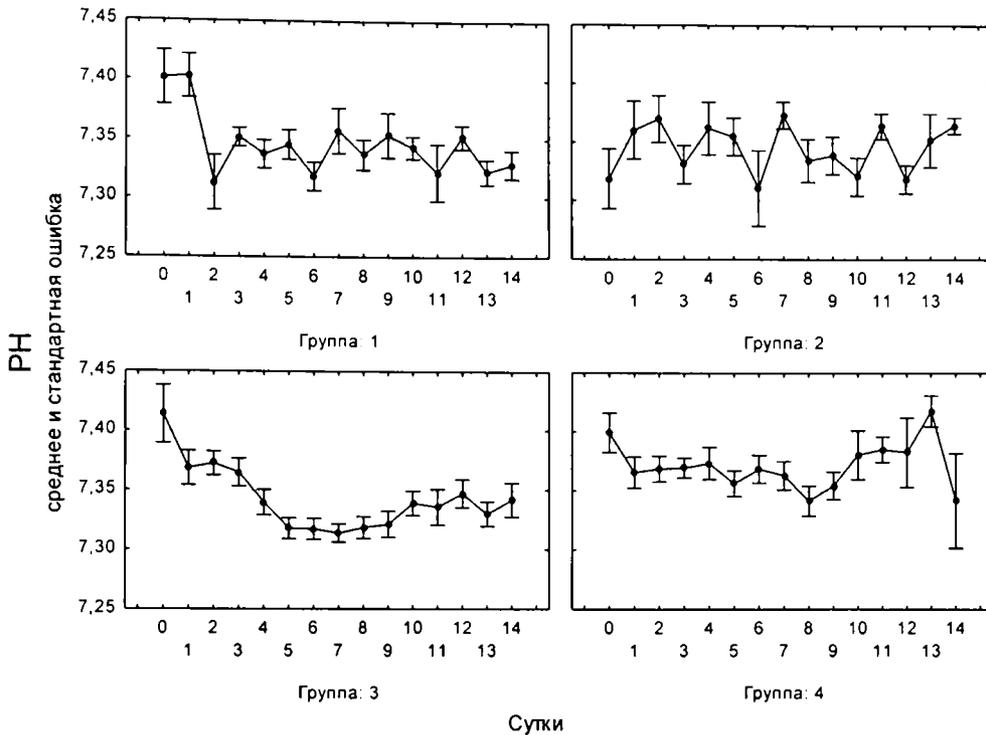


Рис. 17. Динамика водородного показателя у детей исследуемых групп в 0–14 суток жизни

Интегральная оценка состояния ССС соответствовала стадии субкомпенсации системы (ИП=1,8±0,1), с восстановлением функциональной активности на третьей неделе жизни.

Выявлены резкие ундуляции системного АД у детей: в среднем 53/28 мм рт.ст. на первые сутки жизни и 80/45 мм рт. ст. — на вторые. Вероятно, данный факт свидетельствует о развитии в это время ВЖК.

ОАП функционировал у 17,6% больных. Известно, что при широком артериальном протоке во время диастолы осуществляется ретроградный ток в аорте и мозговых сосудах, приводящий к внутримозговым кровоизлияниям.

Интегральная оценка состояния ЖКТ соответствовала стадии декомпенсации системы (ИП=2,6±0,1), с восстановлением функциональной активно-

сти на 3–4 неделе жизни. Длительность ЧПП у детей не отличалась от анализируемого показателя у детей 1-й и 3-й группы.

Интегральная оценка состояния системы экскреции свидетельствовала о стадии субкомпенсации (ИП=1,5±0,1), с восстановлением функциональной активности на шестые сутки жизни. Темп диуреза в первые трое суток жизни был выше физиологического, возможно, вследствие гиперволемии: Me (P25%–P75%)=2,5 (1,8–3) мл/кг/час.

Для детей были характерны дисметаболические нарушения: высокая концентрация мочевины, сахара в первые трое суток жизни (табл. 3.11). Ундуляция концентрации сахара у 50% детей происходила от степени глубочайшей гипогликемии (0,02 ммоль/л) до тяжелой гипергликемии (32 ммоль/л). Указанные метаболические нарушения, возможно, внесли вклад в повреждение незрелого мозга недоношенного ребенка, уже пострадавшего от гипоксии, так как общеизвестна высокая чувствительность всех структур мозга к дефициту глюкозы (потребность мозга новорожденного в глюкозе составляет 6–8 мг/кг/мин, что вдвое превышает потребность взрослого человека). К концу раннего неонатального периода происходила стабилизация концентрации сахара у недоношенных детей. Нормализация концентрации мочевины отмечена у новорожденных только на второй неделе жизни ($p < 0,05$).

Концентрация ионов калия и уровень АСТ были повышены у больных в первые трое суток жизни ($p < 0,05$), возможно, за счет деструкции клеток в результате развития массивных ВЖК (табл. 3.4).

Концентрация общего белка была одинаково низкой у всех детей после рождения, возможно, вследствие перенесенной гипоксии (вызывает существенные потери белка из общей массы белков в организме). Однако к концу первой недели жизни у детей, перенесших ВЖК, повышения концентрации белка (в отличие от других новорожденных) не произошло, что указывало на макси-

мальную тяжесть критических состояний периода новорожденности у больных ($p < 0,05$).

3.5. Последовательность восстановления функциональной активности органов и систем недоношенных детей 3-й и 4-й групп

Интегральная оценка состояния ЦНС недоношенных детей 3-й и 4-й групп на первые сутки жизни свидетельствовала о субкомпенсации системы (ИП=2,5±0,1 и ИП=2,3±0,1 соответственно), однако уже к концу раннего неонатального периода отмечено улучшение неврологического статуса детей.

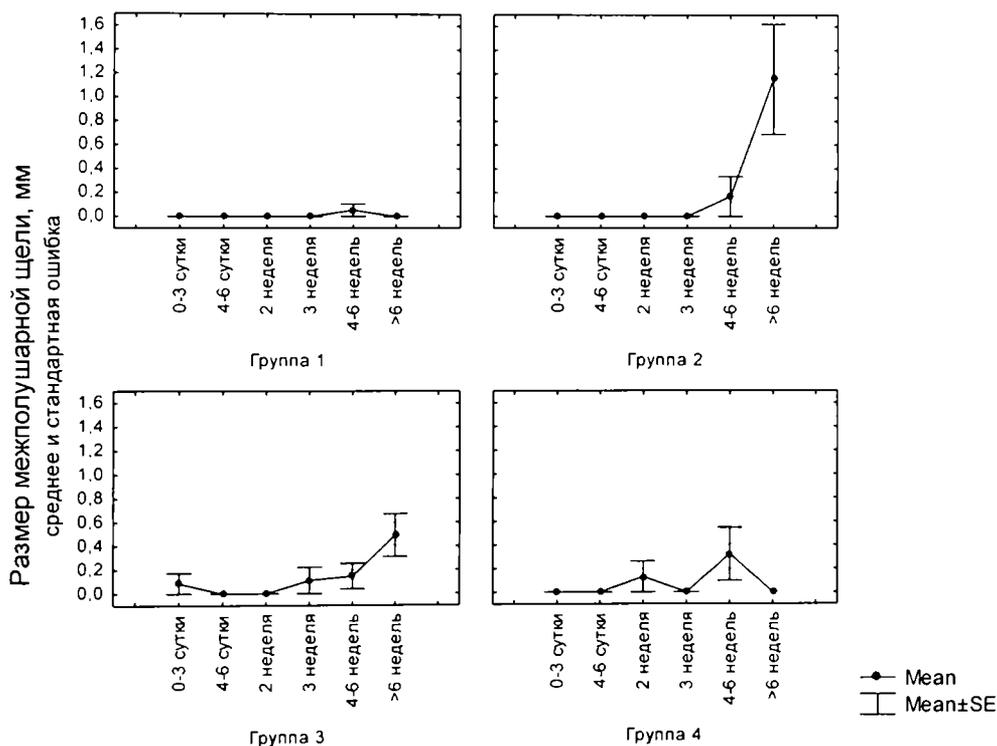


Рис. 18. Динамика размеров межполушарной щели (по данным НСГ) у детей исследуемых групп

После восстановления сознания происходил процесс нервно-мышечного «созревания» у детей указанных групп, который характеризовался соответствием становления мышечного тонуса и физио-

логических рефлексов ПКВ, формированием гидроцефального синдрома. По данным НСГ, увеличение размеров межполушарной щели у детей совпадало со временем прогрессирования гидроцефального синдрома и происходило, вероятно, в результате гиперпродукции ликвора (рис. 18). Возможно, развитие указанного состояния является закономерным последствием перенесенной гипоксии.

У детей 3-й группы отмечено увеличение размеров ПРБЖ и ЗРБЖ, но в более позднее время жизни (на третьей неделе), и количественно анализируемый показатель был значимо меньше, чем у детей 1-й и 2-й группы. Вероятно, развитие умеренной вентрикуломегалии связано с наличием мелкоочаговых перивентрикулярных некрозов, не визуализируемых на НСГ и КТ головного мозга (табл. 3.3). У детей 4-й группы вентрикуломегалии выявлено не было в течение всего периода наблюдения.

Интегральная оценка состояния респираторной системы в первые сутки жизни соответствовала стадии субкомпенсации системы (ИП=2,3±0,1 балла), с последующим восстановлением функциональной активности на третьей и второй неделе жизни соответственно у детей 3-й и 4-й групп. КРДС диагностирован у 94% и 63% новорожденных 3-й и 4-й групп соответственно и протекал без осложнений, характерных для детей 1-й и 2-й групп.

У больных в первые сутки после рождения и транспортировки в ОРИТН отмечено развитие компенсированного метаболического ацидоза, физиологического для новорожденных детей, с последующей тенденцией к смене на компенсированный алкалоз к концу второй недели жизни.

Дыхательная недостаточность была тяжелее у детей 3-й группы, что доказывала длительность методов кислородотерапии (табл. 3.11).

Таблица 3.11. Значимые факторы неонатального периода у детей 3-й группы в сравнении с детьми 4-й группы

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

Интегральная оценка состояния ССС соответствовала стадии субкомпенсации системы (преимущественно за счет нарушений сердечного ритма, в среднем ИП=1,7±0,1 балла), с восстановлением функциональной активности на четвертые и восьмые сутки жизни соответственно.

Интегральная оценка состояния ЖКТ соответствовала стадии декомпенсации системы (в среднем, ИП=2,5±0,1 балла), с восстановлением функциональной активности на 4–5 и 3-й неделе жизни соответственно.

Интегральная оценка состояния системы экскреции свидетельствовала о стадии субкомпенсации (ИП=1,4±0,1 балла), с восстановлением функциональной активности на пятые и третьи сутки жизни соответственно.

Следовательно, несмотря на значимые отличия детей 1-й и 2-й групп от 3-й и 4-й, у больных последних двух групп отмечена общность восстановления: формирование гидроцефального синдрома, соответствие нервно-мышечной зрелости и физиологических рефлексов ПКВ. Однако дыхательная и энтеральная недостаточность были тяжелее у детей 3-й группы (p<0,05).

Резюме

При рождении все функциональные органы и системы недоношенных детей находились на стадии декомпенсации или субкомпенсации. В последующие дни и недели жизни происходило улучшение состояния: в более ранние сроки ССС и системы экскреции, значительно позднее — пищеварительной, респираторной системы и ЦНС.

Выявлена взаимосвязь между тяжестью структурных повреждений ЦНС и состоянием физиологических систем в неонатальный период, а также временем восстановления функциональной активности.

Выявлены маркеры морфофункциональной незрелости организма недоношенного ребенка: нарушения сердечного ритма в виде тахикардии и аритмии, функционирующее овальное окно, пиелэктазия, нарушения переваривания жиров, углеводов, низкое количество гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов после рождения.

Определены показатели, косвенным образом позволяющие установить тяжесть перенесенных критических состояний: длительность ЧПП, различных методов кислородотерапии, высокая концентрация мочевины, сахара, АСТ, ионов калия, низкое количество общего белка.

Уточнены патогенетические закономерности формирования ПВЛ: отягощенность ante- и интранатального периода, тяжелая дыхательная недостаточность с осложнениями в виде отека легких, пневмоторакса, развитие смешанного ацидоза и гипоксемии, низкое АД, особенно диастолическое.

Уточнены патогенетические закономерности развития массивных ВЖК: острая гипоксия в родах, тяжелая дыхательная недостаточность с развитием клиники легочной гипертензии, функционированием артериального протока, наличие респираторного частично компенсированного ацидоза, длительной гипоксемии, ундуляции АД, высокой концентрации мочевины, сахара, ионов калия и уровня АСТ.

Выявлены дифференциальные клинико-инструментальные критерии гипоксически-ишемических поражений ЦНС, согласно которым возможно определить благоприятную последовательность восстановления ЦНС в первые 1–2 месяца жизни (дети с ПВИ) и развитие патологических состояний (дети с ПВЛ).

ГЛАВА 4. Результаты катамнестического наблюдения за недоношенными детьми, перенесшими критические состояния периода новорожденности

4.1. Исходы недоношенных детей и структура инвалидности.

Динамическое наблюдение проводили за 97 детьми (77,6%): 24 (80%), 14 (82,4%), 27 (65,9%), 32 (71,1%) человека соответственно 1-й, 2-й, 3-й и 4-й исследуемых групп.

Все дети воспитывались в условиях семьи.

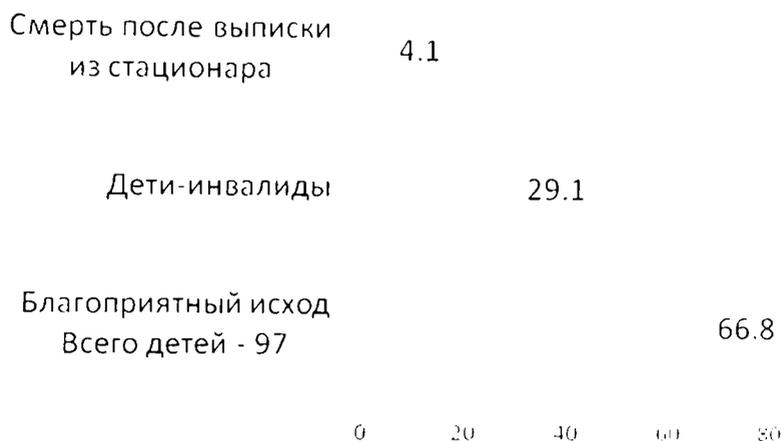


Рис. 19. Исходы недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности, %

Благоприятный исход в возрасте 18–24 месяцев жизни отмечен у 66 (66,8%) детей (рис. 19). Инвалидность сформировалась у 27 (29,1%) детей. Следовательно, практически каждый третий недоношенный ребенок, перенесший критические состояния периода новорожденности, имел неблагоприятный для качества жизни исход.

Смерть после выписки из стационара наступила у 4 (4,1%) младенцев. Причинами, за исключением одного случая, было прогрессирование неонатальной неврологической патологии. Причиной смерти одного ребенка стала об-

струкция дыхательных путей в результате развития и прогрессирования бронхообструктивного синдрома. Все дети умерли в возрасте до 12 месяцев жизни, при этом три ребенка из четырех умерли в первое полугодие жизни.

Анализируя исходы недоношенных детей в зависимости от структурных повреждений ЦНС (табл. 4.1), выявлено, что среди умерших преобладали дети, перенесшие массивные ВЖК с осложнением в виде постгеморрагической окклюзионной гидроцефалии и дети с формированием ПВЛ ($p < 0,05$). Следовательно, структурные повреждения ЦНС приводят к тяжелой неврологической дисфункции, в результате прогрессирования которой возможен смертельный исход после выписки из стационара. Количество инвалидов было больше также в группе детей, перенесших массивные ВЖК, что свидетельствует о взаимосвязи тяжести патоморфологических изменений ЦНС, состояния детей в неонатальный период и неблагоприятных исходов ($p < 0,05$).

Закономерно, что следующей по частоте формирования инвалидности с детства стала группа детей с ПВЛ. Однако практически каждый второй ребенок указанной группы имел благоприятный неврологический исход. При анализе выявлено, что кистозная форма ПВЛ у этих детей была отнесена к II степени поражения по L. S. de Vries et al. (1992) и диагностирована после первого месяца жизни. Вероятно, данная степень поражения ПВО в большинстве случаев не связана с формированием двигательных нарушений у недоношенных детей.

Структура инвалидности недоношенных детей (в процентах от общего количества детей-инвалидов) следующая:

- 1) спастические формы ДЦП — 16 человек (59,3%);
- 2) заболевания глаз (слепота или слабовидение, связанное с необратимыми степенями РН) — 8 человек (29,6%);
- 3) окклюзионная гидроцефалия — 2 ребенка (7,4%);
- 4) врожденный порок сердца, открытый артериальный проток (ВПС. ОАП) — 1 ребенок (3,7%).

Следовательно, для недоношенных детей первых двух лет жизни максимально вероятен неблагоприятный исход, связанный с двигательными расстройствами и с заболеваниями глаз. Значительно реже дети имеют инвалид-

ность по окклюзионной гидроцефалии, возможно, за счет высокой летальности указанного контингента в стационаре и смерти на первом году жизни.

Таблица 4.1. Структура инвалидности недоношенных детей исследуемых групп

Показатели	1 группа (n=22)	2 группа (n=12)	3 группа (n=27)	4 группа (n=32)	Итого (n=93)
Спастические формы ДЦП	8/36,4%*	4/33,3%**	2/7,4%	2/6,3%	16/17,2%
Слепота или слобовидение	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-й и 3–4 групп.

** Статистически значимые отличия 2-й и 3–4 групп

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

Дети, перенесшие массивные ВЖК, «лидируют» среди детей других групп по всем основным причинам инвалидности (табл. 4.1).

Выявлен высокий процент инвалидности среди детей 1-й и 3-й группы, но причина инвалидности разная: у младенцев 1-й группы формировались преимущественно грубые двигательные нарушения, а у детей 3-й группы — заболевания глаз. Тем не менее, длительная ПВИ неблагоприятна в прогностическом плане и может расцениваться, как фактор риска последующей инвалидности по ДЦП. Наши выводы согласуются с результатами исследования, которые выявили случаи развития церебрального паралича у детей, перенесших перивентрикулярную ишемию, что позволило трактовать указанные изменения, как "бескислотную форму ПВД" [298]. Дети 4 группы имели наиболее благоприятный исход по сравнению с другими младенцами.

4.2. Клинические особенности синдромов восстановительного периода ППЦНС у недоношенных детей

В ходе настоящего исследования предложен термин «задержка нервно-мышечной зрелости». Введение данного термина обусловлено следующими положениями:

1. Существует два вида незрелости (морфофункциональная и нервно-мышечная), которые объективизированы бальной оценкой по шкалам Боллард, Амиель-Тиссен и др. Морфофункциональная незрелость определяется симптомокомплексом со стороны соматического статуса ребенка, а нервно-мышечная незрелость — симптомокомплексом, характеризующим состояние прежде всего мышечного тонуса.

2. В большинстве случаев оценки состояния недоношенных детей отмечено несоответствие морфофункциональной и нервно-мышечной зрелости. У детей с задержкой морфофункциональной зрелости, как правило, отмечалось торпидное течение транзиторных состояний новорожденного (таких как желтуха, эпителизация пупочной ранки и другие), которые по мере «созревания» ребенка купировались, но при этом его нервно-мышечная зрелость соответствовала ПКВ. Аналогично может происходить задержка «созревания» мышечного тонуса, проявляющаяся более низкой для данного постконцептуального возраста оценкой по шкале Боллард, при удовлетворительной оценке морфофункциональной зрелости.

Следовательно, логичнее определять морфофункциональную и нервно-мышечную зрелость изолированно (для оценки соответствия ПКВ умножали результат на два и далее сверялись с таблицей Боллард). После оценки результата, в случае несоответствия нервно-мышечной зрелости ПКВ определяли причины задержки, каковыми являлись соматические, инфекционные или неврологические заболевания.

При отсутствии значимых соматических и инфекционных причин и наличии сниженного по сравнению с ПКВ мышечного тонуса у ребенка, находящегося в удовлетворительном состоянии, без выраженной другой неврологической симптоматики, можно диагностировать задержку нервно-мышечной зрелости. Таких детей наблюдали в течение одного эпикризного срока (один календарный месяц) и рассматривали выявленные изменения как темповую задержку формирования мышечного тонуса. В этом случае диагноз миатонического синдрома выставляли при сохранении мышечной гипотонии, несоответствующей ПКВ, после 42-й недели ПКВ. По нашим данным, в зависимости от структурных повреждений ЦНС, у части детей отмечалось «дозревание» мышечного тонуса к 42-й неделе ПКВ.

При анализе эволюции неврологических синдромов восстановительного периода ППЦНС у детей 1-й группы (табл. 4.2), отмечено развитие, начиная со 2–3 месяца жизни, гидроцефального синдрома практически у каждого второго ребенка. Однако у большинства детей синдром компенсирован, а стадия субкомпенсации развивалась в среднем у одного ребенка из трех. Наибольшая частота встречаемости синдрома отмечена в 3–6 месяцев ПКВ с дальнейшим регрессом симптомов к 18 месяцам ПКВ.

У всех недоношенных детей ведущим синдромом восстановительного периода являлся синдром двигательных нарушений.

Задержка нервно-мышечной зрелости диагностирована почти у половины детей в 40 недель ПКВ, но большая часть из них «созревала» к следующему осмотру.

Таблица 4.2. Динамика синдромов восстановительного периода ППЦНС у детей 1-й группы, %

Синдромы	Постконцептуальный возраст (недели)					
	40	52	64	76	90	115
Гидроцефальный синдром, компенсация	45	48	39	27	24	12
Гидроцефальный синдром, субкомпенсация	6	9	12	9	-	-
СДН, всего	151	110	112	103	100	69
– парезы	-	-	8	15	35	35
– пирамидная недостаточность	82	92	88	78	55	30
– миотонический синдром	-	18	16	10	10	4
– темповая задержка нервно-мышечной зрелости	69					
СВВД	82	82	82	82	60	35
Темповая задержка ПМР	-	14	14	27	35	10
Выраженная задержка ПМР	-	-	-	6	18	35
Синдром нарушения сна	-	-	-	6	9	3
Судорожный синдром	4	-	-	-	-	-

Выявлено, что клиническая симптоматика (описанная в главе 3), характерная для детей с формированием ПВЛ, регрессирует к возрасту 48–52 недель ПКВ. Следовательно, максимальная выраженность клинических симптомов у детей с формированием ПВЛ приходилась на возраст 32–48 недель ПКВ. В последующие 12–16 недель ПКВ отмечался период «скрытого» благополучия, когда уже нет клиники ПВЛ, но еще и нет клиники истинного пареза у большинства младенцев. Период «скрытого» благополучия заканчивался через 2–3, а в некоторых случаях через 6–8 месяцев жизни, и первые классические симптомы

пареза появлялись как правило после 64 недели ПКВ, что совпадает с мнением большинства исследователей ПВЛ. У части детей сохранялся симптомокомплекс пареза в течение всего периода наблюдения. Отмечена практически в половину раз меньшая частота диагностирования парезов в возрасте 12–18 месяцев жизни по сравнению с их возможностью, что подтверждает теории пластичности ЦНС новорожденного ребенка.

Синдром вегето-висцеральной дисфункции был диагностирован у четырех детей из каждых пяти, не имея динамики к снижению частоты в течение первого года жизни. Столь высокая частота встречаемости синдрома обусловлена повышенной чувствительностью нейронов гипоталамуса к гипоксии, характерной для недоношенных детей. Однако клинические симптомы имели тенденцию к изменению: первые проявления синдрома отмечались на 32–35 неделе ПКВ в виде «мраморности» кожных покровов, термолабильности, лабильности сердечных сокращений и дыхательных движений. К 52-й неделе ПКВ происходило изменение клинической картины: исчезала «мраморная» окраска кожи, появлялся гипергидроз ладоней и стоп (стойко сохраняющийся месяцы и годы жизни), гипер- или гипосаливация, становились менее выраженной термолабильность и лабильность ритма дыхания и сердцебиения.

Темповая ЗМПР чаще развивалась в возрасте 52 недель ПКВ (или трех месяцев фактического возраста) и продолжалась до 90-й недели ПКВ (или двенадцати месяцев фактического возраста). Выявленная частота развития темповой задержки ПМР в указанный период времени объясняется своеобразием формирования навыков, обусловленных особенностями органогенеза ЦНС недоношенных детей. Так, нейронная организация, образование синаптических контактов наиболее выражены с 34-й недели гестации по четвертый месяц постнатальной жизни; глиальная пролиферация и дифференциация в развитии мозга, формирование миелиновой оболочки вокруг аксона наиболее активны с 40-й недели гестации до полугода фактической жизни. Особое значение в морфологическом и функциональном развитии нервной системы имеет образова-

ние и миелинизация кортикоспинальных путей, которая начинается приблизительно на 36-й неделе гестации и продолжается первый год постнатальной жизни. Критический период формирования кортикоспинальных проводников приходится на 4–6 месяцы жизни, что способствует появлению произвольных, манипулятивных движений [99, 118, 181, 198].

Судорожный синдром диагностирован только у одного ребенка с проявлениями миоклонических эпилепсий еще во время пребывания в стационаре, с последующим снятием диагноза.

Синдром диссомнии, столь характерный для восстановительного периода ППЦНС у доношенных детей, отмечен у недоношенных младенцев исследуемой группы в единичных случаях.

Сочетание неврологических синдромов выявлено у всех детей. Среднее количество синдромов составило 2,8 на одного ребенка. Наиболее часто встречалось следующее сочетание: двигательные нарушения в виде пирамидной недостаточности или парезов, гидроцефальный синдром с разной степенью компенсации и синдром дисфункции ВНС.

Формирование окклюзионной гидроцефалии происходило преимущественно на 3–4 неделе жизни у большинства детей с массивными ВЖК (табл. 4.3). Однако у одного ребенка произошло формирование окклюзии на 14-й неделе жизни уже после выписки из стационара.

Среди детей, у которых была отмечена стабилизация размеров желудочков, в последующие периоды наблюдения значимой динамики вентрикуломегалии не происходило. Однако именно у этих детей, начиная с 64-й недели ПКВ, развивалась темповая, а затем выраженная задержка ПМР, которая сопровождалась формированием нижнего спастического пареза в возрасте 115 недель ПКВ.

Таблица 4.3. Динамика синдромов восстановительного периода ППЦНС у детей 2-й группы, %

Синдромы	Постконцептуальный возраст (недели)					
	40	52	64	76	90	115
Гидроцефальный синдром, компенсация	25	8	8	8	17	-
Гидроцефальный синдром, субкомпенсация	-	25	25	25	-	-
Гидроцефалия окклюзионная	17	25	17	17	17	17
Гидроцефалия открытая	25	17	17	17	17	-
СДН, всего	129	110	110	100	97	81
– парезы		10	10	25	34	34
– пирамидная недостаточность	90	75	75	50	63	45
– миотонический синдром	-	25	25	25	-	-
– темповая задержка нервно-мышечной зрелости	39					
СВВД	100	100	100	100	63	45
Темповая задержка ПМР	-	-	17	25	36	8
Выраженная задержка ПМР	-	-	-	8	36	36
Синдром нарушения сна	-	-	-	8	8	-
Судорожный синдром	16	16	16	-	-	-

Выявлена стопроцентная встречаемость синдрома ВВД в группе детей, перенесших массивные ВЖК, и отмечено, что степень выраженности данного синдрома значительно выше, чем у детей 1-й, 3-й и 4-й групп. Для СВВД были характерны стойкая и длительная тахикардия, значительная термоллабильность, в результате которой дети значительно позднее выкладывались из инкубатора и в последующие периоды жизни были склонны как к перегреванию, так и к переохлаждению организма, неустойчи-

вой моторной функции ЖКТ. Судорожный синдром диагностирован у больных с окклюзионной гидроцефалией в период стояния вентрикулосубгалиального шунта (в виде миоклонических эпилепсий).

Среднее количество синдромов у младенцев 2-й группы составило 3,4 на одного ребенка. Наиболее часто отмечены те же синдромы, что и у недоношенных детей других групп: двигательные нарушения, связанные прежде всего с изменением мышечного тонуса, гидроцефалия или гидроцефальный синдром и нарушения функции вегетативной нервной системы.

Выявлена тенденция к большей частоте развития гидроцефального синдрома у детей 3-й по сравнению с младенцами 1-й группы ($p=0,1$), но количество детей, среди которых отмечена субкомпенсация указанного синдрома одинаково в обеих группах (табл. 4.2 и 4.4).

Таблица 4.4. Динамика синдромов восстановительного периода ППЦНС у детей 3-й группы, %

Синдромы	Постконцептуальный возраст (недели)					
	40	52	64	76	90	115
Гидроцефальный синдром, компенсация	72	64	68	42	24	12
Гидроцефальный синдром, субкомпенсация	-	12	24	20	-	-
СДН, всего	130	124	124	124	112	58
– парезы	-	-	-	-	12	12
– пирамидная недостаточность	88	88	88	88	64	34
– миотонический синдром	-	36	36	36	36	12
– темповая задержка нервно-мышечной зрелости	42					

ВВД	88	88	88	88	84	62
Темповая задержка ПМР	-	-	-	-	24	8
Выраженная задержка ПМР	-	-	-	-	16	16
Синдром нарушения сна	-	-	-	4	8	4
Судорожный синдром	-	-	4	4	4	4

Столь высокая частота встречаемости анализируемого синдрома является, на наш взгляд, приспособительной реакцией недоношенного ребенка в ответ на преждевременное рождение, стремлением повышенной ликворопродукцией компенсировать постгипоксические изменения головного мозга (так, 88% младенцев с соответствием психомоторного развития ПКВ и 12% детей с задержкой ПМР имели гидроцефальный синдром, $p=0,1$).

Получали терапию диакарбом (в дозе 8–10 мг/кг) только младенцы, имевшие субкомпенсированный гидроцефальный синдром. Средняя длительность терапии, необходимой для компенсации синдрома, составила $39 \pm 5,5$ дня (включая дни перерыва в приеме диакарба), при этом практически во всех случаях было достаточно проведение диакарботерапии по схеме через день, одновременно с приемом препаратов калия (аспаркам). Как правило, диакарб назначали указанным прерывистым курсом на один месяц. После окончания курса проводили НСГ, при стабилизации или уменьшении размеров наружных ликворных пространств, прерывали терапию на один месяц, по истечении которого вновь проводили НСГ. Если размеры не изменялись или увеличивались незначительно (на 1–2 мм.), терапию диакарбом не назначали, а через один месяц вновь проводили НСГ.

Темповая задержка нервно-мышечной зрелости диагностирована у детей 3-й группы в меньшем проценте случаев, чем среди детей 1-й группы, что подтверждает описанную в главе 3 клиническую картину ПВЛ. Также реже младенцы имели симптомокомплекс пареза; преимущественно была диагностирована пирамидная недостаточность, которая у каждого третьего ребенка сочеталась с миотоническим синдромом. Течение последних двух синдромов благо-

приятное, с постепенным регрессом симптомов. Постановка диагноза «синдром двигательных нарушений» требовала обязательного назначения курсов общего массажа и ЛФК, динамической гимнастики, курсов плавания. Вышеуказанную терапию (не менее четырех курсов на первом году жизни) получили 72% детей 3-й группы. В группе детей, которые получили 1–2 курса массажа в год, и трех детей, которым после выписки из стационара вообще не проводили анализируемой терапии, также происходил регресс симптомов двигательных нарушений, но более медленный, и среди детей чаще встречалась темповая задержка преимущественно статико-моторного развития.

Как темповая, так и выраженная задержка ПМР развивалась у детей исследуемой группы позднее, чем в 1-й и 2-й группах (к концу первого и началу второго года жизни). Судорожный синдром развился у одного ребенка с выраженным отставанием ПМР на пятом месяце жизни и характеризовался инфантильными спазмами, с последующим установлением диагноза эпилепсии.

Количество детей с развитием синдрома вегето-висцеральной дисфункции и диссомнии, значимо не отличалось в сравниваемых группах.

Среднее количество синдромов у младенцев составило 2,4 на одного ребенка, и качественный состав симптомокомплексов не отличался от такового у детей других исследуемых групп.

Течение восстановительного периода у детей 4-й группы соответствовало закономерностям, выявленным у младенцев 3-й группы (табл. 4.5). Однако количество детей с субкомпенсацией гидроцефального синдрома имело тенденцию к увеличению в 4-й группе по сравнению с младенцами других групп ($p=0,1$). После проведения первого курса диакарботерапии у двух детей из каждой трех наблюдалось дальнейшее прогрессирование симптомов гидроцефального синдрома, потребовавшее назначения повторного курса. Большинство детей 4-й группы, среди которых отмечена субкомпенсация гидроцефального синдрома, имели признаки нарушения кровообращения в вертебро-базилярном

бассейне, объективизированные комплексом анамнестических клинико-инструментальных данных.

Таблица 4.5. Динамика синдромов восстановительного периода ППЦНС у детей 4-й группы, %

Синдромы	Постконцептуальный возраст (недели)					
	40	52	64	76	90	115
Гидроцефальный синдром, компенсация	87	47	50	46	24	12
Гидроцефальный синдром, субкомпенсация	9	30	36	42	24	12
СДН, всего	144	126	126	123	96	86
– парезы	-	-	-	-	6	6
– пирамидная недостаточность	90	90	90	87	54	48
– миотонический синдром	-	36	36	36	36	32
– темповая задержка нервно-мышечной зрелости	54					
СВВД	87	87	87	81	63	48
Темповая задержка ПМР	-	-	12	15	18	3
Выраженная задержка ПМР	-	-	-	6	6	6
Синдром нарушения сна	-	-	-	12	15	9
Судорожный синдром	-	3	3	3	3	3

Также у детей 4-й, по сравнению с младенцами 1-й группы, выявлена тенденция к большей частоте развития миотонического и синдрома пирамидной недостаточности, преимущественно со стороны нижних конечностей ($p=0,1$). Течение указанных синдромов благоприятное, регрессирующее, но требующее постоянной высокой двигательной активности ребенка. Поддержание последней напрямую зависело от проведения курсов общего массажа, динамической

гимнастики, плавания, проведения комплексов упражнений на отведение бедер, тактильной стимуляции кожных покровов в биологически активных точках и других методов воздействия на нервно-мышечный аппарат. Формирование парезов у детей исследуемой группы произошло в меньшем, по сравнению с детьми 1-й и 2-й групп, проценте случаев ($p < 0,05$).

Судорожный синдром диагностирован у одного ребенка.

Данные по другим синдромам восстановительного периода ППЦНС значимо не отличались от детей других групп.

Среднее количество синдромов в этой группе младенцев составило 2,1 на одного ребенка, что меньше по сравнению с детьми 2-й группы ($p = 0,1$).

Анализируя исходы ППЦНС, выявлено большее количество детей с формированием грубых двигательных нарушений в форме парезов в 1-й и 2-й группах по сравнению с другими младенцами (табл. 4.6). При этом нижний спастический парапарез отмечен преимущественно у недоношенных младенцев 1-й группы. Эпилепсию диагностировали у двух детей 3-й и 4-й групп с основным диагнозом: ДЦП, нижний спастический парапарез.

Темповая задержка ПМР сохранялась после 18 месяцев жизни в среднем у 7% детей. Отмечено, что отставание у большинства детей этой группы связано не с задержкой статико-моторного развития (как в первые 18 месяцев жизни), а с отставанием развития психических и когнитивных функций, что подтверждает данные других исследований. При этом у 78% младенцев всех исследуемых групп регистрировалась задержка предречевого и речевого развития в виде общего недоразвития экспрессивной речи, элементов дизартрии, бедности речевого запаса. Также наблюдалась задержка развития таких когнитивных функций, как внимание и игровая деятельность. Отмечены особенности поведенческих реакций у недоношенных детей на втором году жизни в виде склонности либо к агрессивному отношению к окружающим людям и предметам, либо к аутичности. Возможно, в последующие возрастные периоды часть этих де-

тей могут стать инвалидами по умственной отсталости или психическим заболеваниями.

Таблица 4.6. Исходы ППЦНС у детей исследуемых групп, %

Показатели	1 группа (n=22)	2 группа (n=12)	3 группа (n=27)	4 группа (n=32)	Итого (n=93)
ДЦП, нижний спастический парапарез	31,5*	16,6	7,4	6,4	14
ДЦП, спастический тетрапарез	4,5	16,6**	-	-	3,1
Эпилепсия	-	-	3,7	3,1	2,1
Гидроцефалия	-	16,6**	-	-	2,1
РЦОН. Синдром ликвородинамических нарушений	13,5	8,3	14,8	19,2	15
РЦОН. Синдром темповой ЗПМР	9	8,3	7,4	6,4	7
РЦОН. Астеновегетативный с-м	36	45	62	48	48
РЦОН. Синдром пирамидной недостаточности	31,5	45	64	48	42
РЦОН. Миатонический синдром	4,5	-	32**	32**	16
Здоров	15	0	20	21	16

* Статистически значимые отличия 1-й и 3–4 групп

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

Наиболее частые синдромы восстановительного периода ППЦНС у недоношенных детей — пирамидной недостаточности и миатонический (преимущественно у младенцев 3-й и 4-й группы) — сохраняли свою актуальность и после 115-й недели ПКВ. Клинические проявления синдромов были менее «яркими», однако требовали продолжения курсов массажа, динамической гимнастики, дальнейшего развития двигательной активности ребенка. Синдром вегетовисцеральной дисфункции, широко представленный у младенцев в восстановительном периоде ППЦНС, трансформировался в астеновегетативный синдром,

который был ведущим в клинической картине функциональных расстройств ЦНС недоношенных детей в течение второго года жизни.

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

4.3. Заболевания и исходы ретинопатии недоношенных детей

Ретинопатия недоношенных была диагностирована у 66,6% детей всех исследуемых групп (табл. 4.7). При анализе стадий заболевания отмечено, что процент обратимых стадий РН в четыре раза превышает количество рубцовых стадий, что не соответствует общемировым показателям, где соотношение обратимых и необратимых стадий составляет 8–15 к 1 и свидетельствует о значимости проблемы РН для неонатальных отделений ОДКБ № 1.

При изучении связи различных стадий РН и структурных повреждений ЦНС отмечено развитие РН 4–5 степени у детей с массивными внутрижелудочковыми кровоизлияниями, что подчеркивает зависимость обеих сложнейших патологий от ограниченной способности недоношенного младенца к ауторегуляции церебрального и ретинального потока крови ($p < 0,05$).

Таблица 4.7. Заболевания ретинопатией недоношенных по исследуемым группам

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	Итого
Здоровые дети	6	8	13	5	32
	18,75%	25,00%	40,63%	15,63%	32,3%
Дети с РН 1–2 степени	16	3	22	14	55
	29,09%	5,45%	40,00%	25,45%	54,4%
Дети с РН 4–5 степени	2	5	4	1	12
	16,67%	41,67%*	33,33%	8,33%	12,2%
Всего	24	16	39	20	99

* Статистически значимые отличия 2-й и 4-й групп.

Выявлена взаимосвязь между тяжестью структурных повреждений ЦНС и массивностью офтальмологической патологии: у 83% детей, перенесших ВЖК III–IV степени, отмечено развитие таких заболеваний, как слепота, слабовидение, сходящееся косоглазие и глаукома (табл.4.8).

Таблица 4.8. Офтальмологическая патология у недоношенных детей в возрасте 18–24 месяцев жизни, %

Показатели	1 группа (n=22)	2 группа (n=12)	3 группа (n=27)	4 группа (n=32)	Итого (n=93)
Слепота	4,5	16,6**	3,7	-	4,3
Слабовидение	-	16,6**	3,7	3,2	4,3
Глаукома	4,5	16,6**	3,7	-	4,3
Миопия	9	-	14,8	6,4	8,6
Сходящееся косоглазие	9	33,2**	14,8	6,4	12,9
Частичная атрофия зрительного нерва	9*	-	7,4	3,2	5,3
Всего	36	83**	48,1	19,2	43,7

* Статистически значимые отличия 1-й и 4-й групп.

** Статистически значимые отличия 2-й и 4-й групп.

Слепота как исход 4–5 степени РН отмечена у 4,3% детей всех исследуемых групп (дети ослепли на оба глаза). Только один из слепых имел грубые двигательные нарушения в виде спастического тетрапареза. Регресс РН 3 степени выявлен у одного ребенка после операции транспупиллярной лазеркоагуляции. У других детей сохранение 4 степени привело к слабовидению.

Регресс обратимых стадий РН сопровождался развитием глаукомы (преимущественно в возрасте 4–9 месяцев жизни). На фоне терапии указанного заболевания отмечено «стихание» симптоматики и стабилизация процесса. Миопия недоношенных в большинстве случаев также была следствием перенесен-

ной РН и диагностирована чаще у детей 3-й группы после первого года жизни ($p < 0,05$).

4.4. Инфекционные заболевания респираторной системы у недоношенных детей

Анализ инфекционных заболеваний респираторной системы детей исследуемых групп был проведен в зависимости от локализации процесса:

- 1) верхние дыхательные пути (риниты, назофарингиты, ларинготрахеиты и др.);
- 2) инфекции нижних дыхательных путей (бронхиты, бронхиолиты, пневмонии);
- 3) поражения ЛОР-органов (отиты, аденоидиты, синуситы, тонзиллиты).

Заболевания верхних и нижних дыхательных путей имели 74% детей всех исследуемых групп, что в два раза больше, чем анализируемый показатель у младенцев Свердловской области (37,6%) в 2005 году. При этом каждый третий недоношенный ребенок (33%) на первом году жизни был часто болеющим.

В среднем во все исследуемые периоды жизни зарегистрированы заболевания инфекциями верхних дыхательных путей у каждого третьего ребенка вне зависимости от группы (рис. 20). При анализе возраста заболевших младенцев отмечено, что ОРЗ чаще развивались на первом году жизни (а именно, во втором полугодии) по сравнению со вторым годом жизни.

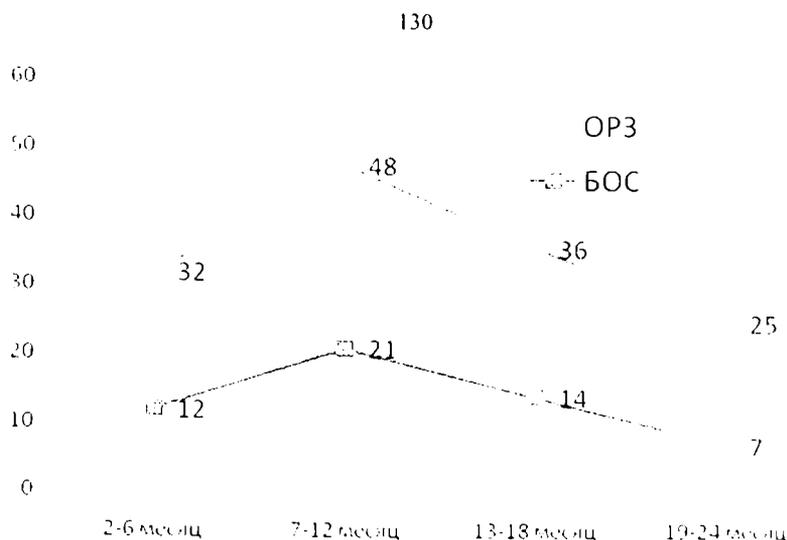


Рис. 20. Инфекционные заболевания РС у недоношенных детей в первые два года жизни, в % по месяцам

С целью выявления факторов риска развития частых ОРЗ, с учетом критериев включения детей в группу часто болеющих детей (В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов, 1986), были выделены две группы:

1. дети, перенесшие четыре и более заболеваний верхних дыхательных путей на первом году жизни ($n=29$);
2. дети, перенесшие 0–1 заболевание верхних дыхательных путей на первом году жизни ($n=23$).

Указанное разделение было проведено также и с целью выделения группы детей, которым показана ранняя профилактика частых ОРЗ, так как известно, что рецидивирующие респираторные инфекции приводят к нарушениям функционального состояния организма, которые могут обуславливать дезадаптацию и приводить к развитию хронических заболеваний.

Характеризуя массу тела при рождении, необходимо отметить ее сопоставимость: $Me (P25\%-P75\%)=1500$ (1280–1630) г и $Me (P25\%-P75\%)=1450$ (1180–1640) г у детей 1-й и 2-й группы соответственно. Следовательно, вероятность стать ЧБД у недоношенных младенцев (в рамках до 2000 г) на первом году жизни практически равная.

Аналогично, не было выявлено достоверных отличий при анализе зависимости заболеваний частыми ОРЗ от применения и длительности продленной ИВЛ в неонатальном периоде: Me (P25%–P75%)=4 (1–6) сут. и Me (P25%–P75%)=4 (1–12) сут. соответственно в 1-й и 2-й группе.

Инфекционные заболевания матери во время беременности и родов не оказали значимого влияния на частоту ОРЗ: так, развитие указанных состояний отмечено у 41,4% и 68,4% матерей детей 1-й и 2-й группы соответственно.

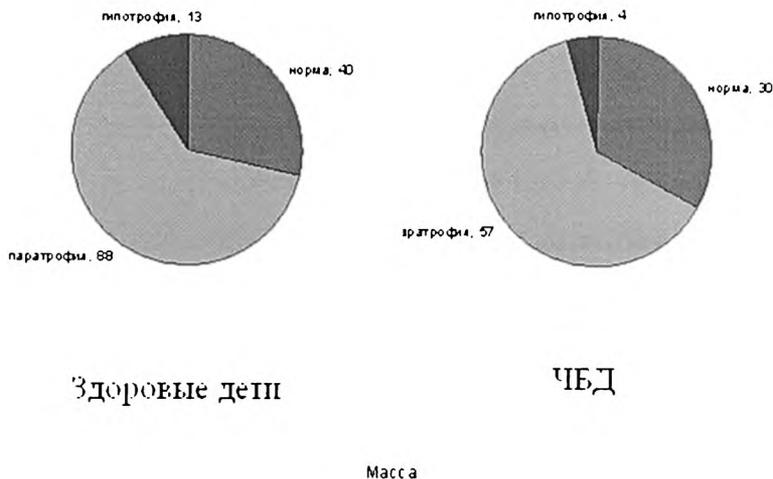


Рис. 21. Количество детей с нормальными темпами увеличения массы тела, с паратрофией и гипотрофией в группе ЧБД и не ЧБД на первом году жизни, %.

Количество детей с нормальными темпами увеличения массы тела, с паратрофией и гипотрофией среди ЧБД и не ЧБД на первом году жизни значимо не отличалось, следовательно, перенесенные частые ОРЗ не влияли на темпы увеличения массы тела младенцев (рис.21).

При анализе особенности заболеваний нижних дыхательных путей у недоношенных детей всех исследуемых групп выявлена высокая частота осложнений ОРЗ в виде развития бронхообструктивного синдрома на первом и втором году жизни (рис.4.3). Каждый четвертый ребенок (25%) из всех наблюдаемых младенцев при развитии ОРЗ имел данный синдром. Повторные эпизоды

БОС отмечены у каждого второго ребенка (50%), имевшего в анамнезе данное осложнение.

Бронхопневмонии выявлены в среднем у 15% детей всех исследуемых групп в высшей точке развития указанного синдрома.

Для выявления факторов риска БОС и выявления особенностей иммунного профиля недоношенных детей (см. главу 5) с развитием данного синдрома при ОРЗ, все младенцы были разделены на две группы:

- 1) дети, перенесшие БОС на первом году жизни ($n=22$);
- 2) дети, не перенесшие БОС на первом году жизни ($n=66$).

Младенцы, разделенные по вышеуказанному принципу, значительно не отличались по массе тела при рождении: $Me (P25\%-P75\%)=1500$ (1200–1750) г и $Me (P25\%-P75\%)=1420$ (1190–1700) г соответственно в 1-й и 2-й группах, что свидетельствовало об отсутствии взаимосвязи между массой тела при рождении и развитием БОС на первом году жизни и позволило провести нам корректные сравнения.

Количество детей, рожденных от матерей, перенесших инфекционные заболевания во время беременности и родов, было одинаково в исследуемых группах (18% и 23% соответственно в 1-й и 2-й группах). Аналогично, не было выявлено достоверных отличий при анализе зависимости развития БОС от применения и длительности продленной ИВЛ в неонатальном периоде: $Me (P25\%-P75\%)=4$ (0–8) сут. и $Me (P25\%-P75\%)=5$ (2–10) сут. соответственно в 1-й и 2-й группах.

Большее по сравнению с другими младенцами количество детей 1-й группы заболели БОС на первом году жизни, что подтверждает значение преморбидных факторов, таких, в частности, как перенесенная анте- и интранатальная гипоксия на формирование обструктивного синдрома (табл. 4.9).

Таблица 4.9. Факторы, значимые для развития БОС у недоношенных детей на первом году жизни

Показатели.	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 месяца 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

Развитие БОС не зависело от наличия в неонатальный период клинико-инструментального симптомокомплекса БЛД легкой и средней степени тяжести (соответственно 6 и 9% в 1-й и 2-й группах). Однако у детей с тяжелой степенью БЛД каждое заболевание ОРВИ осложнялось развитием БОС (p<0,05). Дети, имевшие функционирующий ОАП на первом году жизни, развивали БОС с равной частотой (4 и 3% в 1-й и 2-й группах).

Характеризуя физическое развитие младенцев, выявлено, что дети 1-й группы имели в первые три месяца жизни тенденцию к большей массе тела. В последующем на протяжении первого года жизни темпы прибавки массы тела были сопоставимы у детей сравниваемых групп.

При анализе динамики увеличения длины тела на первом году жизни была выявлена тенденция к ее замедлению в возрасте 6–9 месяцев жизни у детей, заболевших бронхообструктивным синдромом (рис. 22).

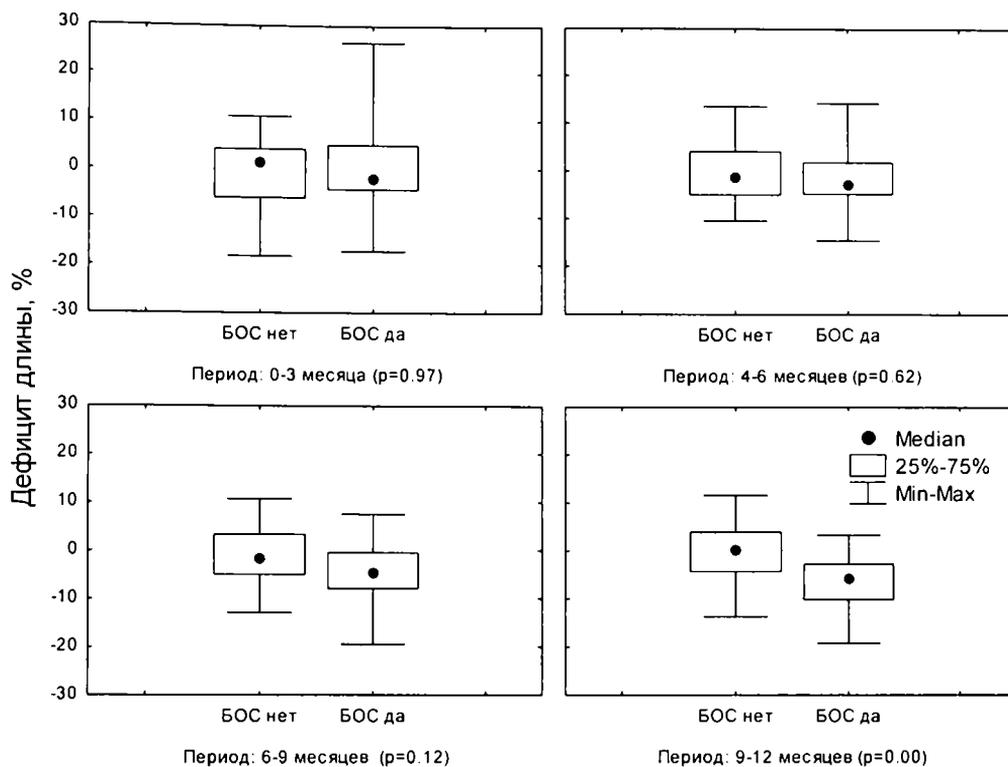


Рис. 22. Динамика разницы длины тела недоношенных детей (в зависимости от развития БОС) в сравнении с данными В. И. Чистяковой (1979), %

В возрасте 9–12 месяцев жизни тенденция реализовалась в более низкие темпы увеличения, по сравнению с младенцами 2-й группы, длины тела указанного контингента: 50% детей 1-й группы имели отставание в росте от -10 до -2% от нормы с медианным значением -5% ($p < 0,05$), тогда как длина тела младенцев 2-й группы полностью соответствовала табличным показателям. Следовательно, дети, перенесшие БОС на первом году жизни, имели несколько большие темпы увеличения массы тела в первые три месяца жизни (склонность к паратрофии) и начинали отставать в увеличении длины тела от своих сверстников к концу первого года жизни.

Выявленные прибавки массы тела в первые три месяца жизни у детей 1-й группы связаны и с большей долей находившихся с рождения на искусственном вскармливании (табл. 4.9). Как известно, искусственное вскармливание является важным фактором риска формирования заболеваний, связанных с аллер-

гическим воспалением, которое, в свою очередь, является основным патогенетическим звеном клинических проявлений БОС. Особое значение искусственное вскармливание приобрело при анализе наличия рецидивов БОС при повторном развитии ОРЗ. Из одиннадцати детей, имевших от двух до восьми случаев развития БОС на первом году жизни, десять находились на искусственном вскармливании.

Таким образом, искусственное вскармливание недоношенных детей значительно увеличивало ежесуточные прибавки массы тела в первые три месяца жизни (см. главу 4, § 9.), но являлось фактором риска БОС и опосредованно влияло на замедление темпов роста во втором полугодии жизни.

Количество гемоглобина у детей сравниваемых групп по месяцам жизни значимо не отличалось в первое полугодие жизни и составляло в среднем $Me (P25\%–P75\%)=109 (91–112)$ г/л, свидетельствуя о протекании поздней анемии недоношенных детей. Однако, если у детей 2-й группы происходило медленное увеличение гемоглобина во втором полугодии жизни до $Me (P25\%–P75\%)=110 (96–120)$ г/л, то у детей 1-й группы отмечено более быстрое и значимое увеличение анализируемого показателя: $Me (P25\%–P75\%)=125 (112–131)$ г/л, $p<0,05$. Выявленные изменения носят, возможно, компенсаторный характер (как известно, фагоцитоз — кислородоемкий процесс). Следовательно, учитывая неизбежную при развитии БОС активацию фагоцитоза, ожидаемым становится и увеличение гемоглобина у этих детей.

Практически каждый третий ребенок (29%), вне зависимости от исследуемой группы, был госпитализирован в стационар по поводу развития инфекционно-воспалительного или соматического заболевания на первом году жизни. Однако развитие БОС стало наиболее частой причиной для стационарного лечения (69% от общего числа госпитализированных).

При анализе заболеваний ЛОР-органов у детей исследуемых групп было выявлено развитие катаральных средних отитов у 7%, гнойных отитов — у 2%, сальпингоотитов — у 19% всех наблюдаемых младенцев.

4.5. Заболевания и дисфункциональные состояния ССС у недоношенных детей

Жалоб, по которым можно заподозрить патологию ССС, матери наблюдаемых детей не предъявляли, клинических симптомов сердечной патологии выявлено не было. Частота ВПС у недоношенных детей значимо не отличалась от общепопуляционной и составляла 10,5%. Все наблюдаемые младенцы с ВПС не имели гемодинамических нарушений в первые два года жизни.

Результаты эхокардиографического исследования свидетельствовали, что открытое овальное окно «закрылось» у всех детей к первому году жизни. Открытый артериальный проток также к 1–1,5 годам не функционировал практически у всех детей с данным диагнозом в стационаре (за исключением одного ребенка). Электрокардиографическое исследование выявило, что синусовый ритм и отсутствие патологических изменений на ЭКГ имели большее, по сравнению с 1-й группой, число детей 2-й и 3-й групп (табл. 4.10).

Таблица 4.10. Данные ЭКГ-исследования детей исследуемых групп в возрасте 12–18 месяцев жизни, %.

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	Итого
Синусовый ритм	10*	50	40	17	29
Синусовая тахикардия	40	50	47	65	50
Синусовая брадикардия	10*	0	0	2	3
Синусовые аритмии	40*	0	13	17	17

* Статистически значимые отличия 1-й и 2-й групп.

Наиболее часто регистрировались нарушения ритма в виде синусовой тахикардии, при этом отмечено, что количество детей с указанными электрокардиографическими признаками в 12–18 месяцев жизни соответствовало аналогичному показателю в неонатальном периоде, свидетельствуя о сохранении преобладания симпатического тонуса ВНС на втором году жизни. Реже выяв-

лялись синусовые аритмии (преимущественно у детей 1-й группы). Частота встречаемости данного признака у новорожденных в неонатальном периоде бóльшая, чем в возрасте восемнадцати месяцев жизни, ($p < 0,05$). Возможно, выявленные изменения связаны с дисфункцией нейронов ПВО, оказывающих воздействие на регуляцию сердечного ритма. В единичных случаях была выявлена синусовая брадикардия (реже по сравнению с частотой выявления анализируемого показателя в неонатальный период, $p < 0,05$). Возможно, отмеченная динамика ЭКГ-признаков свидетельствовала о снижении вагусного влияния на ритм сердечной деятельности, характерного для постасфиксических состояний у младенцев в возрасте 18 месяцев жизни. Также признаком течения постгипоксической кардиопатии является блокада ножек пучка Гиса, что подтверждается отсутствием указанной патологии при обследовании младенцев в возрасте 18 месяцев жизни.

Следовательно, количество выявленной патологии сердечного ритма у недоношенных детей, такой как синусовая тахикардия и синусовая аритмия, значимо не отличалось от анализируемого показателя в неонатальном периоде. Частота выявления ЭКГ-признаков постгипоксической кардиопатии — синусовой брадикардии, диффузных изменений миокарда, блокады ножек пучка Гиса — значимо уменьшалась у недоношенных детей к 12–18 месяцам жизни.

4.6. Заболевания и дисфункциональные состояния ЖКТ у недоношенных детей

После выписки из стационара (к четвертому месяцу жизни) отмечено значительное снижение числа детей, находившихся на естественном вскармливании: соответственно до 6,3, 15,4, 21,1 и 32,4% детей в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах. Смешанное вскармливание к этому периоду времени получали соответственно 12,0, 15,1, 21,2 и 19,9% младенцев. Остальные дети питались адаптированными смесями. Анализируя характер вскармливания, необходимо отметить более быстрое прекращение лактации у матерей детей 1-й группы, что, воз-

можно, связано с более медленным формированием сосательного рефлекса у их детей, затруднениями в прикладывании к груди, более частым отказом от ее сосания и предпочтением соски. В дальнейшие периоды жизни отмечено продолжающееся уменьшение числа детей, находившихся на естественном вскармливании, но темпы снижения значительно более медленные по сравнению с первыми месяцами жизни.

Как известно, в норме у здоровых доношенных новорожденных формирование нормальной микрофлоры кишечника завершается к концу первого месяца жизни. Однако у недоношенных на фоне незрелой системы местного иммунитета кишечника, не справляющейся с функцией защиты кишечника от условно-патогенной микрофлоры, эффективного становления нормальной микрофлоры кишечника к 30-м суткам жизни не наблюдалось. Кишечник детей колонизировали, избыточно размножаясь и занимая доминирующее положение среди представителей облигатной микрофлоры, самые разнообразные условно патогенные микроорганизмы: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecium*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Candida spp* и др.

Только у 11,1, 13,1, 5,7 и 9,2% детей соответственно 1-й, 2-й, 3-й и 4-й исследуемых групп при бактериологическом посеве кала на микрофлору в возрасте 1–2 месяцев жизни не было обнаружено обильного роста условно-патогенных микроорганизмов (в большинстве случаев отмечалось сочетание 2–4 видов). Наблюдалась высокая частота высева *Candida albicans* в титре $>10^4$ (у 56% детей всех исследуемых групп). Несмотря на обильный рост условно-патогенной микрофлоры, цвет стула, тем не менее, практически у всех детей при выписке из стационара был физиологическим (желтым).

При анализе динамики симптомов кишечной дисфункции недоношенных детей выявлено, что в первые три месяца жизни большинство младенцев, вне зависимости от исследуемой группы, имели проявления метеоризма, абдоминальной боли, связанного с ними беспокойства, появлялись опрелости в паховой области (как правило, преимущественно бактериально-грибкового характе-

ра, табл. 4.11). Отмечено, что при длительности АБТ менее 14 суток указанные симптомы сохранялись около 50 дней, при увеличении времени применения АБТ — около трех месяцев жизни. В последующие шесть месяцев жизни отмечено уменьшение числа детей, имевших разжиженный и пенистый с запахом стул (чаще — как проявление вторичной лактазной недостаточности).

На втором и третьем месяцах жизни увеличивалось количество детей с проявлениями молочницы (даже у тех, кто не имел симптоматики в стационаре).

Таблица 4.11. Динамика симптомов кишечной дисфункции у недоношенных детей на первом году жизни*

Симптомы	1–3 мес.	3–6 мес.	6–9 мес.	9–12 мес.
Беспокойство	+++	+	+	-
Синдром колик, метеоризм	+++	++	+	-
Синдром срыгиваний	++	++	+	-
Разжиженный стул с неперева­ренными комочками, пенистый, с запахом.	++	+	+	-
Опрелость в паховой области	+++	+	-	-
Молочница на слизистой ротовой полости	++	+++	++	+
Запор	++	+++	++	+
Аллергические проявления на коже	+	++	++	+
Снижение аппетита	+	+	+	+

* В первом столбике симптомы перечислены в порядке убывания частоты их встречаемости среди доношенных детей первого года жизни (В. Ф. Демин, 2002) [51]. Частота встречаемости каждого симптома выражена количеством знаков + (++++ — у 75% детей и более, +++ — у 50–75% детей, ++ — у 25%–50% детей, + — у 5–25% детей, - — у 0–4% детей).

Течение локального кандидоза 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 и их сочетание с молочницей полости рта: если принять всех девочек с молочницей за 100%, то развитие кандидозного вульвита было отмечено у 67% из них в возрасте первого полугодия жизни. Проявления кандидоза слизистых уменьшались в результате местного лечения, но эффект, как правило, был нестойкий и при развитии интеркуррентных заболеваний, стрессе, переохлаждении отмечено вновь развитие типичной клинической картины. При наличии клинических симптомов со стороны двух и более очагов поражения, рецидивирующем характере кандидоза, системном кандидозе, проводилась терапия препаратами флюконазола (в дозе 6–8 мг/кг, через рот). По нашим данным, такая терапия способствовала профилактике генерализации кандидоза: среди наблюдаемых детей не отмечено ни одного случая развития в домашних условиях генерализованного кандидоза.

Также после выписки из стационара, на 3–5 месяце жизни, отмечено увеличение числа детей, имевших аллергические кожные проявления, преимущественно на щеках, ягодицах, ногах. Начальные проявления были в виде стромбулюса, себореи, упорных опрелостей, сухости и шелушения кожи, гиперемии с мокнутием. Процесс чаще носил локальный характер и лишь у некоторых детей отмечена его генерализация по типу полиморфных сыпей, в единичных случаях наблюдалась крапивница, но отек Квинке не зарегистрирован ни у одного наблюдаемого ребенка.

После выписки из стационара наблюдалось увеличение количества детей, страдающих запорами. Запоры у части детей являлись одним из проявлений дисбиотических состояний, дисфункции ВНС, но практически у всех были связаны также с гипотонией мышц передней брюшной стенки и сочетались с появлением на 2–3 месяце жизни пупочных грыж. У 36% детей в первые полгода жизни встречался «запорный» понос; у 28% детей стул представлял собой жел-

то-зеленую или зеленую кашку со слизью, неперева­ренными комочками; у остальных детей консистенция стула напоминала пластилин и в редких случаях встречался «овечий» кал. После восстановления нормальной микрофлоры и введения прикормов у большей части недоношенных детей запоры ликвидировались, однако у 18% всех детей они сохранялись и после первого года жизни.

Синдром срыгиваний, как проявление функционального ГЭР (и значительно реже, у 7% детей, как проявление патологического ГЭР), был максимально выражен в первые полгода жизни. Синдром имел, вследствие созревания нижнего пищеводного сфинктера, тенденцию к спонтанному регрессу (уменьшение количества и объема срыгиваний). Практически во всех подобных случаях, за исключением патологических ГЭР, достаточно было подобрать диетотерапию (антирефлюксные смеси). Для 7% детей потребовалось назначение мотилиума в дозе 0,25 мг/кг в течение 14 дней. Несмотря на комплексную терапию, течение анализируемого синдрома было волнообразным и затяжным.

Практически все дети исследуемых групп были выписаны из стационара с сохранением проявлений синдрома мальабсорбции в виде нарушения всасывания жиров, особенно стеаторея была характерна для глубоко недоношенных детей (наличие нейтрального жира и жирных кислот в количестве +++ и более у 81, 78, 87 и 60% детей соответственно 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп). Выявлен относительно высокий процент младенцев с симптоматикой затяжной желтухи среди анализируемого контингента (41, 52, 51 и 45 детей соответственно 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп). Возможно, учитывая обмен билирубина, указанные нарушения расщепления и всасывания жиров являлись одной из причин затягивания желтухи. В дальнейшем у большей части детей к 6–8 месяцам жизни происходило созревание ферментов, ответственных за всасывание жиров, улучшались показатели копрологического исследования кала, характер и консистенция стула. Однако у 15, 11 и 26% детей соответственно 1-й, 2-й и 3-й групп сохранялись клиничко-лабораторные симптомы синдрома мальабсорбции и после пер-

вого года жизни. Среди более «зрелых» детей 4-й группы длительная персистенция анализируемого синдрома встречалась реже (4% детей, $p < 0,05$).

Проявления транзиторной лактазной недостаточности купировались даже у глубоко и экстремально недоношенных детей значительно быстрее: на втором полугодии жизни только единичные дети всех исследуемых групп имели клинико-лабораторные симптомы указанной патологии.

Заболевания острыми кишечными инфекциями отмечены у 12,5% младенцев всех исследуемых групп на первом году жизни, что значимо чаще, чем у детей Свердловской области в 2004–2005 годах (4,8%). Заболевание преимущественно развивалось у детей 3-й группы (восемь детей против единичных случаев в других группах). Во всех случаях потребовалось стационарное традиционное лечение. Клиническая картина ОКИ не имела особенностей по сравнению с доношенными детьми. Развитие ОКИ в амбулаторно-поликлинических условиях не зависело от заболеваний энтероколитом в неонатальном периоде, длительности и массивности АБТ, тяжести симптомов кишечной дисфункции.

4.7. Заболевания и дисфункциональные состояния системы экскреции у недоношенных детей

После выписки из стационара у большинства детей не выявлено патологической симптоматики со стороны мочевыводящей системы. Инфекции мочевыводящих путей развивались на первом году жизни у 5, 17, 14 и 19% детей соответственно 1-й, 2-й, 3-й и 4-й исследуемых групп. Количество ИМВП у недоношенных детей на первом году жизни значимо превышало аналогичный показатель у детей Свердловской области (1,9% больных в 2005 году). Практически половина младенцев (8%) переносили заболевание и на втором году жизни, однако имели уже не впервые выявленную патологию, а повторные эпизоды ИМВП. Течение заболеваний характеризовалось умеренным интоксикацион-

ным и мочевым синдромом и в большинстве случаев потребовало проведения одного курса АБТ.

Оценивая взаимосвязь указанной патологии и ИМВП, перенесенной в неонатальный период, выявлено, что 39% от общего количества больных уже в первые месяцы жизни имели соответствующий клинико-лабораторный комплекс инфекционно-воспалительного заболевания мочевыводящих путей. Вышеизложенное подтверждает выводы О. Л. Чугуновой, свидетельствующие о том, что у 76,5% детей с инфекцией органов мочевой системы в неонатальный период, в анамнезе на фоне лечебных и реабилитационных мероприятий обострений не наблюдалось.

Развитие указанной инфекции не зависело от наличия у анализируемых детей пиелэктазии в неонатальном периоде. Так, диагностирована ИМВП у 58% детей, не имевших расширения чашечно-лоханочной системы в неонатальный период, и у 38% младенцев с указанными изменениями. Необходимо отметить, что УЗИ-признаки пиелэктазии регрессировали у большинства детей уже к 3–6 месяцу жизни и только в единичных случаях (три ребенка) сохранялись и в 18 месяцев жизни. Следовательно, пиелэктазия может трактоваться как признак морфофункциональной незрелости почек, не оказывающей влияния на развитие ИМВП в последующие два года жизни.

Также не выявлено зависимости развития ИМВП в первые два года жизни от обнаружения в моче геномов (методом ПЦР-диагностики в неонатальный период) следующих микроорганизмов и вирусов: микоплазмы, хламидии, уреоплазмы и цитомегаловирусы. Из всех больных инфекцией мочевыводящих путей положительные результаты ПЦР-диагностики имели 37,5% детей, у других младенцев были отрицательные результаты анализируемого метода диагностики.

Отмечена высокая частота обнаружения у младенцев первого года жизни оксалатно-кальциевой кристаллурии, реже — уратной и фосфатно-кальциевой (33, 34, 12 и 29% детей соответственно 1-й, 2-й, 3-й и 4-й исследуемых групп).

Описанные изменения в большинстве случаев не сопровождались клиническими проявлениями, однако имеется возможность участия выявленных симптомов в последующей реализации дисметаболических нефропатий и мочекаменной болезни.

Ни у одного ребенка не выявлено развития внутриутробного гепатита в период после выписки из стационара, несмотря на обнаружение ДНК- и РНК-емии у 24% обследованных детей. Также не было отмечено развитие постнатального гепатита у детей, получивших трансфузии препаратов крови.

Размеры печени, по данным УЗИ, превышали возрастную норму у 9,5% детей всех исследуемых групп. У пяти детей с гепатомегалией не было клинических проявлений заболеваний печени, однако для них было характерно раннее (на восьмом месяце жизни) введение кефира и/или цельного коровьего молока с последующим быстрым увеличением объема до 300–800 грамм в сутки. Вероятно, увеличение печени было реактивным процессом в ответ на повышенную нагрузку чужеродным белком. После рационализации вскармливания отмечалось уменьшение размеров печени за 2–4 месяца.

С клинико-лабораторным симптомокомплексом затяжной желтухи наблюдались после выписки из стационара 24% младенцев всех исследуемых групп. Этиология желтухи была смешанной, преимущественно отмечалось сочетание морфофункциональной незрелости конъюгационной системы печени и пикноцитоза недоношенных детей. При диагностировании пикноцитоза больным назначали витамин Е (20 мг/кг/сут, перорально) в течение двух недель. Снижение интенсивности желтухи и уровня непрямого билирубина отмечали на 4–5 день после начала терапии. Субиктеричное прокрашивание кожи сохранялось после окончания курса витаминотерапии и спонтанно регрессировало в течение 2–3 недель.

При диагностировании желтухи, связанной только с незрелостью функциональной системы печени, осуществляли динамическое наблюдение без назначения медикаментозной терапии.

У одного ребенка персистирование желтухи объяснялось течением транзиторного гипотиреоза и характеризовалось наличием длительной (в течение 3–4 месяцев) волнообразной непрямой гипербилирубинемии.

У шести детей гипербилирубинемия была прямой и являлась следствием течения вторичного синдрома холестаза как одного из синдромов перенесенного токсического гепатита. Все дети получали терапию холекинетиками (урсофальк или аллохол) до снижения уровня прямого билирубина до 50 мкмоль/л (с последующей отменой). Терапия, начатая в стационаре, продолжалась, в среднем до трех месяцев, иктеричность кожных покровов персистировала до 3–3,5 месяцев.

При последующем наблюдении в течение двух лет за детьми с затяжной желтухой не наблюдалось развития клиники гепатитов, печеночной недостаточности. Однако обращало внимание наличие дисфункциональных расстройств билиарного тракта, преимущественно по гипотоническому типу, практически у всех этих младенцев. Основной жалобой матерей было наличие либо тенденции к запорам, либо стойких запоров. Кал чаще был плотный, неравномерно окрашенный. Течение выявленных дисфункциональных расстройств было волнообразное, длительное. У десяти из четырнадцати детей, имевших данную симптоматику, наблюдалось сохранение симптомов и после двух лет жизни, что позволило подтвердить взаимосвязь между перенесенной затяжной желтухой и дисфункциональными расстройствами билиарного тракта. Тем не менее, остается неясным вопрос: первична ли затяжная желтуха недоношенных детей в формировании данной патологии, или дети, у которых генетически детерминировано развитие нарушений моторики ЖВП в отдаленном возрасте, столкнулись с первыми проявлениями этого состояния в виде затяжной неонатальной желтухи?

При оценке влияния затяжной желтухи недоношенных детей на ПМР, не было выявлено зависимости неблагоприятного ПМР детей в первые два года жизни от перенесенной затяжной желтухи в первые месяцы жизни. Дети с за-

тяжной желтухой имели неврологические исходы: один ребенок стал инвалидом по ДЦП, два ребенка имели темповую задержку ПМР, остальные дети были отнесены к группе благоприятного ПМР.

Количество общего билирубина в возрасте 18 месяцев жизни не отличалось в сравниваемых группах и составило в среднем $Me (P25\%–P75\%) = 9 (8–11)$ мкмоль/л. Выявлена тенденция к повышенному уровню индикаторных ферментов печени у младенцев 2-й группы по сравнению с детьми других групп.

Так, уровень АЛТ у них составлял $Me (P25\%–P75\%) = 13 (11–16)$ у. е. против $Me (P25\%–P75\%) = 7,5 (6–11)$ у. е, а уровень АСТ — $Me (P25\%–P75\%) = 13,5 (14–34)$ у. е. против $Me (P25\%–P75\%) = 11,5 (7–19)$ у. е, $p=0,1$). Выявленные изменения аналогичны биохимическим параметрам в раннем неонатальном периоде и, возможно, имеют схожее объяснение.

4.8. Физическое развитие недоношенных детей первого года жизни

Увеличение массы тела у детей исследуемых групп в течение первого года жизни не имело значимых отличий, поэтому особенности прибавки массы тела недоношенных детей будут рассмотрены вне зависимости от группы в сравнении с данными, представленными в таблице В. И. Чистяковой (1979) [102]. Несомненно, указанные параметры физического развития недоношенных детей, родившихся почти тридцать лет назад, «устарели», однако продолжают использоваться в практическом здравоохранении из-за отсутствия данных о физическом развитии современных (XXI века) недоношенных младенцев, родившихся в Российской Федерации.

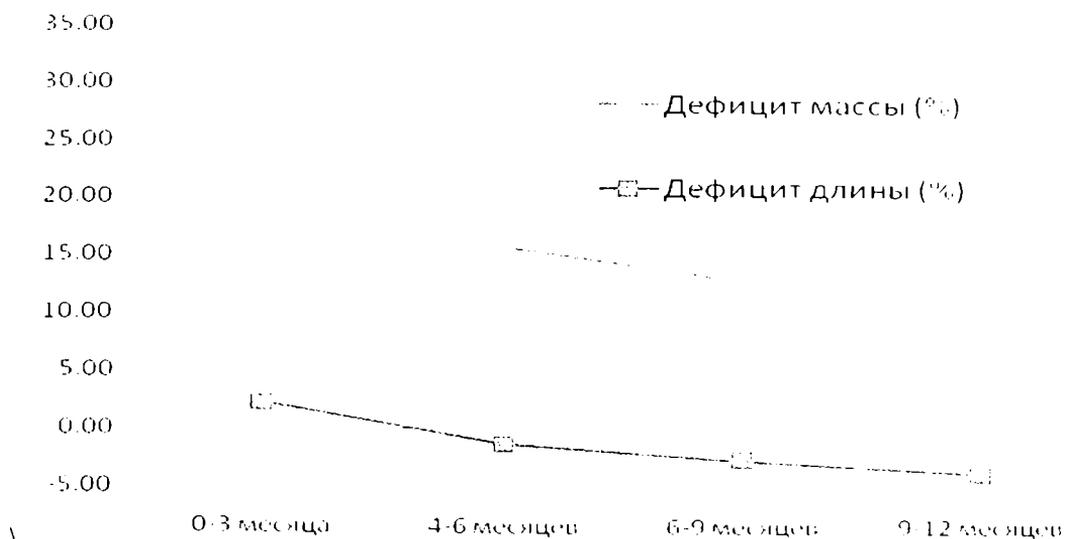


Рис. 23. Динамика увеличения массы и длины тела у недоношенных младенцев на первом году жизни, в % от данных, приведенных в таблице В. И. Чистяковой (1979)

После выписки из стационара, в возрасте 2–3 месяцев жизни происходило наиболее интенсивное увеличение массы тела (рис. 23). При этом отмечен один случай развития гипотрофии 1 степени. В возрасте 4–6 месяцев жизни темпы увеличения массы тела несколько замедлялись. Развитие гипотрофии отмечено у 6% детей. Во втором полугодии жизни происходило дальнейшее снижение темпов увеличения массы тела. В возрасте 10–12 месяцев сохранялась естественная тенденция к уменьшению ежемесячных прибавок массы тела. Вес исследуемых нами детей становился соотносимым с весом недоношенных детей, данные которых послужили основой составления таблицы В. И. Чистяковой.

Количество детей с гипотрофией, как и в предыдущие периоды жизни, имело тенденцию к увеличению (15% детей). Необходимо отметить, что все дети имели преимущественно первую степень гипотрофии и только два человека имели гипотрофию второй степени.

Столь большие отличия ежемесячных прибавок массы тела в первые шесть месяцев жизни от предлагаемых в таблице В. И. Чистяковой можно объяснить развитием неонатальных технологий. Появление концепции раннего эн-

терального, трофического питания, изменение способов и методов вскармливания, появление качественно новых адаптированных смесей для недоношенных детей привело к увеличению массы тела современных недоношенных младенцев в первые полгода жизни.

Однако к возрасту 12 месяцев жизни увеличивалось количество детей с весовыми прибавками, соответствующими табличным данным Чистяковой. Следовательно, влияние современных технологий вскармливания распространялось преимущественно на первое полугодие жизни и не оказало значимого воздействия на темпы прибавки массы тела во втором полугодии жизни.

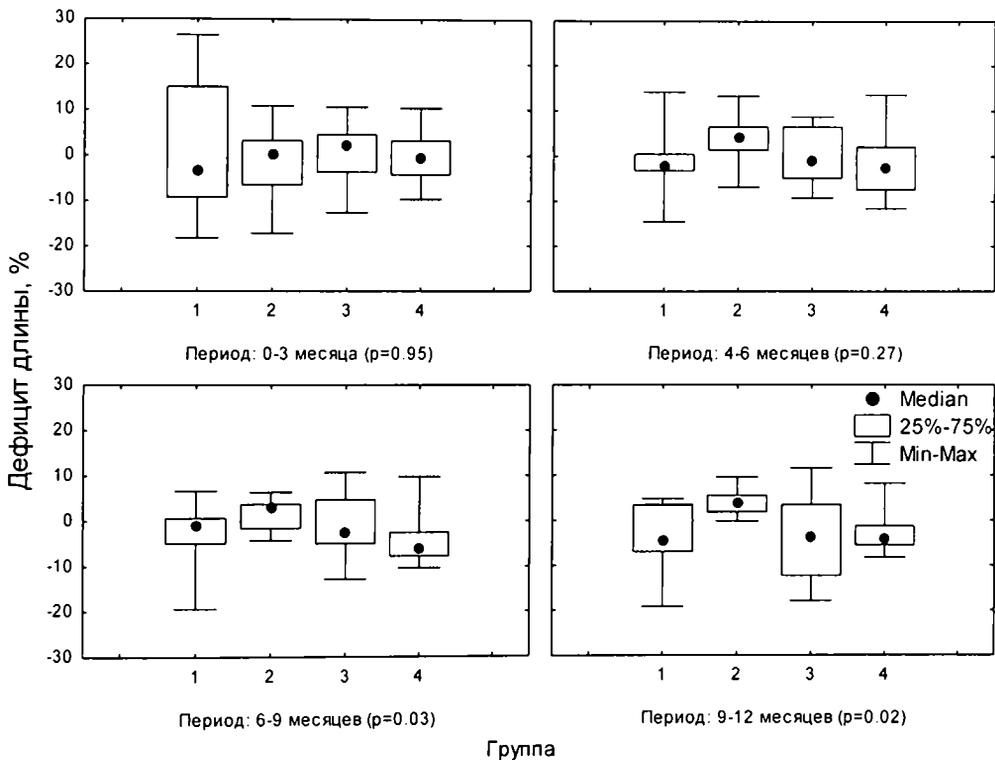


Рис. 24. Динамика увеличения длины тела у детей исследуемых групп на первом году жизни, в % от данных, приведенных в таблице В. И. Чистяковой

При исследовании темпов увеличения длины тела недоношенных детей сравниваемых групп (рис. 24), было выявлено более значимое увеличение ана-

лизируемого показателя у детей 2-й группы по сравнению с младенцами 4-й группы во втором полугодии жизни ($p < 0,05$).

Обобщая особенности увеличения длины тела, выявленные у недоношенных младенцев, можно отметить их сопоставимость с темпами недоношенных детей, данные которых послужили основой составления таблицы в 1979 году.

Следовательно, современные технологии вскармливания оказали влияние в основном на темпы увеличения массы тела как более лабильного показателя физического развития. Увеличение длины тела — генетически детерминированная величина и не зависит от применения современных технологий вскармливания недоношенных детей.

4.10. Анемии и рахит недоношенных детей

Развитие рахита отмечено у 27% наблюдаемых детей вне зависимости от исследуемой группы. У 15% больных заболевание отмечено уже на 4–5 неделе, у 8% — в 3–6 месяцев, и у 4% — во втором полугодии жизни. Первоначально появлялись симптомы краниотабеса, размягчение костей по ходу сагитального шва, формировались добавочные роднички, затем определялась податливость краев большого и малого родничков. При назначении препаратов витамина Д в дозе 200–2500 МЕ отмечалось купирование симптомов в течение 2–4 недель жизни.

Был проведен анализ факторов риска формирования указанной патологии (с предварительным исключением детей, которым матери по разным причинам не проводили профилактику рахита).

Во-первых, развитие рахита в первые месяцы жизни чаще (10% против 2%) отмечено у детей с проявлениями затяжной желтухи недоношенных, по сравнению с детьми, у которых количество билирубина нормализовалось к третьей неделе жизни ($p < 0,05$). Выявленные изменения связаны с более низкой

редукцией желчных кислот среди детей с затяжной желтухой, в результате чего снижается усвоение кальция из грудного молока или смеси.

Во-вторых, была установлена связь с большими ежедневными прибавками массы тела: у детей со среднесуточными прибавками в размере 36 ± 12 грамм в течение двух и более недель начальные проявления рахита развивались чаще, чем в группе детей с прибавками 19 ± 9 грамм/сутки ($p < 0,05$). Закономерно, что выявленное интенсивное увеличение массы тела сопровождалось абсолютным или относительным дефицитом кальция и фосфора в организме.

В-третьих, дети на естественном вскармливании, в сравнении с детьми, находившимися на искусственном вскармливании, чаще развивали клинику 1-й стадии рахита (15 против 4% детей, $p < 0,05$).

При более позднем варианте развития рахита ведущими причинами были:

1. Синдром мальабсорбции, с преимущественным нарушением всасывания жиров (19 против 3%). При лечении младенцев с синдромом мальабсорбции жиров и 1-й стадией рахита использовали водные формы витамина Д и одновременное назначение ферментов короткими курсами.

2. «Бурные» темпы роста массы тела: ежемесячные прибавки составляли 835 ± 56 грамм/месяц у 23% детей, имевших клинические проявления рахита в первое полугодие жизни, против 545 ± 98 грамм/месяц у детей, не заболевших рахитом. Этим детям проводили традиционное лечение рахита.

Количество гемоглобина (рис. 25) в первые три месяца жизни у младенцев всех исследуемых групп низкое, с последующим медленным повышением показателей в течение второго полугодия жизни. Анализ динамики параметра у младенцев сравниваемых групп не выявил значимых отличий, за исключением тенденции к более низким цифрам гемоглобина у детей 4-й группы во втором полугодии жизни ($p = 0,06$). Выявленные изменения, возможно, связаны с несколько большими весовыми прибавками, которые были характерны для младенцев 4-й группы в анализируемый период жизни.

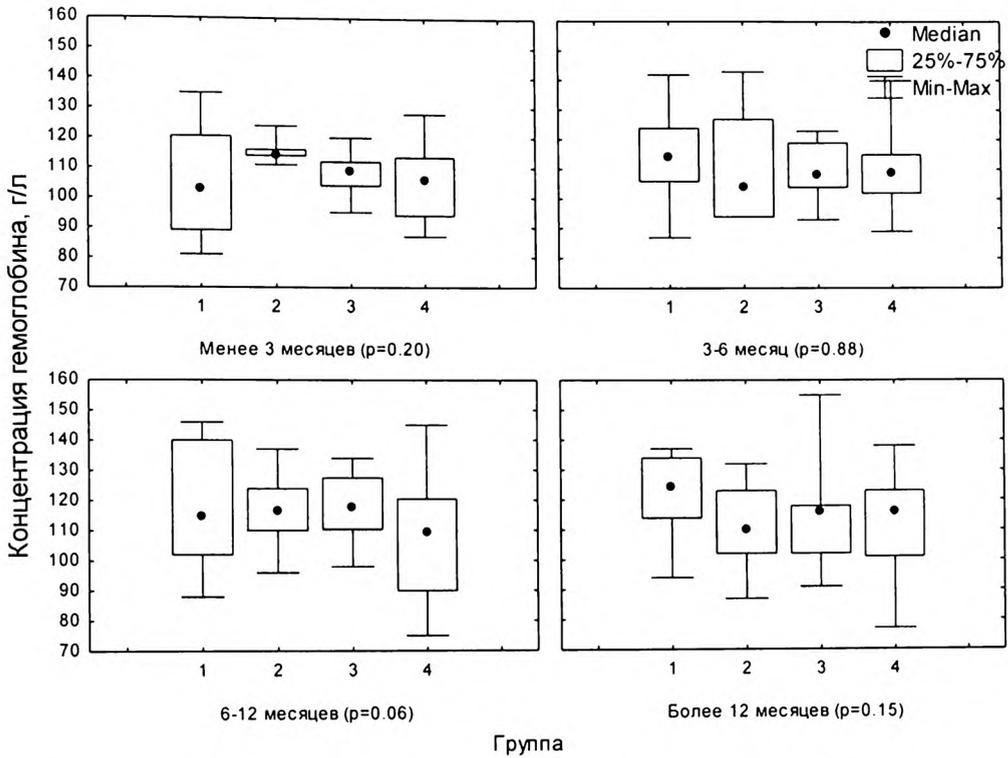


Рис. 25. Динамика количества гемоглобина у детей исследуемых групп в течение первых двух лет жизни

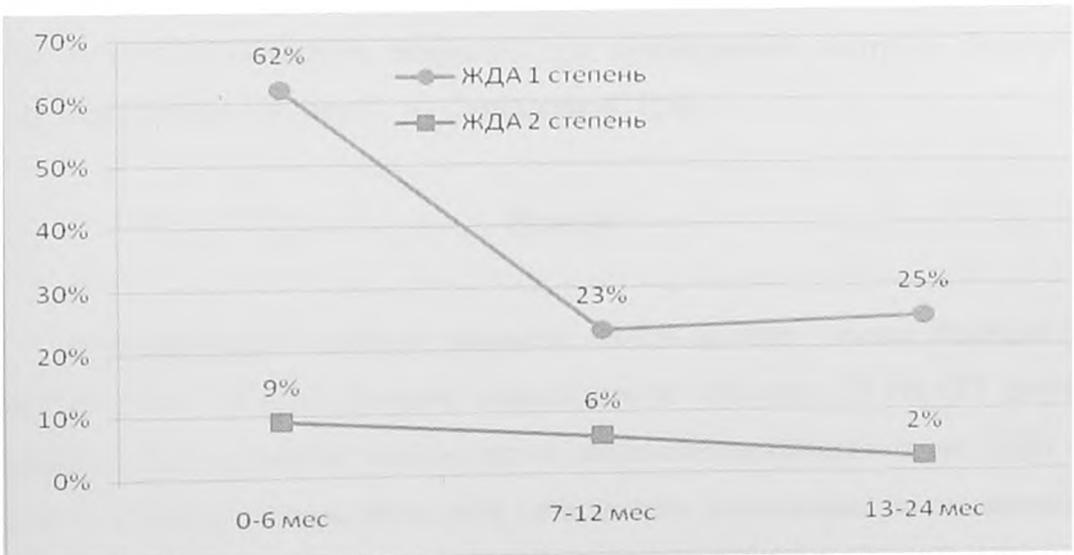


Рис. 26. Динамика количества детей с развитием ЖДА 1-й и 2-й степени в первые два года жизни

Динамика количества детей с развитием ЖДА 1-й и 2-й степени в течение первых двух лет жизни представлена на рис. 26. Развитие анемии тяжелой степени после выписки из стационара не зафиксировано ни у одного ребенка исследуемых групп.

Волнообразное течение анемии отмечено у 21% детей. При анализе ее причин прежде всего была отмечена связь с преждевременной отменой препаратов железа при однократном получении нормальных цифр количества гемоглобина в гемограмме, а в редких случаях — и при самовольной отмене препарата матерью ребенка. На 2–3 месяце жизни, даже при правильно проводимой профилактике ЖДА, у восьми из четырнадцати младенцев с проявлениями тяжелой желтухи выявлено развитие ЖДА 1-й степени, что, возможно связано с наличием гемолитического компонента (пикноцитоз и желтуха, связанная с лекарственным гемолизом) в гипербилирубинемии недоношенных.

Отмечено, что наибольшее число детей (23%), у которых не выявлено развитие анемии в течение всего периода наблюдения, получали длительную профилактику указанного состояния. Профилактика проводилась в течение 4–6 месяцев жизни в дозе по утилизируемому железу 2, 3 или 4 мг/кг/сут. (в зависимости от гестационного возраста), при ежемесячном контроле гемограммы (согласно рекомендациям Г. А. Самсыгиной) [51].

Резюме

Благоприятный исход в возрасте 18–24 месяцев жизни отмечен у 66 (66,8%) детей. Общий процент инвалидности составил 29,1% (27 детей); в структуре инвалидности первые места занимали инвалидность по ДЦП и по слепоте и слабовидению, реже дети становились инвалидами по окклюзионной гидроцефалии и соматической патологии. Отмечена зависимость между тяжестью структурных повреждений ЦНС и неврологическими исходами перене-

сенных критических состояний у недоношенных младенцев, что подтверждает данные известных исследований.

Наиболее часто у недоношенных детей первых двух лет жизни отмечена дисфункция со стороны тех физиологических органов и систем, которые максимально долго не достигали состояния компенсации в неонатальный период: ЦНС, респираторная система и ЖКТ. Следовательно, значение критических состояний периода новорожденности не ограничивается первыми месяцами жизни, а распространяет свое влияние на первые два года жизни. Однако степень воздействия их на качество жизни недоношенных детей уменьшалась по мере роста и развития ребенка. Симптомы дисфункции всех органов и систем регрессировали, в большинстве случаев до минимальных проявлений (синдромы пирамидной недостаточности, миотонический, вегето-висцеральных дисфункций, гидроцефальный и т. д.), некоторые симптомы полностью купировались (закрытие фетальных сердечных коммуникаций, большинство симптомов кишечной дисфункции и т. д). Часть синдромов неонатального периода трансформировалась в органическую патологию (дети-инвалиды), другие — в функциональные расстройства (дисметаболические нефропатии, дискинезии билиарного тракта и т. д).

Течение восстановительного периода ППЦНС у недоношенных характеризовалось развитием у всех детей двигательных нарушений, частым формированием гидроцефального и синдрома вегето-висцеральных дисфункций. Течение синдромов стадийное, регрессирующее. При диагностировании синдрома двигательных нарушений врач-невролог назначал различные варианты кинезиотерапии, курсы общего массажа, ЛФК, плавания.

Другие синдромы восстановительного периода ППЦНС выявлены у недоношенных редко, диспансерное наблюдение в данных случаях аналогично доношенным детям, с учетом особенностей развития преждевременно родившихся детей.

Аналогично патологии нервной системы у всех недоношенных детей на первом году жизни отмечены симптомы функциональной недостаточности ЖКТ. Изменения «затрагивают» все физиологические функции ЖКТ, однако особенно часто отмечены дисбиотические и моторные нарушения. Указанные состояния склонны к спонтанному регрессу, но требуют динамического наблюдения врача-педиатра.

Заболевания органов респираторной системы на первом году жизни встречались у 74% детей, в структуре преобладали ОРЗ с частым (у каждого четвертого ребенка) развитием БОС. Повторное развитие БОС (как осложнения ОРВИ) отмечено у 50% младенцев.

Патология ССС у недоношенных детей связана преимущественно с длительным функционированием фетальных коммуникаций и нарушениями сердечного ритма. У 98,7% младенцев отмечено закрытие фетальных протоков к концу первого года жизни. Нарушения сердечного ритма аналогичны изменениям в неонатальный период с уменьшением частоты синусовой брадикардии и блокады ножек пучка Гисса.

Дефицитные состояния у недоношенных детей представлены преимущественно развитием железодефицитной анемии, рахита, гипотрофичных состояний. Однако если количество детей с диагностированным клинико-лабораторным симптомокомплексом железодефицитной анемии уменьшается к концу второго года, а рахита — к концу первого года, то число детей с постнатальной гипотрофией увеличивается в течение первого года жизни.

Показано влияние современных технологий вскармливания на темпы увеличения массы, но не длины тела недоношенных младенцев первого года жизни.

Проанализированы факторы, ответственные за развитие соматической и инфекционной патологии, позволяющие в первые месяцы жизни выделить детей в группы риска ЖДА, рахита, частых ОРЗ, БОС.

Выявленная заинтересованность всех органов и систем младенцев в восстановлении после перенесенных критических состояний предполагает комплексность наблюдения недоношенных детей с определением приоритетной проблемы и знанием особенностей функционирования физиологических органов и систем.

ГЛАВА 5. Адаптационно-компенсаторные реакции иммунной системы у недоношенных детей в течение первых двух лет жизни

5.1. Динамика показателей иммунологического профиля недоношенных детей с различными структурными повреждениями ЦНС в первые десять суток жизни

Анализируя показатели иммунологического профиля новорожденных в первые пять суток жизни, отмечены низкие для только что родившегося ребенка количества лейкоцитов, что можно расценить как лейкопению (табл. 5.1). К началу второй недели жизни у новорожденных детей количество лейкоцитов значимо не изменялось, оставаясь сниженным.

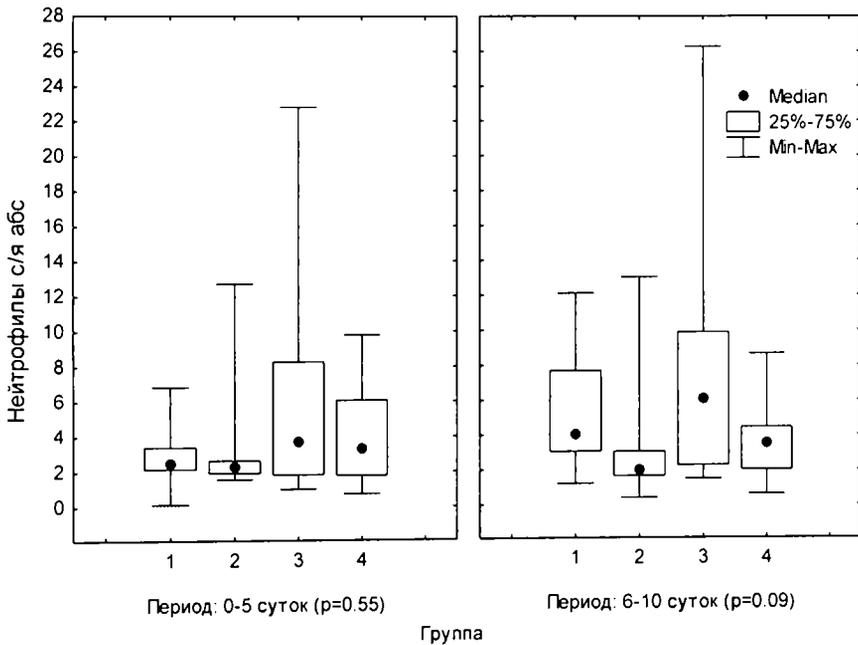


Рис. 27. Динамика абсолютного количества нейтрофилов у детей исследуемых групп в первые десять суток жизни, $10^9/\text{л}$

Подобно лейкоцитам, выявлено низкое абсолютное количество нейтрофилов (рис. 27) и моноцитов (табл. 5.1) после рождения недоношенного ребенка.

Оценивая гуморальные факторы иммунитета недоношенных детей, особое внимание было уделено параметрам специфической иммунной защиты — иммуноглобулинам.

Имуноглобулины класса А в сыворотке крови недоношенных новорожденных практически отсутствовали, обнаруживаясь в следовых концентрациях. Концентрация IgG была выше у детей 4-й группы по сравнению с недоношенными других групп, что закономерно, поскольку эти дети родились в большем сроке гестации (как известно, с уменьшением срока гестации при рождении уровень IgG у новорожденных также уменьшается, так как ребенок не успевает получить их трансплацентарно от матери, $p < 0,05$). Абсолютное и относительное количество фагоцитирующих нейтрофилов в тестах стимулированного фагоцитоза также не отличалось у детей исследуемых групп.

У детей с формированием ПВЛ, отмечена более высокая концентрация IgA после рождения, что, возможно, связано с активацией собственного синтеза либо с высокой трансплацентарной передачей указанного класса иммуноглобулинов от матери через нарушенный маточно-плацентарный барьер ($p < 0,05$). Аналогичными причинами можно объяснить выявленную тенденцию к более высокой концентрации IgE ($p = 0,1$). У новорожденных указанной группы выявлены высокие абсолютные количества CD16+, CD56+ и CD95+ лимфоцитов ($p < 0,05$).

Таблица 5.1. Показатели иммунного профиля детей исследуемых групп
в возрасте 0–5 и 6–10 суток жизни

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P
Me (P25%–P75%)					
0–5 суток жизни					
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,5 (4,55–8,4)	5,4 (3,65–6,05)	7,8 (6,2–12,75)	6,3 (4,7–9,5)	0,08
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	0,17 (0,06–0,4)	0,42 (0,04–0,7)	0,28 (0,13–0,35)	0,14 (0,06–0,29)	0,6
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	2,44 (2,1–3,41)	2,24 (1,94–2,65)	3,7 (1,84–8,29)	3,3 (1,79–6,08)	0,04
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,47 (0,2–1,25)	0,65 (0,29–0,76)	0,56 (0,3–0,76)	0,44 (0,28–0,76)	0,04
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	2,33 (1,9–3,15)	1,57 (1,19–2,6)	3,3 (2,56–5,1)	1,98 (1,27–3,35)	0,01
CD-3+, $10^9/\text{л}$	1,66 (1,4–2,32)	1,35 (0,77–1,93)	2,11 (1,53–2,97)	1,36 (0,8–1,74)	0,02
CD-16+, $10^9/\text{л}$	0,17 (0,1–0,31)	0,12 (0,06–0,13)	0,37 (0,12–0,51)	0,17 (0,12–0,25)	0,03
CD-20+, $10^9/\text{л}$	0,27 (0,2–0,31)	0,19 (0,1–0,315)	0,23 (0,14–0,39)	0,21 (0,14–0,29)	0,7
CD-4+, $10^9/\text{л}$	1,1 (0,82–1,32)	0,93 (0,42–1,03)	1,22 (0,95–1,95)	0,79 (0,51–1,06)	0,02
CD-8+, $10^9/\text{л}$	0,51 (0,5–0,66)	0,38 (0,28–0,49)	0,66 (0,51–0,83)	0,47 (0,29–0,69)	0,01
СВ-4/CD-8	2,02 (1,8–2,44)	2,19 (1,94–2,46)	1,8 (1,56–2,5)	1,93 (1,47–2,26)	0,8
CD-25+, $10^9/\text{л}$	0,08 (0,05–0,1)	0,04 (0,03–0,06)	0,11 (0,09–0,25)	0,07 (0,05–0,2)	0,02
CD-56+, $10^9/\text{л}$	0,12 (0,06–0,2)	0,09 (0,05–0,15)	0,17 (0,07–0,27)	0,08 (0,06–0,14)	0,1
CD-95+, $10^9/\text{л}$	0,1 (0,06–0,13)	0,04 (0,03–0,05)	0,1 (0,06–0,17)	0,06 (0,03–0,14)	0,1
IgA, г/л	0 (0–2)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,02
IgG, г/л	5,7 (4,25–6,5)	4,65 (4,2–6,4)	5,4 (4,5–7,3)	7,1 (5,4–8)	0,08
IgM, г/л	0 (0–0,175)	0 (0–0,001)	0 (0–0,32)	0 (0–0,2)	0,4
IgE, мЕ/л	5 (2–8)	1 (0–4)	1 (0–5)	1 (0–3,45)	0,1
Нестимул. нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	1,19 (0,5–2,06)	0,61 (0,39–1,71)	2,15 (0,94–4,39)	1,77 (0,83–2,55)	0,1
Нестимул. ФЧ	7,7 (6,25–8,23)	7,1 (6,7–8,5)	7,93 (6,9–9,17)	7,99 (6,6–9,1)	0,7
Стимул. нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	2,16 (1,24–3,6)	1,13 (1,07–2,01)	3,1 (1,35–6,16)	2,6 (1,43–4,65)	0,4
Стимул. ФЧ	8,6 (7,15–8,9)	8 (7,9–8,4)	8,55 (7,91–8,85)	8,7 (7,66–9,1)	0,9
Ил-4, пг/мл	0 (0–6)	6,5 (0–11)	0 (0–1)	0 (0–3)	0,4
ИЛ-8, пг/мл	15 (5–40)	21,5 (17–35)	19 (10–60)	15 (5–25)	0,8
γ -ИФН, пг/мл	17,5 (0,5–80,5)	19,5 (1–23)	6 (1–65)	26 (6–80)	0,9
6–10 суток жизни					
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	13,9 (8,25–16)	8,45 (7,6–8,95)	12 (8,15–19)	7,98 (6,7–10,3)	0,1
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	0,48 (0,2–0,7)	0,23 (0,17–0,32)	0,59 (0,32–1,14)	0,33 (0,12–0,47)	0,09
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	4,03 (3,05–7,68)	1,97 (1,64–3,02)	6,02 (2,26–9,88)	3,22 (2,01–4,43)	0,06
Моноциты, $10^9/\text{л}$	1,23 (0,9–1,53)	1,07 (0,76–1,36)	0,99 (0,48–2,13)	0,85 (0,4–1,22)	0,2
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	4,3 (2,76–7,51)	3,41 (3,14–4,45)	4,35 (3,57–5,94)	3,24 (2,87–4,07)	0,2
CD-3+, $10^9/\text{л}$	3,39 (2,3–4,58)	2,04 (1,44–2,67)	2,96 (2,42–3,8)	2,45 (2,15–2,81)	0,1
CD-16+, $10^9/\text{л}$	0,33 (0,2–0,37)	0,25 (0,1–0,44)	0,13 (0,09–0,59)	0,23 (0,15–0,27)	0,6
CD-20+, $10^9/\text{л}$	0,47 (0,3–0,92)	0,43 (0,21–0,59)	0,5 (0,29–0,83)	0,32 (0,2–0,49)	0,4

CD-4+, 10 ⁹ /л	2,4 (1,35–2,76)	1,46 (0,91–2,12)	2 (1,25–2,6)	1,77 (1,3–1,83)	0,3
CD-8+, 10 ⁹ /л	0,87 (0,6–1,58)	0,74 (0,52–0,82)	0,85 (0,56–1,03)	0,73 (0,61–0,86)	0,5
СВ-4/CD-8	1,95 (1,7–2,33)	2,16 (1,96–2,56)	2,15 (1,4–3,17)	2,11 (1,92–2,35)	0,9
CD-25+, 10 ⁹ /л	0,18 (0,05–0,2)	0,18 (0,11–0,3)	0,14 (0,04–0,18)	0,08 (0,05–0,18)	0,7
CD-56+, 10 ⁹ /л	0,2 (0,14–0,25)	0,23 (0,08–0,33)	0,09 (0,04–0,42)	0,14 (0,04–0,26)	0,7
CD-95+, 10 ⁹ /л	0,22 (0,2–0,29)	0,22 (0,18–0,37)	0,12 (0,1–0,255)	0,09 (0,06–0,16)	0,1
IgA, г/л	0,00 (0–0,6)	0 (0–0,001)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,1
IgG, г/л	5,9 (4,5–7,8)	5 (4,3–6,6)	6,1 (4,2–7,7)	7,25 (5,4–7,5)	0,1
IgM, г/л	0,35 (0,3–0,5)	0,2 (0,1–0,4)	0,3 (0–0,45)	0,31 (0,15–0,45)	0,5
IgE, мЕ/л	8 (2–15)	6 (1–10)	3,5 (0–5)	3 (0,5–22)	0,7
Нестимул. нейтрофилы, 10 ⁹ /л	2,2 (0,52–2,8)	1,17 (0,89–1,58)	1,25 (0,65–3,15)	1,0 (0,72–1,5)	0,7
Нестимул. ФЧ	7,71 (7–8,8)	7,5 (6,3–8,85)	8,2 (7,5–8,83)	8,645 (7,1–9)	0,6
Стимул. нейтрофилы, 10 ⁹ /л	2,45 (1,7–3,35)	2,29 (1,62–2,66)	4,53 (1,41–6,44)	1,87 (1,58–2,93)	0,3
Стимул. ФЧ	8,2 (7,49–8,7)	8,2 (7,5–8,69)	8,4 (7,1–8,63)	7,9 (7–8,88)	0,7
Ил-4, пг/мл	2 (0–4)	0 (0–0)	0 (0–1,5)	0 (0–5)	0,9
ИЛ-8, пг/мл	14,5 (1–79,5)	10 (6–28)	7,5 (0–15)	35 (0–72)	0,8
γ-ИФН, пг/мл	1 (1–710,5)	1 (0–16)	42,5 (5,5–76)	7 (0–40)	0,5

Отмечена тенденция к абсолютной лейкопении у детей **2 группы** ($p < 0,1$) и низкое абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов, не физиологическое для новорожденных первых дней жизни ($p < 0,05$). Аналогично снижению количества лейкоцитов и нейтрофилов, выявлено снижение лимфоцитов, абсолютного количества CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и CD25+лимфоцитов ($p < 0,05$) и тенденция к низкому количеству фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного фагоцитоза ($p = 0,1$).

Показатели иммунологического профиля **детей 3-й группы** были наиболее физиологическими и характеризовали морфофункциональную незрелость адаптационно-компенсаторных реакций иммунной системы недоношенных детей (не имея значимых отличий по сравнению с детьми 4-й группы).

Следовательно, для детей 1-й группы характерны высокая цитотоксическая активность лимфоцитов и Fas-индуцированного апоптоза, а выявленные изменения у новорожденных 2-й группы (лейкопения, нейтропения, лимфопения) свидетельствуют о выраженном иммунопарезе вследствие развития внутрижелудочкового кровоизлияния.

5.2. Показатели иммунологического профиля недоношенных детей в неонатальном периоде в зависимости от психомоторного развития в 12– 18 месяцев жизни

Было проведено сопоставление и анализ показателей иммунного профиля в неонатальном периоде у детей с последующим формированием спастических форм ДЦП к 12–18 месяцам жизни и у детей с благоприятным психомоторным развитием в возрасте 12–18 месяцев жизни (критерии отбора в группы см. в главе 6).

Дети сравниваемых групп не имели достоверных отличий при анализе абсолютного и относительного количества лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в неонатальном периоде (табл. 5.2).

Таблица 5.2. Значимые показатели иммунного профиля недоношенных детей
в неонатальном периоде в зависимости от психомоторного развития в 12–18
месяцев жизни

Группа	Не инвалиды	Инвалиды	P
1 неделя жизни			
Me (P25%–P75%)			
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,625 (0,31–1,14)	1,56 (0,54–1,89)	0,03
CD-16+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,15 (0,1–0,265)	0,31 (0,23–0,94)	0,04
CD-20+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,24 (0,15–0,38)	0,3 (0,28–0,43)	0,1
CD-25+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,09 (0,05–0,17)	0,325 (0,11–0,84)	0,005
CD-56+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,09 (0,06–0,18)	0,25 (0,16–0,34)	0,002
CD-95+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,08 (0,04–0,14)	0,17 (0,11–0,33)	0,02
Ил-4, пг/мл	0 (0–5)	0 (0–0)	0,09
2–4 неделя			
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,78 (0,37–1,33)	1,445 (1,07–1,95)	0,08
CD-56+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,095 (0,05–0,2)	0,26 (0,24–0,58)	0,06

CD-95+, ·10 ⁹ /л	0,11 (0,07–0,28)	0,225 (0,18–0,48)	0,1
Нестимул. ФЧ	8,2 (7,2–8,83)	6,95 (6,6–7,35)	0,03

Аналогично не были выявлены отличия по таким исследуемым параметрам иммунного профиля, как концентрация иммуноглобулинов сыворотки крови (IgA, IgG, IgM и IgE) и количество фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза.

Однако отмечено, что дети с последующим формированием ДЦП имели высокое абсолютное количество моноцитов в раннем неонатальном периоде по сравнению с детьми с благоприятным исходом ($p < 0,05$), которое сохранялось в течение всего первого месяца жизни. Выявленные изменения согласуются с выводами исследователей, которые установили, что высокое содержание макрофагального колониестимулирующего фактора является спутником различных форм тяжелой перинатальной патологии, в том числе и тяжелой асфиксии [281].

Дети-инвалиды имели отличия и при анализе субпопуляций лимфоцитов. Документировано увеличение абсолютного и относительного количества цитотоксических CD16+ и CD56+лимфоцитов в течение первого месяца жизни у детей с последующим формированием ДЦП ($p < 0,05$). В тот же период времени у данного контингента новорожденных определялись высокие абсолютные количества CD25+ и CD95+лимфоцитов, свидетельствующие о преобладании активированных лимфоцитов и активации Fas-индуцированного апоптоза ($p < 0,05$). Одновременно отмечена низкая функциональная активность нейтрофилов (сниженное фагоцитарное число в тестах спонтанного фагоцитоза, $p < 0,05$).

Анализ спонтанной сывороточной концентрации ИЛ-4 выявил тенденцию к более низким значениям у детей с неблагоприятным исходом в первую неделю жизни (возможно, за счет снижения активности пролиферативных процессов у этих детей, $p < 0,1$).

Можно предположить, что выявленные изменения показателей иммунологического профиля в неонатальном периоде у детей с последующим (в 12–18 месяцев жизни) формированием инвалидности по ДЦП связаны с усилением

цитотоксической активности клеток и активацией Fas-индуцированного апоптоза, что, возможно, является отражением деструктивных процессов, происшедших в организме.

5.3. Показатели иммунологического профиля в неонатальном периоде у недоношенных детей с последующим развитием и/или прогрессированием ретинопатии недоношенных

При анализе исследуемых параметров иммунологического профиля недоношенных детей в первые 10 суток жизни (табл. 5.3) было выявлено низкое количество сегментоядерных нейтрофилов у детей с прогрессированием РН до рубцовых степеней ($p < 0,05$).

Таблица 5.3. Значимые показатели иммунного профиля недоношенных детей в зависимости от заболевания и степени РН в 0–10 суток жизни (I — дети, не заболевшие РН, II — дети с развитием РН 1–2 ст, III — дети с РН 4–5 ст.)

Период/ показатель	I	II	III	p
Me (P25%–P75%)				
Нейтрофилы п/ядер, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,3 (0,2–0,5)	0,4 (0,2–0,9)	0,6 (0,3–0,9)	0,02
Нейтрофилы с/ядер, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,4 (1,8–5,2)	3,5 (2,4–7,8)	3 (1,6–4)	0,01
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,6 (2–3,7)	3,5 (2,8–5,3)	4,4 (2,6–5,7)	0,04
CD-3+, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,6 (1,4–2,1)	2,4 (1,7–3,7)	2,6 (1,6–4,5)	0,03
CD-20+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,3 (0,1–0,3)	0,3 (0,2–0,6)	0,5 (0,2–0,7)	0,1
CD-4+, $\cdot 10^9/\text{л}$	1 (0,9–1,4)	1,5 (1,1–2,6)	1,8 (1–2,7)	0,01
CD-8+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,6 (0,5–0,7)	0,7 (0,5–1)	0,8 (0,4–1,1)	0,06
CD-95+, $\cdot 10^9/\text{л}$	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)	0,02

Одновременно у детей указанной группы отмечено увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов ($p < 0,05$). При сравнении субпо-

пуляций иммунокомпетентных клеток у новорожденных недоношенных детей у больных 3-й группы отмечена, по сравнению с детьми других групп, тенденция к увеличению количества CD8+, CD20+ и CD95+ лимфоцитов и более высокое количество CD3+ и CD4+ лимфоцитов ($p < 0,05$). Количество факторов специфической иммунной защиты — иммуноглобулинов классов А, Е, G — было одинаковым у всех недоношенных детей. Однако концентрация IgM была выше у ослепших (на 2–6 месяце жизни) детей и составляла у 75% из них от 0,2 г/л до 0,4 г/л с медианным значением 0,2 г/л (вероятно, вследствие более активного трансплацентарного переноса либо активации собственного синтеза, $p < 0,05$).

Учитывая выявленные изменения популяций и субпопуляций лимфоцитов, нейтрофилов, концентрации IgM у детей с последующим развитием рубцовых стадий РН, можно предположить развитие острого инфекционного процесса во время беременности у матерей, который привел как к преждевременным родам, так и к прогрессированию РН.

5.4. Закономерности адаптационно-компенсаторных реакций иммунной системы у недоношенных детей первых двух лет жизни

Общее количество лейкоцитов у детей исследуемых групп было меньше во все анализируемые периоды по сравнению с доношенными детьми и значительно не отличалось у младенцев с различными структурными повреждениями ЦНС, свидетельствуя о длительном сохранении незрелости лимфоидной ткани (табл. 5.4).

Таблица 5.4. Динамика иммунологических показателей у недоношенных детей
исследуемых групп в первые два года жизни

Период/ показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P
Me (P25%–P75%)					
6 недель жизни					
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	6,9 (5,5–8)	8,6 (8,1–9)	6,7 (5,5–8)	7,7 (4,6–9)	0,7
Эозинофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,4 (0,2–0,6)	0,4 (0,2–1,3)	0,3 (0,1–0,5)	0,3 (0,2–0,8)	0,6
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,7 (1–2,1)	1,7 (1,1–2)	1,3 (0,7–1,8)	1,3 (0,8–1,5)	0,04
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,5 (0,4–0,6)	0,8 (0,7–0,9)	0,6 (0,3–0,9)	0,5 (0,3–0,8)	0,6
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,4 (2–5,5)	5,3 (4–6,2)	4,6 (3–6,3)	5,1 (2–6,9)	0,8
CD-3 +, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,9 (2–3,9)	3,7 (3–4,2)	3,4 (2,5–4)	3,4 (2–4,6)	0,4
CD-16+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,4 (0,1–0,5)	0,3 (0,1–0,4)	0,4 (0,3–0,7)	0,4 (0,2–0,5)	0,7
CD-20+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,7 (0,4–1,3)	0,6 (0,4–1,2)	0,7 (0,4–1,2)	1,1 (0,6–1,4)	0,03
CD-4+, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,8 (1–2,6)	2,1 (1–2,7)	2 (1,7–2,9)	2,3 (1–3,2)	0,5
CD-8+, $\cdot 10^9/\text{л}$	1 (0,7–1,5)	1,2 (0,9–1,4)	1,1 (0,9–1,5)	0,9 (0,8–1,2)	0,2
CD-4/CD-8	1,8 (1,3–2,2)	1,9 (1,8–2,2)	1,9 (1,3–2,4)	2,5 (2–2,6)	0,6
CD-25+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,1 (0,1–0,3)	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0,1–0,2)	0,2 (0,1–0,2)	0,4
CD-56+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,4 (0,1–0,5)	0,4 (0,1–0,7)	0,3 (0,1–0,6)	0,3 (0,2–0,5)	0,03
CD-95+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,2 (0,1–0,3)	0,3 (0,1–0,3)	0,2 (0,1–0,2)	0,2 (0,1–0,2)	0,7
IgA, г/л	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,8
IgG, г/л	2,8 (1–5,5)	2,4 (1–3,7)	3,8 (1–4,5)	4,2 (3–5,8)	0,02
IgM, г/л	0,4 (0,3–0,7)	0,5 (0,5–0,6)	0,3 (0,2–0,5)	0,5 (0,3–0,7)	0,4
IgE, мЕ/л	3 (2–7)	5 (0–6)	1 (0–5)	2 (0–4,9)	0,3
Нестимул. нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,4 (0,2–0,5)	0,5 (0,3–0,5)	0,3 (0,2–0,7)	0,5 (0,3–0,6)	0,03
Нестимул. ФЧ	7 (6,5–8,1)	7 (6,9–8,9)	7,4 (6–8,5)	7,8 (5–9,1)	0,02
Стимул. нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,8 (0,5–1,1)	0,7 (0,6–1,4)	0,8 (0,4–1,2)	0,7 (0,7–0,9)	0,03
Стимул. ФЧ	7,8 (6,6–8,2)	7,6 (5,8–8,4)	7,6 (6,6–8,4)	6,6 (6,3–7,8)	0,7
Ил-4, пг/мл	0 (0–0)	1 (1–1)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,7
ИЛ-8, пг/мл	0 (0–0)	0 (0–0)	12,5 (0–42)	0 (0–0)	0,8
γ -ИФН, пг/мл	14 (7–33)	11 (1–38)	9 (2–25)	14 (1–33,5)	0,9

3–6 месяцев					
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	8 (5–10,5)	7,6 (7–8,2)	9 (7,8–11,5)	7,6 (7,4–10)	0,4
Эозинофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,4 (0,2–0,7)	0,3 (0,3–1,1)	0,2 (0,1–0,4)	0,2 (0,1–0,4)	0,7
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,6 (1–6,4)	1 (0,7–3,8)	1 (1,1–2,2)	1,1 (0,8–3)	0,03
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,5 (0,3–0,7)	0,4 (0,2–2,1)	0,5 (0,3–0,7)	0,5 (0,1–0,8)	0,8
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	4 (2,7–5,4)	5 (2,1–6,8)	5 (5,1–7,4)	6,1 (3,8–7,9)	0,7
CD-3 +, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,2 (2–3,5)	5 (3,8–5,4)	4,1 (3–5,3)	4 (2,9–4,9)	0,5
CD-16+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,3 (0,2–0,4)	0,4 (0,3–0,8)	0,5 (0,3–0,6)	0,2 (0,1–0,3)	0,6
CD-20+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,8 (0,7–1,1)	1,2 (0,5–2,4)	1,1 (0,9–1,7)	0,7 (0,3–1,4)	0,5
CD-4 +, $\cdot 10^9/\text{л}$	2 (1,4–2,4)	3 (2,6–3,7)	2,6 (2–3,2)	2 (1,6–3,8)	0,7
CD-8+, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,1 (1–1,3)	1,4 (1,3–2,1)	1,5 (1,3–1,8)	1,1 (0,7–1,6)	0,3
CD-4/CD-8	2 (1,3–2,3)	2,1 (2–2,3)	1,7 (1–2,2)	2,3 (2–2,8)	0,4
CD-25+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,2 (0,1–0,3)	0,2 (0,1–0,3)	0,1 (0,1–0,3)	0,2 (0,1–0,2)	0,2
CD-56+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,3 (0,2–0,4)	0,5 (0,3–0,6)	0,4 (0,2–0,6)	0,2 (0,1–0,3)	0,2
CD-95+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,2 (0,1–0,3)	0,3 (0,2–0,3)	0,2 (0,1–0,3)	0,1 (0,1–0,3)	0,6
IgA, г/л	0 (0–0,1)	0 (0–0,1)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,7
IgG, г/л	2 (0,3–4,2)	0,9 (0,1–1,6)	3 (1,8–4,3)	5 (2–7,7)	0,3
IgM, г/л	0,6 (0,4–0,7)	0,6 (0,4–1,1)	0,6 (0,5–0,7)	0,6 (0,2–1)	0,7
IgE, мЕ/л	3 (0–8)	11 (2–27)	5 (3–16)	23 (8–52,5)	0,5
Нестимул. нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,6 (0,2–1,9)	0,5 (0,1–1,1)	0,4 (0,2–0,8)	0,2 (0,1–0,3)	0,4
Нестимул. ФЧ	6 (5,6–8,3)	7 (5,3–7,8)	7 (6–8)	8,3 (4,8–8,5)	0,4
Стимул. нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,4 (0,4–1,7)	0,7 (0,4–3,4)	0,9 (0,5–1,7)	0,5 (0,3–1,9)	0,5
Стимул. ФЧ	6 (6,4–7,7)	7 (5,5–7,6)	7 (6,9–7,6)	6,7 (6,2–7,6)	0,2
Ил-4, пг/мл	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,7
ИЛ-8, пг/мл	1 (0–12)	11 (8–19)	5 (0–14)	0,5 (0–2)	0,8
γ -ИФН, пг/мл	1 (0–20)	16 (3–48)	1 (1–7)	0,5 (0–20,5)	0,4
7–12 месяцев					
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	7,1 (5–7,9)	9,6 (7–21)	6,9 (5–10,6)	7,7 (7,7–9,9)	0,8
Эозинофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,1 (0,1–0,2)	0,3 (0,1–0,5)	0,2 (0,1–0,4)	0,2 (0,2–0,2)	0,4
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,6 (1,5–1,6)	1,5 (1,5–10,3)	1,6 (0,8–2,8)	1,5 (1,4–2,1)	0,02
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,4 (0,2–0,6)	0,3 (0,2–1,3)	0,3 (0,3–0,5)	0,3 (0,2–0,5)	0,4

Лимфоциты, ·10 ⁹ /л	5 (2,6–5,9)	7,5 (5,4–9)	4,1 (3,3–6)	6,2 (5,8–6,2)	0,5
CD-3 +, ·10 ⁹ /л	4,2 (1–4,3)	5,9 (3–4,7)	3,2 (2,3–4)	4,5 (4,3–4,7)	0,6
CD-16+, ·10 ⁹ /л	0,5 (0,2–0,5)	0,6 (0,4–2)	0,4 (0,2–0,5)	0,9 (0,4–1,4)	0,7
CD-20+, ·10 ⁹ /л	0,6 (0,5–0,7)	1,3 (1,2–2,1)	0,8 (0,5–1,2)	1,4 (1–1,8)	0,3
CD-4 +, ·10 ⁹ /л	2,7 (1,2–3)	3,8 (2,8–4)	1,8 (1,4–3)	3,4 (3,3–3,5)	0,2
CD-8+, ·10 ⁹ /л	1 (0,5–1,5)	1,2 (1–2,3)	0,9 (0,7–1)	1,6 (1,5–1,7)	0,4
CD-4/CD-8	2,1 (2–2,5)	2,6 (1–3,2)	2 (1,5–2,6)	2,2 (2,1–2,2)	0,6
CD-25+, ·10 ⁹ /л	0,1 (0,1–0,1)	0,1 (0,1–0,4)	0,1 (0,1–0,2)	0,2 (0,1–0,5)	0,8
CD-56+, ·10 ⁹ /л	0,2 (0,1–0,4)	0,5 (0,1–0,9)	0,3 (0,1–0,4)	0,6 (0,5–1)	0,7
CD-95+, ·10 ⁹ /л	0,3 (0,2–0,3)	0,2 (0,2–0,6)	0,2 (0,1–0,4)	0,3 (0,2–0,6)	0,8
IgA, г/л	0 (0–0,3)	0,6 (0,2–0,7)	0 (0–0,2)	0,1 (0–0,2)	0,9
IgG, г/л	2 (0,9–5)	5,5 (4–8,5)	5 (2,4–8,1)	2,9 (1,9–3,3)	0,5
IgM, г/л	0,7 (0,5–0,9)	0,8 (0,7–1)	0,9 (0,6–0,9)	0,6 (0,5–0,8)	0,4
IgE, мЕ/л	15 (2–16)	29 (3–71,5)	18 (8,5–22)	8 (6,5–15,5)	0,7
Нестимул. нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	1 (0,8–1)	0,6 (0,4–1)	0,3 (0,2–1)	0,6 (0,2–0,9)	0,7
Нестимул. ФЧ	8,4 (6–8)	8,3 (8–9,3)	6,5 (6–8,6)	8,5 (7,9–8,5)	0,6
Стимул. нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	1,2 (1,2–1,3)	1,4 (1,1–3,4)	1 (0,4–2,4)	1 (0,5–1,3)	0,3
Стимул. ФЧ	8,4 (5,7–8)	8,4 (8–9,9)	7,9 (7–8,3)	7,1 (7–8,1)	0,5
Ил-4, пг/мл	0 (0–8)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,7
ИЛ-8, пг/мл	14 (0–164)	0 (0–20)	4 (0–62)	4,5 (2–7,5)	0,9
γ-ИФН, пг/мл	4 (0–28)	0 (0–20)	18 (4–133)	0 (0–12,5)	0,4
12–24 месяца					
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	9,6 (7–11)	8,7 (7–9,2)	8,4 (7–13,4)	9,8 (5,9–11)	0,8
Эозинофилы, ·10 ⁹ /л	0,4 (0,1–1)	0,2 (0,2–0,3)	0,4 (0,2–0,5)	0,3 (0,1–0,5)	0,7
Нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	2,5 (2–2,7)	2,3 (1–2,9)	2,2 (1,4–3)	1,8 (1,7–4)	0,2
Моноциты, ·10 ⁹ /л	0,6 (0,4–0,9)	0,5 (0,3–0,7)	0,5 (0,3–0,7)	0,4 (0,2–0,7)	0,6
Лимфоциты, ·10 ⁹ /л	5,8 (4–6,5)	5 (3,7–6,7)	5 (4,1–7,5)	5,6 (4,3–6,6)	0,4
CD-3 +, ·10 ⁹ /л	3,6 (2,7–4)	3,7 (3–4,6)	3,7 (2,8–5)	3,9 (2,9–5,4)	0,3
CD-16+, ·10 ⁹ /л	0,6 (0,4–0,7)	0,4 (0,3–0,6)	0,4 (0,3–1,2)	0,5 (0,3–0,9)	0,2
CD-20+, ·10 ⁹ /л	1,4 (1–1,5)	1,1 (0,7–1,4)	1,1 (0,8–1,9)	0,9 (0,6–1,3)	0,3
CD-4 +, ·10 ⁹ /л	2,3 (2–2,9)	2,4 (2–2,5)	2,4 (1–3,9)	2,5 (2–3,4)	0,6

CD-8+, ·10 ⁹ /л	1 (0,8–1,3)	1 (0,8–1,4)	1,3 (1–2,1)	1,3 (0,8–1,5)	0,5
CD-4/CD-8	2,5 (2,1–3)	1,9 (1–2,7)	1,9 (1,6–2)	2 (1,7–2,6)	0,7
CD-25+, ·10 ⁹ /л	0,3 (0,1–0,4)	0,2 (0,1–0,3)	0,1 (0,1–0,2)	0,1 (0,1–0,3)	0,9
CD-56+, ·10 ⁹ /л	0,4 (0,2–0,5)	0,3 (0,3–0,4)	0,3 (0,2–0,5)	0,3 (0,2–0,6)	0,6
CD-95+, ·10 ⁹ /л	0,3 (0,2–0,5)	0,3 (0,2–0,5)	0,4 (0,1–0,6)	0,4 (0,3–0,5)	0,6
IgA, г/л	0,4 (0,3–0,7)	0,3 (0,3–0,6)	0,3 (0,2–0,5)	0,4 (0,3–0,7)	0,7
IgG, г/л	6,3 (5–8,8)	7,6 (7–8,5)	8,2 (7–8,8)	7 (6,1–8,4)	0,4
IgM, г/л	1(0,9–1,4)	1 (0,9–1,2)	1 (0,8–1,4)	1,1 (0,9–1,4)	0,4
IgE, мЕ/л	17 (4–29)	37 (18–62)	24 (11–33)	10 (7–68)	0,7
Нестимул. нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	1 (0,3–1,9)	1,7 (0,4–2)	1 (0,5–1,7)	1 (0,7–1,7)	0,6
Нестимул. ФЧ	7,7 (6–8,1)	8,1 (6–9,1)	7,1 (6,5–8)	7,8 (6,6–8,9)	0,5
Стимул. нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	1,9 (1–2,3)	2 (1,3–2,6)	1,5 (0,8–2)	1,4 (1,2–2,8)	0,5
Стимул. ФЧ	7,5 (6–8,7)	8 (7,2–9,3)	7,3 (6,2–8)	7,3 (6,6–7,9)	0,3
Ил-4, пг/мл	0 (0–0)	7,5 (0–13)	0 (0–1)	0 (0–0)	0,2
ИЛ-8, пг/мл	0 (0–5)	15 (9–110)	5 (0–20)	6 (0–18)	0,8
γ-ИФН, пг/мл	2,5 (0–19)	48 (1–389)	20 (0–70)	21 (1–130)	0,7

Количество эозинофилов у недоношенных детей, низкое в первое полугодие жизни, в последующие периоды не отличается от показателей доношенных младенцев ($p < 0,05$).

Для детей, перенесших преимущественно ишемические поражения головного мозга, характерна тенденция к нейтропении (3-я группа) или нейтропении (у детей 4-й группы) в шесть недель жизни, с сохранением низкого количества нейтрофилов в течение всего первого года жизни ($p < 0,05$). Позднее, в 3–6 месяцев жизни отмечено значимое снижение количества сегментоядерных нейтрофилов до степени нейтропении и у детей 2-й группы ($p < 0,05$). Клинически, у детей развивались первые вирусные заболевания, которые имели, как правило, тяжелое течение с частыми осложнениями в виде БОС. В группе младенцев с ПВЛ тенденция к нейтропении отмечена только на втором полугодии первого года жизни, сопровождаемая значительным увеличением эпизодов бронхообст-

рукции ($p < 0,1$) Повышение количества сегментоядерных нейтрофилов происходило только на втором году жизни, при сохранении значимого отставания от аналогичного показателя у доношенных детей.

Количество моноцитов-макрофагов сыворотки крови у всех детей также снижено в течение первых двух лет жизни по сравнению с доношенными детьми, не имея тенденции к повышению.

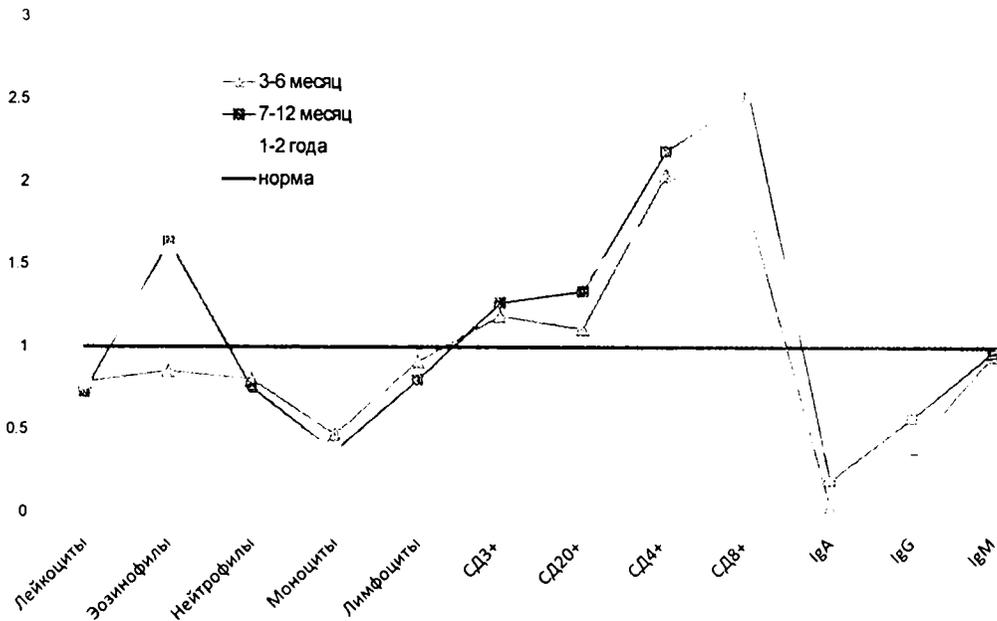


Рис. 28. Средние значения иммунологических параметров недоношенных детей относительно средних значений у здоровых доношенных детей в различные периоды жизни

Абсолютное количество лимфоцитов ниже у недоношенных детей, по сравнению с доношенными младенцами в течение всего периода наблюдения.

Отмечено высокое количество CD4+ и CD8+лимфоцитов, вероятно, как компенсаторная реакция недоношенных младенцев ($p < 0,05$). Количество Т-лимфоцитов, низкое в первые два месяца жизни, в последующие возрастные периоды увеличивалось и, начиная со второго полугодия жизни, превышало аналогичный показатель у доношенных детей.

Возможно, с целью активации иммунного ответа увеличивались и субпопуляции естественных киллеров (CD16+ и CD56+лимфоциты), количество которых, начиная с третьего месяца жизни, одинаково с анализируемым показателем у доношенных детей.

Среднее значение иммунорегуляторного индекса у всех детей было равным и одинаковым с доношенными детьми: Me (P25%–P75%)=2,1 (1,5–2,5).

Как известно, после рождения ребенка отмечается активация синтеза собственных иммуноглобулинов, проявляющаяся в повышении количества CD20+лимфоцитов, что демонстрировала тенденция к повышению В-клеток у детей 1-й, 2-й и 3-й групп и значимое увеличение у младенцев 4-й группы в возрасте шести недель жизни ($p < 0,05$). Вероятно, выявленные изменения связаны с большей морфофункциональной зрелостью последних и, следовательно, зрелостью иммунной системы, способной более активно развиваться и синтезировать факторы защиты. В последующие периоды жизни продолжалось увеличение количества В-лимфоцитов, которое по мере созревания лимфоидной ткани у недоношенных младенцев на втором году жизни начинало превышать аналогичный показатель у доношенных детей.

Количество CD56+лимфоцитов также увеличивалось в процессе роста и созревания недоношенных детей, но достоверно указанное событие отмечено у детей 3-й группы также в шесть недель жизни ($p < 0,05$).

Одной из достаточно известных функций данных клеток является участие в развитии нервной системы и, вероятно, выявленное увеличение CD56+лимфоцитов свидетельствовало о больших резервах этих детей и большей способности к восстановлению нейронов, имевших изменения метаболизма в результате перенесенных критических состояний.

В те же сроки отмечен количественный рост CD95+лимфоцитов, свидетельствующий о готовности Т и В-клеток к апоптозу.

При анализе концентраций иммуноглобулинов как основных факторов гуморального иммунитета выявлено практически полное отсутствие IgA у не-

доношенных детей в течение всего первого года жизни и начало его синтеза только на втором году жизни, что значительно отставало от соответствующего показателя доношенных детей ($p < 0,05$). Как известно, у доношенных детей уже после первого месяца жизни отмечается увеличение концентрации собственных IgA.

На шестой неделе жизни отмечена тенденция к снижению уровня IgG у детей 1-й, 2-й и 3-й групп и достоверное снижение в 4-й группе ($p < 0,05$). После рождения происходила элиминация указанных иммуноглобулинов из кровотока ребенка, и наиболее быстро этот процесс протекал в группе детей с большим количеством трансплацентарно переданных IgG.

Синтез собственных IgG у недоношенных детей начинался на 2–3 месяца позднее по сравнению с доношенными младенцами и характеризовался достоверным неуклонным повышением концентрации указанного класса иммуноглобулинов в последующие возрастные периоды.

Синтез собственных IgM происходил аналогично синтезу IgG, однако темпы данного процесса более заметны: уже к 3–6 месяцу жизни концентрация IgM становилась сравнимой с параметрами доношенного ребенка, а на втором году жизни начинала преобладать над ними. Концентрация IgE у младенцев также имела тенденцию к увеличению в течение всего времени наблюдения.

При анализе факторов неспецифической защиты недоношенных детей в динамике развития патологического процесса было выявлено, что абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного фагоцитоза увеличивалось у младенцев всех групп только на втором году жизни. Фагоцитарное число в тестах спонтанного фагоцитоза у всех младенцев оставалось на низком уровне, свидетельствуя о «замершей» способности фагоцита поглощать клетки.

Абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов в тестах стимулированного фагоцитоза значимо не отличалось в различные месяцы жизни, характеризуя длительное состояние их низкой функциональной активности.

Данные изменения связаны с развитием феномена толерантности и свидетельствуют о снижении потенциальной способности фагоцитирующих клеток отвечать на стимуляцию. Аналогичное отсутствие динамики выявлено и при анализе ФЧ в тестах стимулированного фагоцитоза.

Значимых отличий концентраций ИЛ-4, ИЛ-8, гамма-ИФН в сыворотке крови у детей исследуемых групп выявлено не было, за исключением тенденции к низкому количеству ИЛ-4 у новорожденных 2-й группы в первую неделю после рождения (см. главу 5, § 1).

Динамическое исследование указанных цитокинов после первого месяца жизни и в течение двух последующих лет выявило стабильно низкую и одинаковую концентрацию в сыворотке крови, что является физиологичным для здоровых людей. Не выявлено значимых отличий при анализе концентрации исследуемых интерлейкинов в зависимости от инвалидизирующих заболеваний, оценки по шкале Апгар, частых ОРЗ и БОС. Таким образом, можно сделать вывод о малой информативности определения спонтанной сывороточной концентрации ИЛ-4, ИЛ-8, гамма-ИФН у недоношенных детей для вышеуказанных целей.

В заключение можно отметить, что суть выявленных иммунологических особенностей недоношенных детей — неэффективный фагоцитоз, значительно отличающийся от такового у доношенных. Отмечена попытка компенсации функциональной недостаточности за счет увеличения числа популяции и субпопуляций Т-лимфоцитов, активации иммунного ответа, а также неэффективность последнего, связанная с недостаточным количеством В-лимфоцитов и отставанием синтеза собственных IgA и IgG при более раннем синтезе IgM, что отражает реакцию на постоянную антигенную стимуляцию. Недоношенные дети опережают доношенных по таким параметрам, как CD4+лимфоциты и CD8+лимфоциты. По количеству Т-клеток, В-клеток, CD16+ и CD56+лимфоцитов, эозинофилов, IgM они догоняют доношенных детей к шести месяцам жизни, а по количеству лимфоцитов — к одному году. По количе-

ству лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, IgA, IgG недоношенные дети сохраняют отставание от аналогичных параметров доношенных младенцев даже в два года жизни.

5.5. Клинико-иммунологическая характеристика недоношенных детей первого года жизни, формирующих спастические формы ДЦП

Катамнестическое наблюдение за детьми-инвалидами и детьми с благоприятным исходом, не выявило достоверных отличий по темпам физического развития и большинству показателей заболеваемости. Так, темпы увеличения массы и длины тела детей обеих исследуемых групп на первом году жизни (рис. 29) имели закономерности, описанные в главе 4, § 12.

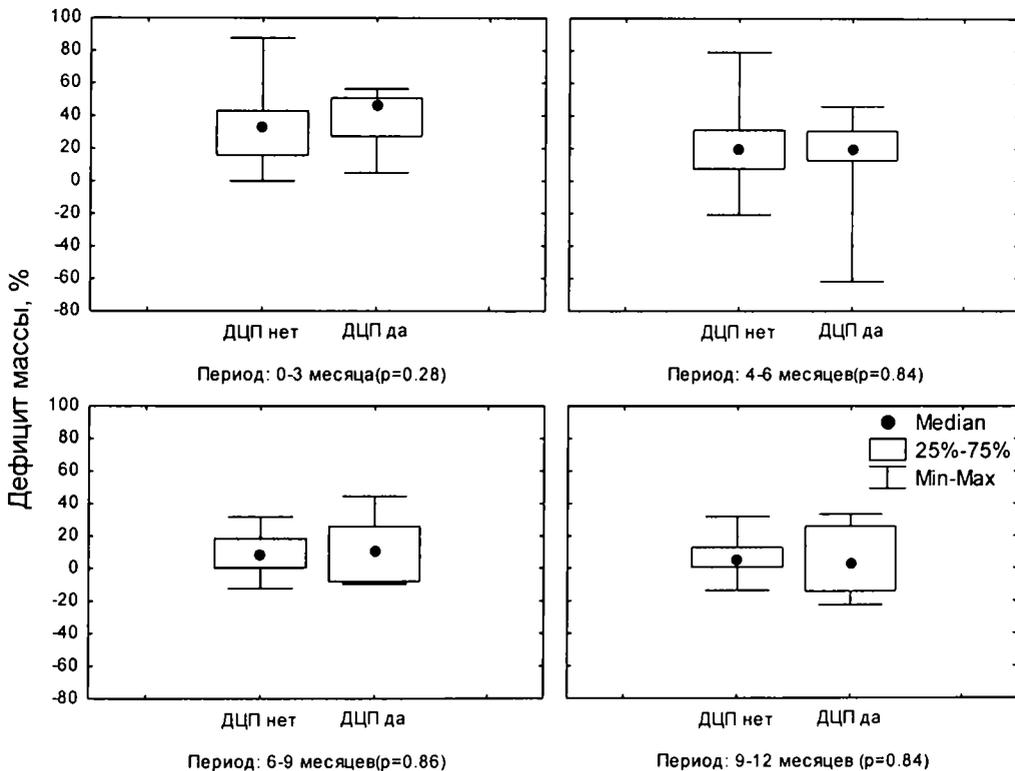


Рис. 29. Динамика увеличения массы тела у детей-инвалидов по ДЦП и детей с благоприятным исходом на первом году жизни, в % от данных

Количество заболевших инфекциями верхних и нижних дыхательных путей среди инвалидов по ДЦП значимо не отличалось от соответствующего показателя у детей с благополучным исходом: не болели на первом году жизни 44 и 22% детей соответственно. ЧБД в группе детей-инвалидов было четыре из 16 (25%, как и в общей популяции недоношенных детей). Однако у всех ЧБД-инвалидов отмечено развитие БОС как осложнения ОРЗ.

Количество инфекционных и соматических заболеваний других органов и систем, как и течение дисфункциональных состояний у детей сравниваемых групп, не имели значимых отличий на первом году жизни.

При анализе динамики показателей иммунного профиля детей-инвалидов и не инвалидов в возрасте двух месяцев (табл. 5.5) отмечено более низкое количество CD25+лимфоцитов и более высокая концентрация IgM и IgE ($p < 0,05$).

Таблица 5.5. Значимые показатели иммунологического профиля детей-инвалидов по спастическим формам ДЦП и детей с благоприятным исходом на первом году жизни

Группа/ период	Не инвалиды	Инвалиды	P
	Me (P25%–P75%)		
2-й месяц			
CD-25+, ·10 ⁹ /л	0,15 (0,07–0,29)	0,09 (0,06–0,1)	0,02
IgM, г/л	0,3 (0,15–0,5)	0,5 (0,3–0,65)	0,01
IgE, мЕ/л	1 (0–5)	4,9 (2–9)	0,03
3–6 месяц			
CD-3+, ·10 ⁹ /л	3,45 (2,8–4,6)	5,07 (4,34–6,86)	0,01
CD-16+, ·10 ⁹ /л	0,275 (0,18–0,555)	0,51 (0,37–0,65)	0,04
CD-4 +, ·10 ⁹ /л	2,08 (1,465–2,92)	3,1 (2,6–3,65)	0,02
CD-8 +, ·10 ⁹ /л	1,345 (1,03–1,485)	1,58 (1,33–3,08)	0,04
CD-25+, ·10 ⁹ /л	0,16 (0,115–0,25)	0,13 (0,1–0,41)	0,01
CD-56+, ·10 ⁹ /л	0,23 (0,13–0,45)	0,57 (0,34–0,83)	0,03

Анализируя динамически изменяющиеся показатели иммунного профиля детей-инвалидов и не инвалидов в возрасте двух месяцев жизни (табл. 5.5), отмечено более низкое количество CD25+лимфоцитов и более высокая концентрация IgM и IgE ($p < 0,05$). Выявленные изменения характерны для активного воспалительного процесса (вероятно, аутоиммунного характера, учитывая, что к указанному возрасту симптомов инфекционных заболеваний выявлено не было) в результате воздействия гипоксии и развития деструктивного процесса. К 3–6 месяцам жизни отмечено купирование последствий воспаления, проявляющееся увеличением количества иммунокомпетентных клеток, в том числе обладающих киллерной активностью: выявлены отличия по абсолютному количеству лимфоцитов по лимфоцитам CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и CD56+ по отдельности в сторону их повышения у детей-инвалидов ($p < 0,05$).

Другие показатели иммунного статуса детей сравниваемых групп значительно не отличались и в возрасте 7–12 месяцев жизни дети-инвалиды и не инвалиды имели одинаковые значения исследуемых показателей.

5.6. Клинико-иммунологическая характеристика ЧБД первого года жизни

При рассмотрении зависимости частых ОРЗ на первом году жизни и увеличенных размеров тимуса в неонатальном периоде было выявлено, что дети с гиперплазией вилочковой железы чаще становились ЧБД (50 против 16% детей с нормальными размерами тимуса, $p = 0,1$). Перед анализом иммунологического профиля ЧБД необходимо отметить: количество детей, в лечение которых потребовалось применение пентаглобина в неонатальном периоде, значительно не отличалось в группе ЧБД и не ЧБД (58,6 против 33% соответственно).

Исходное (в первые два месяца жизни) состояние параметров естественной защиты у ЧБД было более высоким и физиологичным, чем у детей группы сравнения (табл. 5.6.), что выражалось в большем количестве лейкоцитов и CD16+лимфоцитов ($p < 0,05$).

Таблица 5.6. Значимые показатели иммунного профиля детей в зависимости от частоты перенесенных ОРЗ на первом году жизни

Период/группа	Не ЧБД	ЧБД	p
	Me (P25%–P75%)		
2-й месяц			
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	7,325 (5,35–9,1)	7,7 (6,2–8,9)	0,03
CD-16+, ·10 ⁹ /л	0,335 (0,12–0,49)	0,62 (0,4–0,87)	0,02
CD-8+, ·10 ⁹ /л	1,055 (0,775–1,365)	0,94 (0,79–1,33)	0,01
3–6 месяц			
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	8,95 (7,2–10)	7,15 (5,5–7,4)	0,04
CD-8+, ·10 ⁹ /л	1,435 (1,31–1,82)	0,915 (0,71–1,43)	0,01
CD-56+, ·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
Нейтрофилы не-стим, ·10 ⁹ /л	7,5 (6–8,1)	8,3 (7,6–8,5)	0,03
7–12 месяц			
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	7,7 (5,35–9,9)	6,35 (5,3–9,725)	0,07
CD-8+, ·10 ⁹ /л	1,45 (1,08–1,7)	0,725 (0,64–1,455)	0,05
CD-56+, ·10 ⁹ /л	0,18 (0,11–0,55)	0,325 (0,18–0,57)	0,05

Тем не менее, при встрече с окружающей средой этого оказалась недостаточно. Можно предположить, что их потребление превосходило имеющийся функциональный резерв.

Поэтому, начиная уже со второго месяца жизни, у ЧБД отмечено снижение параметров врожденного иммунитета. Первым низким показателем было абсолютное количество CD8+лимфоцитов, практически неизменное в течение первого года жизни и только на втором году жизни было выявлено повышение абсолютного количества указанных цитотоксических клеток по сравнению с детьми группы сравнения ($p < 0,05$). На третьем месяце жизни отмечено низкое

относительное и абсолютное количество CD56+лимфоцитов, которое сохранялось до конца первого года жизни с повышением только на втором году жизни ($p < 0,05$). Количество Т-клеток увеличивалось также на втором году ($p < 0,05$).

Значимых изменений в количестве других субпопуляций лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов выявлено не было во все периоды исследования.

Отмечена попытка к компенсации неэффективного иммунного ответа в виде увеличения ФЧ в тестах спонтанного фагоцитоза у ЧБД по сравнению с детьми группы сравнения в возрасте 3–6 месяцев жизни, когда дети переносили первые вирусные заболевания. На втором году жизни происходила активация как количественных, так и качественных параметров фагоцитарных реакций, свидетельством которой была тенденция к нарастанию абсолютного количества фагоцитирующих нейтрофилов и увеличению ФЧ в тестах стимулированного фагоцитоза.

Выявленные особенности иммунного профиля недоношенных ЧБД обусловили и особенности клинического течения вирусных инфекций, к которым можно отнести подострое начало, стертость клинических проявлений, малосимптомность, отсутствие в большинстве случаев фебрильной температуры и явлений нейротоксикоза, частое развитие осложнений в виде бронхообструктивного синдрома и присоединение молочницы.

5.7. Клинико-иммунологическая характеристика недоношенных детей с развитием бронхообструктивного синдрома на первом году жизни

Развитие БОС на первом году жизни не зависело от размеров тимуса недоношенных детей в неонатальный период (рис. 30). Однако у детей, имевших в неонатальном периоде диффузные изменения вилочковой железы, значимо чаще течение ОРЗ осложнялось развитием БОС ($p < 0,05$).

Перед анализом иммунологического профиля детей с развитием БОС на первом году жизни необходимо отметить их сопоставимость по следующему признаку: количество детей, в лечении которых потребовалось применение пентаглобина в неонатальном периоде, значительно не отличалось в группе БОС и не БОС (65,2% против 55,5% соответственно).



Рис. 30. Количество заболеваний БОС на первом году жизни в зависимости от данных УЗИ тимуса в неонатальном периоде, %

При анализе показателей иммунного профиля детей в зависимости от наличия БОС, выявлены различия только по количеству лейкоцитов (более высокие значения у младенцев с последующим развитием БОС) в первые 2 месяца жизни (табл. 5.7).

Таблица 5.7. Значимые показатели иммунного профиля детей на первом году жизни, в зависимости от развития БОС

Период/показатель	Не БОС	БОС	P
	Me (P25%–P75%)		
2 месяц			
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	7,3 (5,5–8,8)	7,6 (6,2–9,1)	0,01
3–6 месяц			
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	8,8 (7,2–10)	6,7 (5,5–7,4)	0,04
CD-3+, ·10 ⁹ /л	4,2 (3–5,2)	2,7 (0,9–3,5)	0,03
CD-16+, ·10 ⁹ /л	0,5 (0,3–0,6)	0,2 (0,1–0,2)	0,02
CD-4+, ·10 ⁹ /л	2,6 (1,8–3,4)	1,2 (0,7–2,2)	0,04
CD-56+, ·10 ⁹ /л	0,3 (0,2–0,6)	0,1 (0,1–0,2)	0,03
CD-95+, ·10 ⁹ /л	0,2 (0,2–0,3)	0,1 (0,1–0,2)	0,001
7–12 месяцев			
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	7,7 (6,3–9,6)	6,7 (5,6–7,1)	0,06
CD-8+, ·10 ⁹ /л	1,5 (1,1–1,7)	0,8 (0,7–0,9)	0,04
CD-4/CD-8	2,1 (1,7–2,2)	2,3 (2–2,6)	0,1
Нестимулированные нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	0,6 (0,2–1,1)	0,2 (0,2–0,4)	0,1

В последующие месяцы первого года жизни отмечено более низкое количество лейкоцитов у детей с развитием БОС, с некоторым увеличением на втором году жизни.

После третьего месяца жизни, на фоне развития первых эпизодов БОС выявлено снижение абсолютного количества Т-клеток и клеток, обладающих киллерной активностью (CD16+лимфоцитов и CD56+лимфоцитов, $p < 0,05$). Снижение эффективности иммунного ответа и низкая готовность лимфоцитов к Fas-опосредованному апоптозу в анализируемое время жизни подтверждалась и уменьшением абсолютного количества CD4+, CD95+лимфоцитов ($p < 0,05$). Не-

сколько позднее, после шестого месяца жизни, у детей с развитием БОС наблюдалось уменьшение абсолютного и относительного количества CD8+лимфоцитов и, следовательно, в результате изменения соотношения иммунных клеток (прежде всего за счет более значимого снижения CD8+лимфоцитов) происходило некоторое увеличение ИРИ ($p=0,1$).

Концентрация исследуемых классов иммуноглобулинов сыворотки крови значимо не отличалась в сравниваемых группах в течение всех исследуемых периодов жизни.

Показатели фагоцитирующей активности нейтрофилов были сопоставимы во все изучаемые периоды жизни, за исключением возраста, когда у большинства детей появились признаки бронхообструкции: 3–6 месяцев жизни. В указанное время у младенцев отмечена тенденция к снижению абсолютного количества фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного фагоцитоза ($p=0,1$). Но уже во втором полугодии жизни количество фагоцитирующих нейтрофилов в тестах как спонтанного, так и стимулированного фагоцитоза у детей с развитием и без развития БОС не имело отличий.

Следовательно, для иммунного профиля младенцев с развитием БОС как осложнения ОРЗ характерно прежде всего снижение активности факторов естественной защиты в течение всего первого года жизни, и только на втором году жизни верх берет тенденция к нормализации иммунологических параметров.

В основе формирования БОС на первом году жизни у недоношенных детей находятся IgE-независимые механизмы иммунного ответа, связанные с гиперчувствительностью неаллергического типа, и перенесенные бронхообструкции, по-видимому, не являются факторами риска формирования бронхиальной астмы в последующие возрастные периоды.

Клиническая картина анализируемой патологии у недоношенных детей на первом году жизни имела отличия, связанные с особенностями иммунного статуса по сравнению с классическим симптомокомплексом, развивающимся у доношенных младенцев.

В большинстве случаев для течения ОРЗ у недоношенных детей было характерно подострое начало. Температура тела была нормальной или повышалась до субфебрильных цифр, появлялся ринит слизистого характера со скудными выделениями, сухой, редкий, короткий кашель. Для младенцев был характерен умеренно выраженный интоксикационный синдром со снижением аппетита, вялостью, гиподинамией, крайне редко ребенок становился капризным, возбужденным. Раньше, чем у доношенных (уже на первый-второй день заболевания), на фоне незначительно выраженных катаральных явлений и нормальной или субфебрильной температуры тела развивался бронхообструктивный синдром. Для него были характерны: цианоз носогубного треугольника, периорбитальный цианоз, одышка экспираторного характера с выраженным тахипноэ (больше 60 дыханий в минуту), втяжение уступчивых мест грудной клетки; часто определялись дистанционные хрипы в виде свистящего дыхания. При аускультации — удлиненный выдох, сухие свистящие хрипы и практически полное отсутствие разнокалиберных влажных хрипов. БОС сохранялся в течение 3–5 и более дней в зависимости от характера инфекции и на фоне активной ингаляционной терапии разрешался в большинстве случаев так же быстро, как и развивался. У недоношенных детей редко появлялись такие изменения в общем анализе крови, как лейкоцитоз, нейтрофилёз, ускорение СОЭ. Чаше гемограмма была без особенностей или имелась тенденция к лейкопении и нейтропении (даже при развитии такого осложнения БОС, как пневмония).

5.8. Взаимосвязь показателей иммунного профиля недоношенных детей с увеличенными и нормальными размерами тимуса в неонатальный период

УЗИ-сканирование тимуса было проведено 70 из 133 детей всех исследуемых групп в возрасте 4–6 недель жизни. Патологические изменения выявлены у 42 детей. Чаше всего (у 24 детей) диагностировали гиперплазию тимуса, преимущественно 2-й степени, в единичных случаях — 1-й или 3-й степени.

Гипоплазия тимуса регистрировалась в два раза реже (11 детей), в семи случаях выявлены диффузные изменения тимуса.

Как известно, перинатальное поражение ЦНС, включая область гипоталамуса или центров, регулирующих его деятельность, приводит к нарушению продукции аденогипофизом тропных гормонов. Развивается вторичная недостаточность надпочечников и вызванная ею тимомегалия, приводящая к возникновению своеобразных иммунных нарушений, описанных рядом авторов [65].

Особенности иммунного профиля недоношенных детей с сочетанием тимомегалии и морфофункциональной незрелости тимуса (особая форма задержки формирования — «дисхронизм», согласно Т. Е. Ивановской, А. И. Клембовскому, 1988), окончательно не изучены.

Поэтому была поставлена задача изучить иммунологические параметры у недоношенных детей с увеличенными и нормальными размерами тимуса. Для осуществления поставленной задачи были проанализированы иммунологические показатели в группе детей с гиперплазией тимуса ($n=24$) и с нормальными размерами вилочковой железы ($n=28$) в возрасте 0–10 суток и шести недель жизни.

Не выявлено значимых отличий при анализе показателей гуморального иммунитета и количества фагоцитирующих нейтрофилов в исследуемые возрастные периоды жизни у детей с нормальными и увеличенными размерами вилочковой железы.

Аналогично и параметры клеточного звена иммунитета в 0–10 суток жизни не отличались (табл. 5.8).

Таблица 5.8. Показатели иммунологического профиля детей с увеличенными и нормальными размерами тимуса в 0–10 суток и в шесть недель жизни

Показатели/ период	Тимус–норма (n=28)	Тимус–гиперплазия (n=24)	P
Me (P25%–P75%)			
0–10 суток			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	8,55 (6,05–14,15)	8,4 (6–12,75)	0,8
Эозинофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,33 (0,24–0,48)	0,25 (0,095–0,56)	0,7
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,89 (2,11–5,55)	3,99 (2,2–7,17)	0,6
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,985 (0,48–1,66)	0,66 (0,48–1,25)	0,5
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,275 (2,2–6,56)	3,14 (2,69–4,62)	0,4
CD-3+, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,3 (1,54–3,78)	2,39 (1,71–3,18)	0,3
CD-16+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,245 (0,11–0,3)	0,17 (0,13–0,44)	0,6
CD-20+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,275 (0,19–0,52)	0,37 (0,21–0,64)	0,5
CD-4+, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,7 (0,93–2,52)	1,51 (0,98–2)	0,2
CD-8+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,61 (0,51–1,1)	0,66 (0,51–1,15)	0,7
СВ-4/CD-8	1,865 (1,6–2,505)	2,17 (1,66–2,5)	0,3
CD-25+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,135 (0,07–0,2)	0,13 (0,09–0,18)	0,5
CD-56+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,16 (0,07–0,28)	0,11 (0,06–0,19)	0,7
CD-95+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,09 (0,06–0,2)	0,08 (0,06–0,13)	0,8
6 недель			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	4,5 (4,125–7,6)	7,6 (4,7–7,95)	0,7
Эозинофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,295 (0,145–0,5)	0,15 (0,09–0,16)	0,4
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,93 (0,81–1,87)	1,55 (0,71–2,39)	0,5
Моноциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,415 (0,3–0,555)	0,4 (0,09–1,44)	0,03
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,04 (2,725–5,25)	3,81 (3,34–5,01)	0,6
CD-3+, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,05 (1,87–3,67)	2,51 (2,01–3,01)	0,6
CD-16+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,28 (0,135–0,74)	0,535 (0,4–0,67)	0,7
CD-20+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,85 (0,355–1,25)	0,385 (0,37–0,4)	0,6

CD-4+, ·10 ⁹ /л	1,475 (1,2–2,6)	1,34 (1,14–1,75)	0,1
CD-8+, ·10 ⁹ /л	0,635 (0,55–1,16)	0,75 (0,7–1,18)	0,8
CB-4/CD-8	2,325 (2,165–2,5)	1,9 (0,97–2,33)	0,7
CD-25+, ·10 ⁹ /л	0,165 (0,13–0,18)	0,03 (0,03–0,03)	0,1
CD-56+, ·10 ⁹ /л	0,175 (0,07–0,42)	0,36 (0,35–0,37)	0,7
CD-95+, ·10 ⁹ /л	0,13 (0,095–0,26)	0,185 (0,1–0,27)	0,6

Однако, в возрасте шести недель жизни отмечены тенденции к снижению относительного количества CD4+ и CD25+лимфоцитов. Соответственно, в результате перераспределения клеток происходило снижение иммунорегуляторного индекса у детей с гиперплазией тимуса ($p < 0,1$). Одновременно у младенцев указанной группы выявлено более низкое абсолютное количество моноцитов ($p < 0,05$).

Обобщая вышеизложенное, можно отметить отсутствие взаимосвязи между показателями иммунного профиля недоношенных детей в возрасте 0–10 суток жизни и последующего увеличения размеров тимуса.

Однако в шесть недель жизни, на фоне выявления УЗИ-признаков увеличенного тимуса, у недоношенных младенцев отмечена тенденция к снижению числа иммунокомпетентных клеток.

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

В зависимости от применения пентаглобина выделено две группы:

группа 1 — дети, получившие стандартный курс пентаглобина — трехкратное введение ($n=29$);

группа 2 — дети, в лечении которых пентаглобин не использовали ($n=66$).

Критерии включения в группу 1:

— недоношенные дети с диагнозами: неонатальный сепсис, некротический энтероколит ($n=21$);

— глубоко недоношенные дети с затяжным течением локализованных инфекционно-воспалительных заболеваний бактериальной этиологии (энтероколит, вызванный условно-патогенной флорой, пневмония, инфекция мочевыводящих путей; $n=8$).

Критерий включения во группу 2:

— недоношенные новорожденные с диагнозами: локализованные инфекционно-воспалительные заболевания бактериальной этиологии (энтероколит, вызванный условно-патогенной флорой, пневмония, инфекция мочевыводящих путей, омфалит) ($n=66$).

Критерии исключения из групп:

— дети, получившие трансфузию пентаглобина до 10 суток жизни и после одного месяца жизни;

— наличие множественных врожденных пороков развития;

— наличие врожденной эндокринной патологии: врожденный гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников;

— дети из двоен;

— наличие синдрома задержки внутриутробного развития плода;

— летальный исход.

Дети исследуемых групп значимо не отличались по сроку гестации ($Me (P25\%-P75\%)=28,5 (27,5-30)$ недель и $Me (P25\%-P75\%)=29 (28-31,5)$ недель в группах 1 и 2 исследования соответственно) и массе тела при рождении ($Me (P25\%-P75\%)=1350 (1120-1490)$ г и $Me (P25\%-P75\%)=1430 (1170-1650)$ г в группах 1 и 2 соответственно), что позволило нам провести корректные сравнения. Всем детям проводили стандартный комплекс лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, включающий антибактериальную, инфузионную и симптоматическую терапию. Пентаглобин применяли больным в возрасте от

10 до 30 суток жизни в дозе 5 мл/кг массы тела в сутки через день трехкратно, со скоростью введения не более 1,7 мл/кг массы тела в час.

Анализируя исходное, до применения пентаглобина, состояние иммунного профиля недоношенных детей (рис. 31), у части которых (группа 1) после 10 суток отмечено ухудшение состояния, связанное с развитием или прогрессированием ИВЗ, выявлены высокие абсолютные количества нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов по сравнению с аналогичными показателями у новорожденных группа группа 2 ($p < 0,05$).

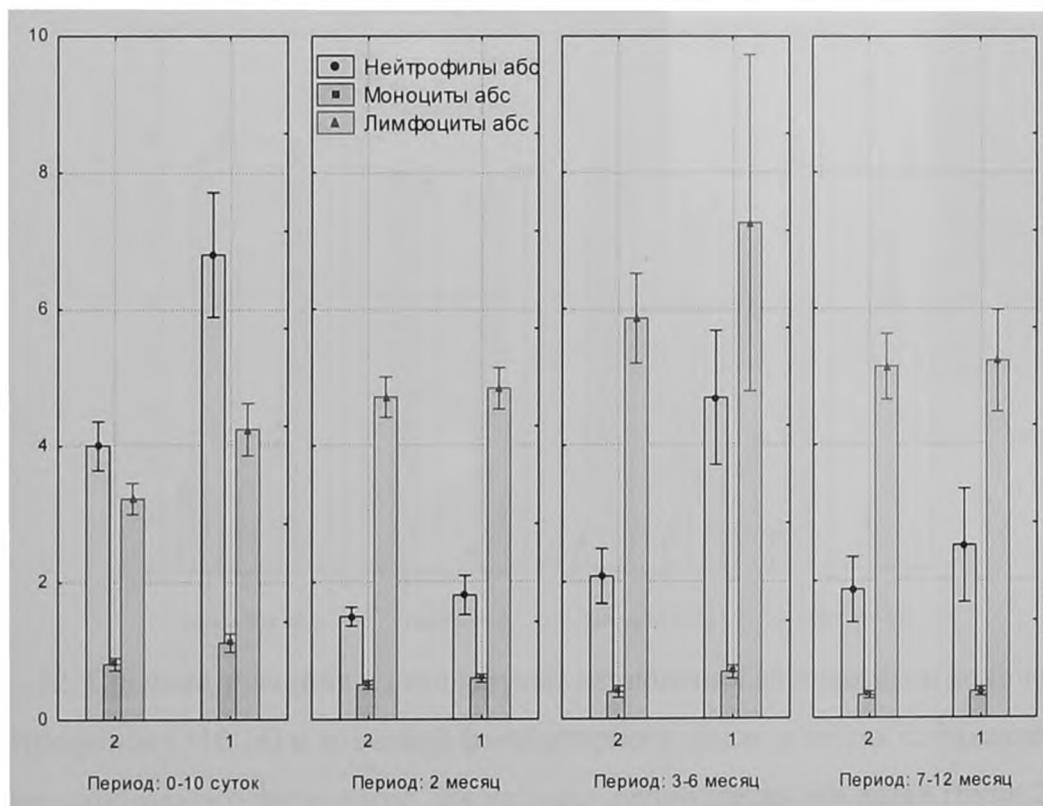


Рис. 31. Средние значения и стандартные отклонения абсолютного количества нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$), моноцитов ($\times 10^9/\text{л}$) и лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) для четырех периодов жизни детей групп 2 и 1

Выявленные изменения свидетельствуют о раннем, в первые десять суток жизни, развитии инфекционного процесса.

После применения пентаглобина, в возрасте 3–6 месяцев жизни у детей группы 1 также отмечены большие абсолютные количества нейтрофилов, что может свидетельствовать об активационном влиянии пентаглобина на клетки, обеспечивающие врожденный иммунитет ($p < 0,05$). Подтверждением влияния применения пентаглобина на активацию факторов неспецифической защиты являлся повышенный синтез моноцитов и макрофагов: абсолютное и относительное количество указанных клеток было больше у детей группы 1 в первые 3–6 месяцев жизни ($p < 0,05$).

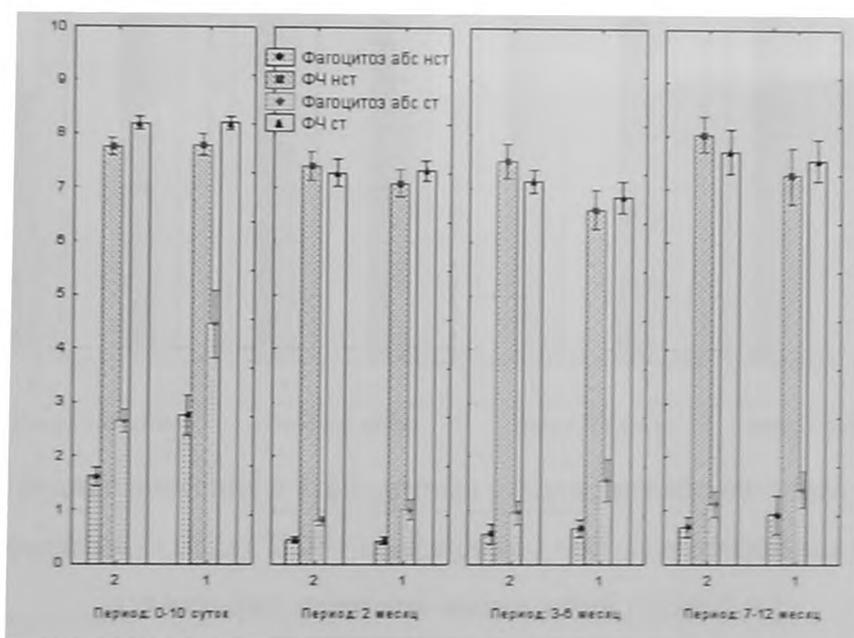


Рис. 32. Средние значения и стандартные отклонения абсолютного количества нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$) и значений фагоцитарного числа в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза для четырех периодов жизни детей групп 2 и 1

Выявлены достоверно большие абсолютные количества нейтрофилов в тестах спонтанного и стимулированного фагоцитоза (рис. 32) у детей группы 1 в возрасте, предшествующем применению пентаглобина, что подтверждает предположение о раннем начале инфекционного процесса ($p < 0,05$). Однако, несмотря на большее абсолютное количество нейтрофилов, функциональная активность их сопоставима с активностью нейтрофилов детей группы 2, о чем

свидетельствует отсутствие отличий в значениях фагоцитарных чисел у новорожденных исследуемых групп.

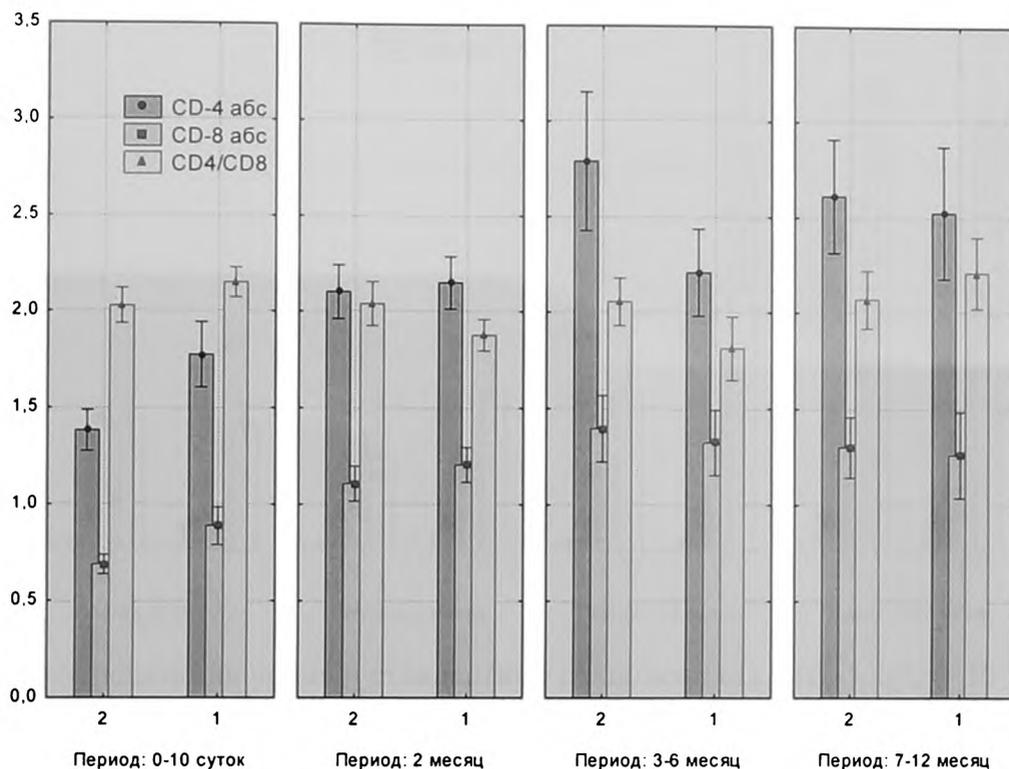


Рис. 33. Средние значения и стандартные отклонения абсолютного количества CD4+лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), CD8+лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) и отношения CD4+/CD8+ для четырех периодов жизни детей групп 2 и 1

При изучении характеристик субпопуляции лимфоцитов (рис. 33) достоверных отличий не было выявлено в течение всего периода наблюдения.

Отмечено достоверно высокое количество IgA (рис. 34) у детей группы 1 после рождения и в возрасте двух месяцев жизни ($p < 0,05$). Антитела данного класса могут быть, как материнскими, так и результатом собственной продукции (разделить их на этой стадии развития сложно), однако и первый и второй процесс является следствием внутриутробного воздействия антигенных стимулов.

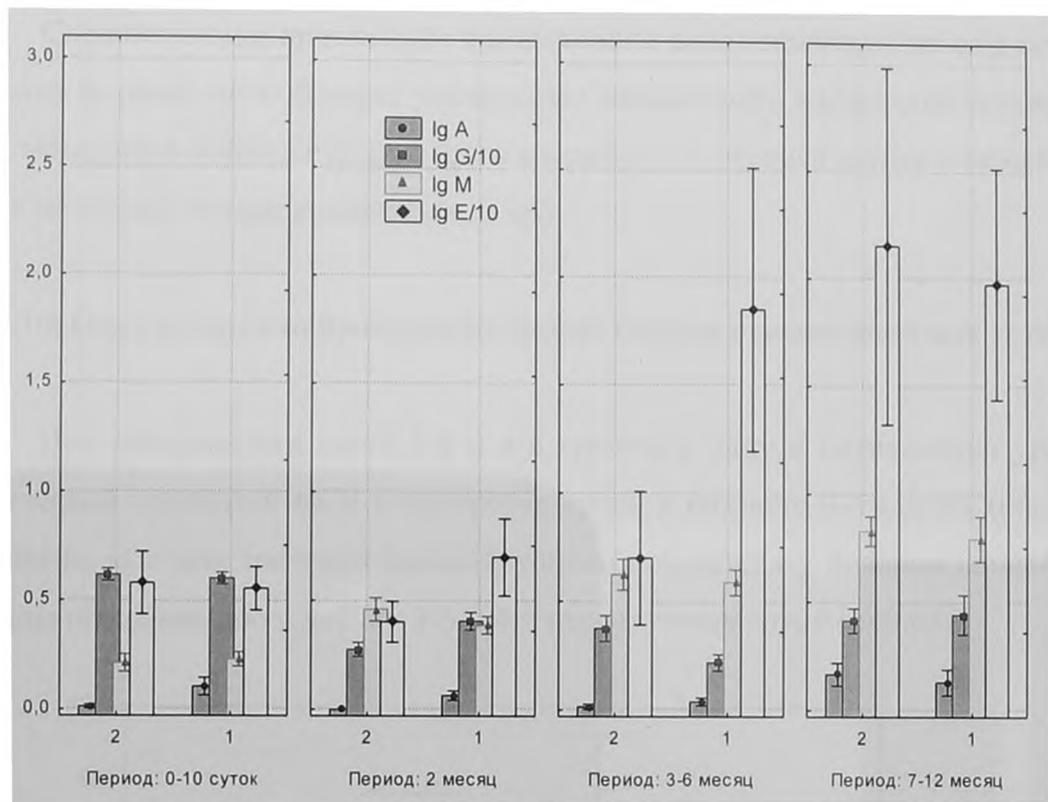


Рис. 34. Средние значения и стандартные отклонения IgA (г/л), IgG ($\times 10^{-1}$ г/л), IgM (г/л) и IgE ($\times 10^{-1}$ г/л) для четырех периодов жизни детей групп 2 и 1

Концентрация IgG у детей группы 1 по сравнению с детьми группы 2 через месяц после окончания курса пентаглобина больше — следствие его циркуляции в системном кровотоке ($p < 0,05$). Но в 3–6 месяцев жизни, после элиминации введенных с препаратом IgG, у младенцев выявлена более низкая концентрация анализируемого класса иммуноглобулинов по сравнению с детьми, не получавшими пентаглобин ($p < 0,05$). Возможно, указанные изменения связаны с более ранним и активным синтезом собственных иммуноглобулинов у детей с локализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями в неонатальном периоде. У детей группы 1 определялась более высокая концентрация IgE в 3–6 месяцев жизни ($p < 0,05$).

Для новорожденных характерна генетически обусловленная готовность к синтезу данного класса иммуноглобулинов, которая и реализовалась у младенцев, получивших в лечении пентаглобин.

Следовательно, применение пентаглобина недоношенным детям в неонатальном периоде способствует увеличению абсолютного количества нейтрофилов, моноцитов и концентрации IgE в возрасте 3–6 месяцев жизни и снижению в тот же период жизни концентрации IgG.

5.10. Определение нейроспецифических белков у недоношенных детей

При объединении детей 3-й и 4-й группы в одну и определении уровня оптической плотности НСЕ в сыворотке крови в возрасте 0–10 суток (рис. 35) выявлены высокие значения анализируемого показателя у новорожденных 1-й группы по сравнению с детьми 3-й и 4-й исследуемых групп ($p < 0,05$).

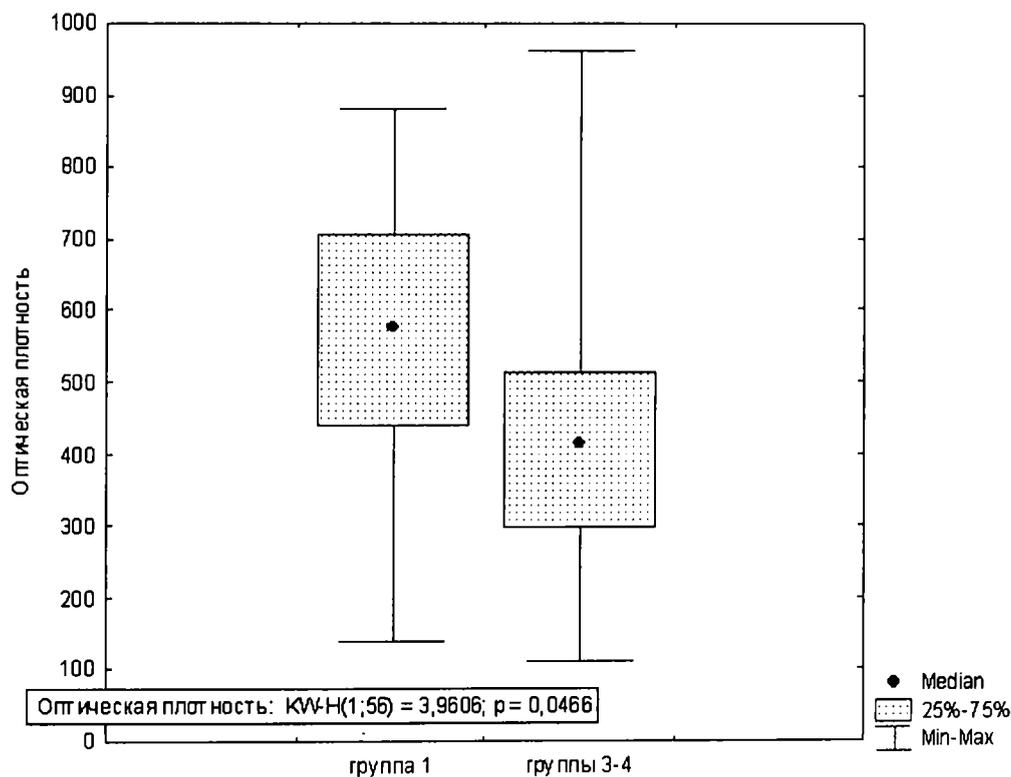


Рис. 35. Уровень оптической плотности НСЕ в сыворотке крови детей 1-й и 3–4 групп в 0–10 суток жизни

Концентрация основного белка миелина в спинномозговой жидкости детей с развитием массивных ВЖК в возрасте 0–10 суток жизни была выше по сравнению с младенцами других исследуемых групп (рис. 36).

Следовательно, дети с формированием наиболее тяжелых структурных повреждений ЦНС имели бóльшую концентрацию НСБ в системном кровотоке вследствие возможной повышенной проницаемости ГЭБ ($p < 0,05$).

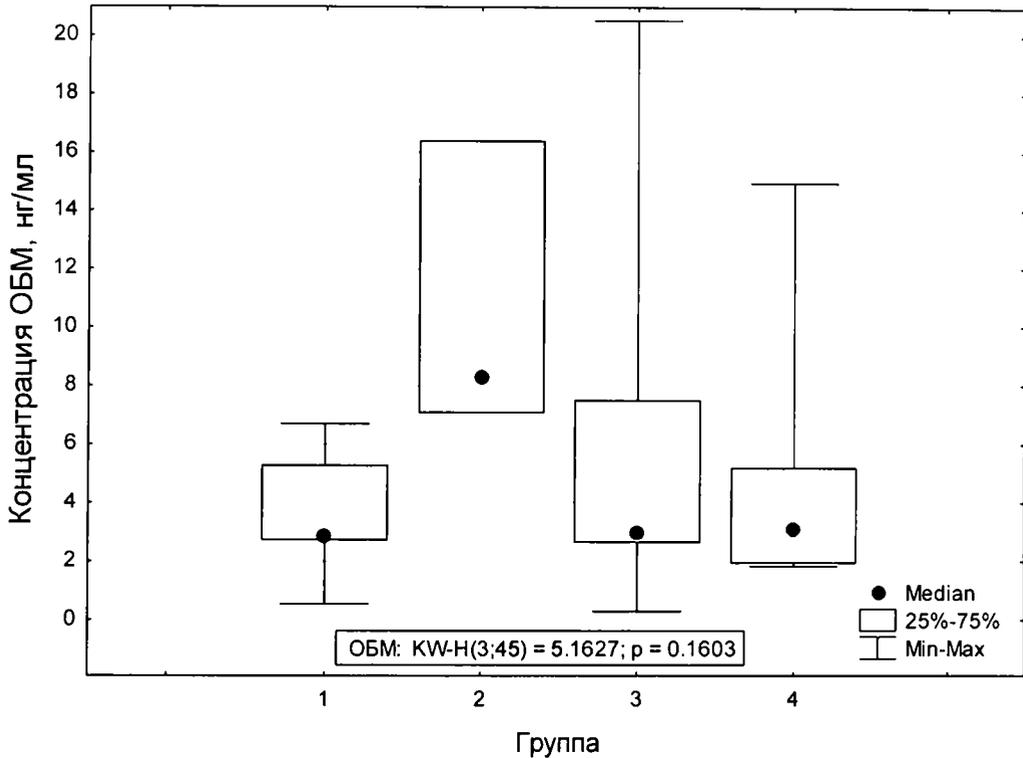


Рис. 36. Концентрация ОБМ (нг/мл) в СМЖ детей исследуемых групп в возрасте 0–10 суток жизни

Проведено исследование зависимости уровня оптической плотности НСЕ и концентрации ОБМ в первые десять суток жизни от оценки по шкале Апгар на 1, 5, 20 минутах. Получен отрицательный результат (рис. 37), свидетельствующий об отсутствии взаимосвязи между анализируемыми показателями.

Полученные данные можно объяснить незрелостью ГЭБ недоношенных детей, который не обладает в полной мере барьерной функцией и, следовательно, мало зависим от повреждающего действия асфиксии.

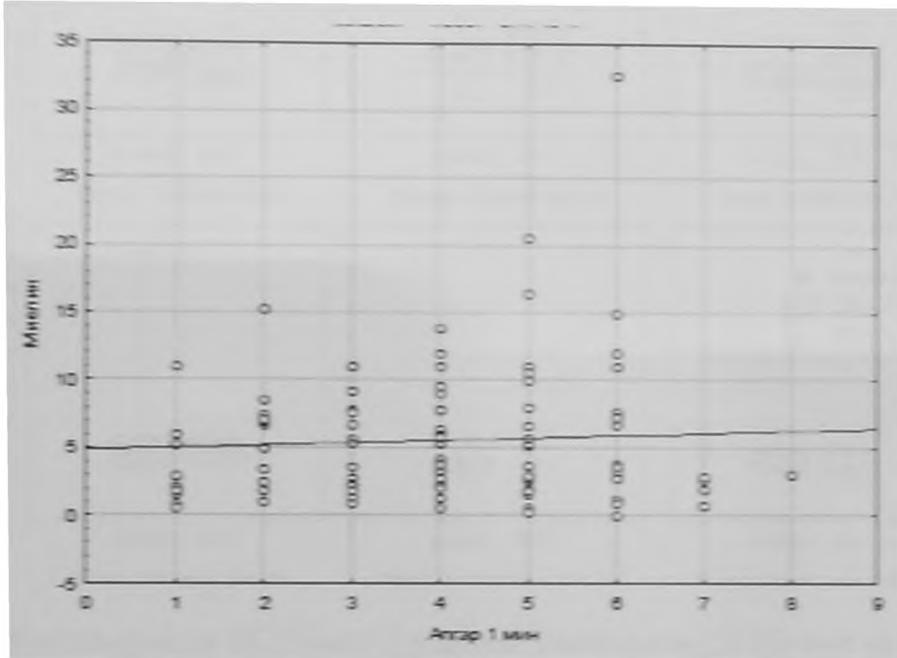


Рис. 37. Зависимость концентрации ОБМ (нг/мл) в первые 10 суток жизни в СМЖ у недоношенных детей от оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни

Аналогично предыдущему исследованию, не было получено значимых отличий при анализе концентрации НСБ (ОБМ и НСЕ) в первые 13 суток жизни у детей с последующим формированием инвалидности по спастическим формам ДЦП (в сравнении с детьми, имевшими благоприятный исход) (рис. 38).

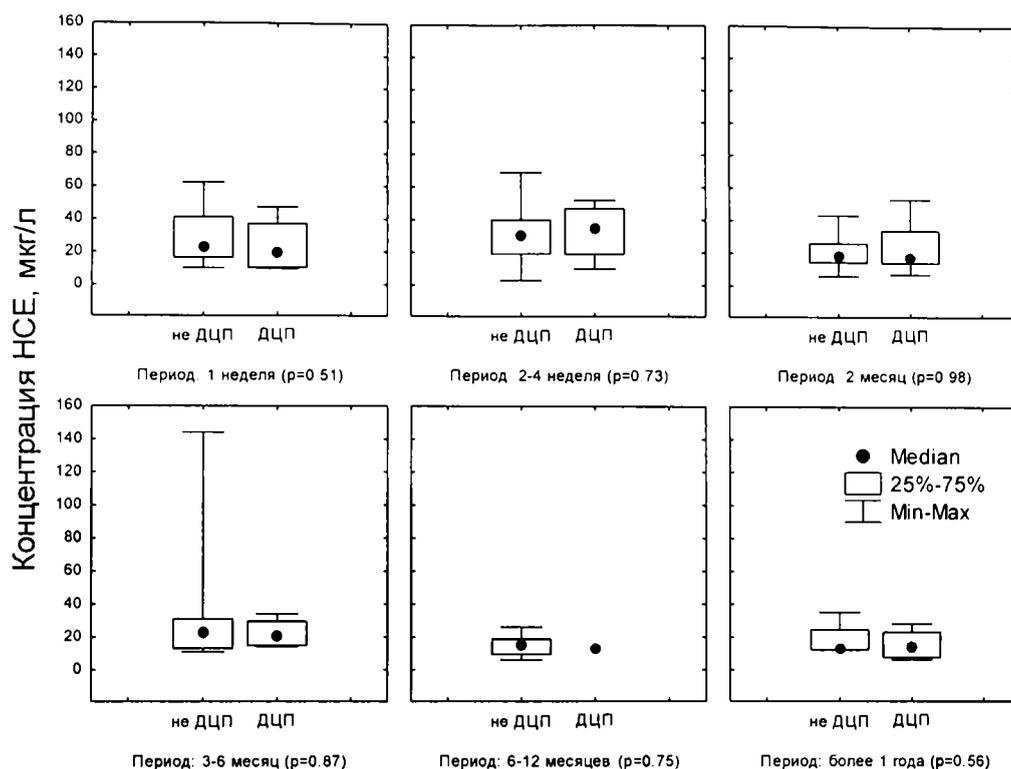


Рис. 38. Концентрация НСЕ (мкг/л) у детей-инвалидов (ДЦП) и не инвалидов (не ДЦП) по спастическим формам ДЦП в первые два года жизни.

Отрицательный результат получен при анализе концентрации НСБ (НСЕ и ОБМ) в СМЖ и сыворотке крови у новорожденных, ослепших в результате прогрессирования РН, в сравнении с детьми, имевшими обратимые степени РН (рис. 39).

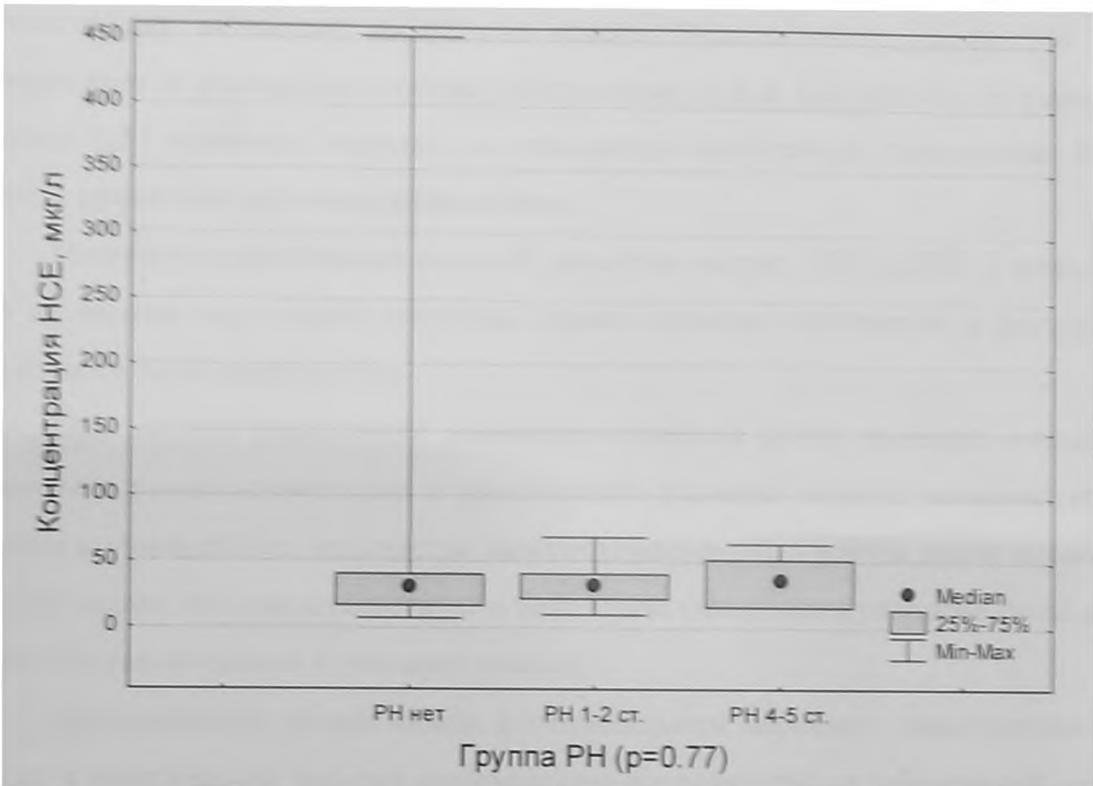


Рис. 39. Концентрация НСЕ (мкг/л) у групп детей, имевших разные степени РН (1 — нет ретинопатии, 2 — РН 1–2 ст, 3 — РН 4–5 ст.) в 0–10 суток жизни

Резюме

После рождения для недоношенных детей характерно отсутствие «стрессовой реакции» крови из-за морфофункциональной незрелости, что проявляется в относительно низком количестве гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов. Определена иммунопатологическая основа формирования структурных повреждений ЦНС: панцитопения и угнетение функциональной активности лимфоцитов, с одновременным усилением цитотоксической активности клеток и активацией Fas-индуцированного апоптоза.

У недоношенных детей параметры нейтрофильного фагоцитоза значительно ниже, чем у доношенных, в течение первых двух лет жизни. Выявленное высокое количество Т-лимфоцитов в популяции и их субпопуляциях в постнеонатальном периоде являлось попыткой компенсации функциональной недоста-

точности для активации иммунного ответа. Недостаточное количество В-лимфоцитов и отставание синтеза собственных IgA и IgG при более раннем синтезе IgM отражало реакцию на постоянную антигенную стимуляцию при низкой эффективности иммунного ответа.

Иммунопатологической основой развития частых ОРЗ и БОС у младенцев на первом году жизни являются низкие значения лейкоцитов и факторов клеточного звена иммунитета.

При анализе показателей иммунного профиля детей, имевших в неонатальном периоде нормальные и увеличенные размеры тимуса, выявлена тенденция к уменьшению количества иммунокомпетентных клеток после первого месяца жизни, что свидетельствует о некотором снижении функциональной активности увеличенного в размерах тимуса.

Использование пентаглобина в неонатальном периоде с заместительной целью в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, способствовало процессу естественного созревания основных факторов врожденного иммунитета, неспецифической защиты организма и более позднему синтезу IgG.

У ослепших впоследствии детей после рождения выявлен высокий уровень IgM, свидетельствующий о возможном внутриутробном участии инфекционных агентов в инициировании пролиферативного синдрома, развивающегося на сетчатке глаза.

Выявленные отличия при анализе уровня оптической плотности НСЕ в сыворотке крови детей 1-й группы и концентрации ОБМ в СМЖ детей 2-й группы свидетельствуют о значимой роли определения НСБ у детей с различными структурными повреждениями ЦНС. Однако определение НСБ с целью прогнозирования формирования ДЦП или слепоты неинформативно у недоношенных детей, родившихся с массой менее 2000 г и в сроке гестации менее 34 недель.

ГЛАВА 6. Значение комплекса анамнестических и лабораторно-инструментальных данных неонатального периода для прогнозирования инвалидизирующих заболеваний недоношенных детей

6.1. Значение комплекса анамнестических и лабораторно-инструментальных данных неонатального периода для прогнозирования формирования перивентрикулярной лейкомаляции

Прогнозирование формирования ПВЛ выполнено на основе оценки комплекса анамнестических и лабораторно-инструментальных данных у 66 недоношенных детей.

Для решения задачи проведено разделение недоношенных младенцев на группы методом копи-пар:

группа I: дети, перенесшие ПВЛ, не имевшие ВЖК II, III или IV степени (n=22);

группа II: дети, перенесшие ПВИ, не имевшие ВЖК II, III или IV степени (n=44).

При формировании групп учитывались также следующие критерии: сопоставимость детей по сроку гестации, массо-ростовым характеристикам, основным, конкурирующим и сопутствующим заболеваниям. Критерии исключения из групп соответствовали изложенным в главе 2.

С целью раннего определения исхода гипоксически-ишемического поражения ЦНС (ПВИ или ПВЛ) был выбран временной промежуток от трех до десяти суток жизни (учитывая время появления массивных ВЖК в 0–3 суток жизни и наиболее раннее появление псевдокист в ПВО на 10–14 сутки жизни).

Для решения задачи использовались как постоянные, так и динамические критерии.

К постоянным, то есть неизменяемым по времени, критериям относились: — наличие трех и более медицинских абортот;

- наличие бактериального кольпита;
- тазовое предлежание плода;
- длительность безводного периода;
- гестационный возраст новорожденного;
- оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте;
- применение и длительность ИВЛ;
- длительность частичного парентерального питания.

К динамическим (которые изменились за время течения болезни) критериям относились:

- интегральные показатели сердечно-сосудистой, респираторной, желудочно-кишечной, экскреторной и нервной системы;
- темп диуреза, систолическое, диастолическое и среднее АД;
- данные НСГ: размеры боковых и III желудочков головного мозга;
- количество белка в СМЖ;
- лабораторные показатели: сатурация кислорода, парциальное напряжение кислорода и углекислого газа, количество активных и стандартных бикарбонатов, водородный показатель;
- концентрация ИЛ-4, ИЛ-8, гамма-ИФ, нейроспецифической еналазы в сыворотке крови, основного белка миелина в СМЖ;
- концентрация сахара, калия, мочевины, непрямого билирубина, АСТ в сыворотке крови.

Для выработки критериев прогноза ПВЛ использовалась вероятностная модель диагностики, основанная на теореме Байеса. Так как вид распределения диагностических параметров неизвестен, значения показателей были разбиты оптимальным образом на два диапазона и вычислены условные вероятности в диапазонах для каждого из двух возможных состояний пациента.

Для получения наиболее простого вида решающего правила и малого объема выборки использовалось предположение о независимости признаков. Для каждого признака вычислялись диагностические коэффициенты (ДК), и

диагностика проводилась методом последовательного анализа Вальда. Все исследуемые признаки ранжировались по убыванию информативности, которая вычисляется по информационной мере Кульбака (табл. 6.1). Для дифференциальной диагностики ПВЛ и ПВИ использовались 25 наиболее информативных признаков.

Таблица 6.1. Информативность признаков и диагностические коэффициенты

Ранг	Информативность	Признак	Значение=да ДК	Значение=нет ДК
1	2,24	Безводный период более 10 часов	0,48	-0,44
2	1,92	НСО-3 более 24 ммоль/л	0,31	-0,57
3	1,72	IgA более 0,1 г/л	0,88	-0,18
4	1,24	ВЕ менее -2	0,26	-0,43
5	1,22	ИВЛ продленная более 10 суток	0,57	-0,20
6	0,99	PCO-2 более 45 мм рт. ст.	0,26	-0,35
7	0,96	Концентрация К больше 5,5 ммоль/л	0,57	-0,15
8	0,85	ИП респираторной системы более 2,5 баллов	0,60	-0,13
9	0,80	Моноциты (ОАК) более 20%	0,62	-0,12
10	0,80	ОБМ более 12 нг/мл	0,70	-0,10
11	0,73	Sat менее 75%	0,36	-0,18
12	0,60	PO-2 менее 50 мм рт. ст.	0,16	-0,33
13	0,49	IgM более 0,4 г/л	0,41	-0,11
14	0,44	Масса тела менее 1770 г	0,41	-0,09
15	0,36	АД диаст. менее 35 мм рт. ст.	0,15	-0,20
16	0,33	Апгар на 1 минуте меньше 5баллов	-0,21	0,14
17	0,31	НСЕ более 20 мкг/л	0,23	-0,12

18	0,30	Апгар на 5 минуте меньше 6 баллов	-0,26	0,10
19	0,28	ЗРБЖ больше 13 мм	0,40	-0,06
20	0,25	SBC более 26 ммоль/л	0,36	-0,06
21	0,20	Мочевина (0–5 суток) больше 12 ммоль/л	0,33	-0,05
22	0,20	ИП системы экскреции более 1,8 бал- ла	0,28	-0,06
23	0,17	Инфекционные заболевания матери во время беременности	0,13	-0,12
24	0,16	ИЛ-8 больше 100 пг/мл	0,34	-0,04
25	0,12	ИП нервной системы более 2,6 баллов	0,25	-0,04

Диагностика производится на основе суммы ДК и решение принимается при достижении суммой верхнего порога (ВП) для ПВЛ или нижнего порога (НП) для ВЖК. Значения ВП и НП определяются уровнем допустимой вероятности диагностических ошибок. 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%). Способ определения ВП и НП см.: Е. В. Гублер, А. А. Генкин (1979). Полученные значения порогов: ВП=0,68 и НП=-1,20.

Априорная вероятность появления ПВЛ для данной популяции равна 31,8%, а ПВИ — 68,2%. Отношения априорных вероятностей для ПВЛ и ПВИ учитывается 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 превышала ВП, то принимается решение об отнесении пациента к группе ПВЛ.

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

4. Если сумма ДК оставалась 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.

В дальнейшем были отобраны восемь максимально информативных признаков, позволяющих с высокой точностью и информативностью (табл. 6.2) в первые десять дней жизни разделить детей по исходу патоморфологических изменений в ПВО (ПВЛ-ПВИ).

Таблица 6.2. Модель прогнозирования формирования ПВЛ

Признак	Значение	ДК
Длительность безводного периода	>10 час	0,48
	≤10 час	-0,44
Концентрация иммуноглобулина А в 0–10 суток жизни	>0,1 г/л	0,88
	≤0,1 г/л	-0,18
Длительность искусственной вентиляции легких	>10 суток	0,57
	≤10 суток	-0,20
Концентрация калия в 0–5 суток жизни	>5,5 ммоль/л	0,57
	≤5,5 ммоль/л	-0,15

Относительное количество моноцитов в 0–5 суток жизни	>20%	0,62
	≤20%	-0,12
Усредненный показатель сатурации кислорода в 0–3 суток жизни	≤75%	0,36
	>75%	-0,18
Концентрация иммуноглобулина М в 0–10 суток жизни	>0,4 г/л	0,41
	≤0,4 г/л	-0,11
Масса тела при рождении	≤1770	0,41
	>1770	-0,11
Поправка		-0,33

6.2. Клинические примеры, демонстрирующие технологию математического определения вероятности формирования ПВЛ

Приведем клинические примеры, описывающие технологию математического определения исхода гипоксически-ишемического поражения ЦНС (ПВИ-ПВЛ).

Пример 1. Т, мальчик, история болезни № 7910.

Ребенок от IV беременности, I родов. Роды в сроке 30 недель беременности, естественные, в головном предлежании, с длительным безводным периодом (68 часов). С рождения находился на ИВЛ, длительность ИВЛ составила двое суток.

Используя выявленные наиболее информативные признаки, были составлены следующие равенства:

$$-0,33 \text{ (поправка)} + 0,48 \text{ (безводный период 68 ч. > 10 ч.)} = 0,15$$

$$0,15 + 0,88 \text{ (IgA 0,2 г/л > 0,1 г/л)} = 1,03$$

Используя выявленные наиболее информативные признаки, были составлены следующие равенства:

$$-0,33 \text{ (поправка)} + 0,48 \text{ (безводный период 68 ч. > 10 ч.)} = 0,15$$

$$0,15 + 0,88 \text{ (IgA 0,2 г/л > 0,1 г/л)} = 1,03$$

ВП равен 0,68, следовательно, уже при определении суммы ДК двух информативных признаков получено значение, превышающее ВП.

Заключение: высокая вероятность ПВЛ, что подтвердилось на НСГ на 39 сутки жизни.

Пример 2. А, девочка, история болезни № 7765.

Ребенок от I беременности, I родов. Роды в сроке 31 недели беременности, оперативные, плановые. С рождения находилась на ИВЛ, длительность ИВЛ составила пять суток.

Используя выявленные наиболее информативные признаки, были составлены следующие равенства:

$$-0,33 \text{ (поправка)} - 0,44 \text{ (безводный период 0 ч. < 10 ч.)} = -0,77$$

$$-0,77 - 0,18 \text{ (IgA 0 г/л < 0,1 г/л)} = -0,95$$

$$-0,95 - 0,20 \text{ (длительность ИВЛ < 10 суток)} = -1,15$$

$$-1,15 - 0,15 \text{ (концентрация калия 4,9 ммоль/л < 5,5 ммоль/л)} = -1,3$$

НП равен -1,2, следовательно, уже при определении суммы ДК четырех информативных признаков получено значение меньше, чем НП.

Заключение: нет данных, указывающих на ПВЛ, что подтверждается данными НСГ, свидетельствующими о сохранении ПВИ в течение шести недель жизни без формирования ПВЛ.

Пример 3. Р, мальчик, история болезни № 4510.

Ребенок от I беременности, I родов. Роды в сроке 28 недели беременности, естественные, в головном предлежании, с безводным периодом (8 ч). С рождения находился на ИВЛ, длительность ИВЛ составила восемь суток.

Используя выявленные наиболее информативные признаки, были составлены следующие равенства:

$$-0,33 \text{ (поправка)} - 0,44 \text{ (безводный период } 8 \text{ ч. } < 10 \text{ ч.)} = -0,77$$

$$-0,77 + 0 \text{ (концентрация IgA не определяли)} = -0,77$$

$$-0,77 - 0,20 \text{ (длительность ИВЛ } < 10 \text{ суток)} = -0,97$$

$$-0,97 + 0,57 \text{ (концентрация калия } 5,9 \text{ ммоль/л } > 5,5 \text{ ммоль/л)} = -0,40$$

$$-0,40 + 0,62 \text{ (относительное количество моноцитов } 21\% > 20\%) = 0,22$$

$$0,22 + 0,36 \text{ (усредненная сатурация кислорода } 72\% < 75\%) = 0,58$$

$$0,58 + 0 \text{ (концентрацию IgM не определяли)} = 0,58$$

$$0,58 + 0,41 \text{ (масса тела } 1100 \text{ г } < 1770 \text{ г)} = 0,99$$

ВП равен 0,68, следовательно, при определении суммы ДК всех информативных признаков получено значение, превышающее ВП (с пропуском двух признаков, которые не были определены у ребенка).

Заключение: высокая вероятность ПВЛ, что подтвердилось на НСГ на 34 сутки жизни.

Пример 4. С, мальчик, история болезни № 1110.

Ребенок от I беременности, I родов. Роды в сроке 27 недели беременности, естественные, в головном предлежании, с безводным периодом (12 ч). С рождения находился на ИВЛ, длительность ИВЛ составила пять суток.

Используя выявленные наиболее информативные признаки, были составлены следующие равенства:

$$-0,33 \text{ (поправка)} + 0,44 \text{ (безводный период } 12 \text{ ч. } > 10 \text{ ч.)} = 0,15$$

$$0,15 - 0,18 \text{ (концентрация IgA } 0 < 0,1) = -0,03$$

$$-0,03 - 0,20 \text{ (длительность ИВЛ } < 10 \text{ суток)} = -0,23$$

$$-0,23 - 0,15 \text{ (концентрация калия } 5,0 \text{ ммоль/л } < 5,5 \text{ ммоль/л)} = -0,38$$

$$-0,38 - 0,12 \text{ (относительное количество моноцитов } 7\% < 20\%) = -0,5$$

$$-0,5 + 0,36 \text{ (усредненная сатурация кислорода } 69\% < 75\%) = -0,14$$

$$-0,14 + 0,41 \text{ (концентрация IgM } 0,67 > 0,4) = 0,27$$

$0,27 + 0,41$ (масса тела $980 \text{ г} < 1770 \text{ г}$) = $0,68$

ВП равен $0,68$, следовательно, при определении суммы ДК всех информативных признаков получено значение, равное ВП.

Заключение: высокая вероятность ПВЛ, которая подтвердилось данными НСГ на 39 сутки жизни.

6.3. Неонатальные факторы риска формирования инвалидности по спастическим формам ДЦП

Учитывая, что лидирующее место в структуре инвалидности недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности, принадлежит ДЦП, было проведено изучение факторов риска формирования инвалидности по спастическим формам ДЦП.

Для решения задачи были выделены две группы:

группа А — дети, с формированием спастических форм ДЦП ($n=16$);

группа В — дети с психомоторным развитием, соответствующим ПКВ в возрасте 18–24 месяцев жизни ($n=36$).

Критерии отбора детей в группу В:

- отсутствие ЗПМР (выраженной или темповой);
- отсутствие значимой патологии глаз (слепоты или слабовидения), так как дети с сенсорными нарушениями имеют особенности статико-моторного и/или психомоторного развития;
- выжившие дети;
- регулярно наблюдавшиеся дети.

Сопоставление течения антенатального и интранатального периода у детей обеих групп не выявило значимых отличий при анализе большинства исследуемых факторов (16 факторов). Однако матери детей группы А имели более длительный безводный промежуток в родах, чем матери новорожденных группы В: $Me (P25\%-P75\%)=60$ (25–90) часов против $Me (P25\%-P75\%)=14$ (13–78) часов соответственно ($p<0,05$).

Характеризуя зависимость формирования инвалидности по ДЦП от массы тела при рождении, отмечено, что дети группы А имели меньшую массу тела при рождении, чем новорожденные группы В: Me (P25%–P75%)=1260 (1180–1450) г против Me (P25%–P75%)=1450 (1300–1780) г соответственно ($p<0,05$). Следовательно, вероятность инвалидности по ДЦП обратно пропорциональна массе тела при рождении, что совпадает с мнением многих авторов.

Проведенный анализ индекса неонатального клинического риска у детей-инвалидов и не инвалидов по ДЦП (табл. 6.3) показал большую частоту V степени NMI в группе детей-инвалидов (62,5% против 19,4% детей, $p<0,05$).

Таблица 6.3. Индекс неонатального клинического риска (NMI) у детей-инвалидов и не инвалидов по ДЦП

Степень NMI	Группа А (n=16)		Группа В (n=36)	
	Абс.	%	Абс.	%
I	–	—	—	-
II	1	6,3	5	13,9
III	3	18,8	20	55,5*
IV	2	12,5	4	11,1
V	10	62,5*	7	19,4

* $p<0,05$.

У всех детей группы А и В, за исключением одного ребенка-инвалида (длительность ИВЛ 54 дня) указанная степень определялась тяжелыми структурными повреждениями головного мозга. Сравнимое количество детей обеих исследуемых групп имели IV степень NMI, однако факторы, по которым ее определяли, были разные: у детей-инвалидов ведущими признаками были апное, потребовавшие проведения реанимационных мероприятий, а у детей группы В степень NMI была определена на основании длительности ИВЛ. Закономерно, что детей с III степенью NMI было значимо больше среди младенцев группы В (55,5% против 18,8%, $p<0,05$) и степень индекса определялась длительностью

ИВЛ, наличием апное и неонатальных судорог (у новорожденных обеих групп). Однако один ребенок стал инвалидом по ДЦП, имея II степень NMI (минимальную среди всех 133 детей, включенных в исследование). Следовательно, факторами, определяющими прогноз психомоторного развития, являются прежде всего, структурные повреждения ЦНС, апное, судороги и тяжелое состояние, потребовавшее проведения длительной ИВЛ.

При анализе особенностей неонатального неврологического статуса детей исследуемых групп значимых отличий выявлено не было, за исключением большей частоты встречаемости в раннем неонатальном периоде среди детей-инвалидов, по сравнению с недоношенными новорожденными группы В, судорожного синдрома: 33,4% против 20,5% соответственно ($p=0,077$), что подтверждается исследованиями N. N. Finer et al. (1991), С. М. Robertson et al. (1995) и ряда других авторов. Длительность применения противосудорожной терапии у детей группы А также была больше, чем у новорожденных с благоприятным исходом. Так, длительность применения диазепама для купирования судорог была больше у новорожденных группы А по сравнению с группой В: Me (P25%–P75%)= 2 (1–4) суток и Me (P25%–P75%)=1 (0–1,5) суток жизни соответственно ($p<0,05$).

Оценивая влияние применения ноотропных препаратов в неонатальный период на формирование инвалидности по ДЦП, выявлено, что пирацетам (парентерально) вводился 26,7 и 32,1% детей группы А и В соответственно ($p=0,68$), а перорально назначался 37,5 и 26,7% детей группы А и В соответственно ($p=0,43$). Длительность курса также не имела значимых отличий: Me (P25%–P75%)=13 (1–19) суток и Me (P25%–P75%)=18 (1–25) суток соответственно (рис. 40).

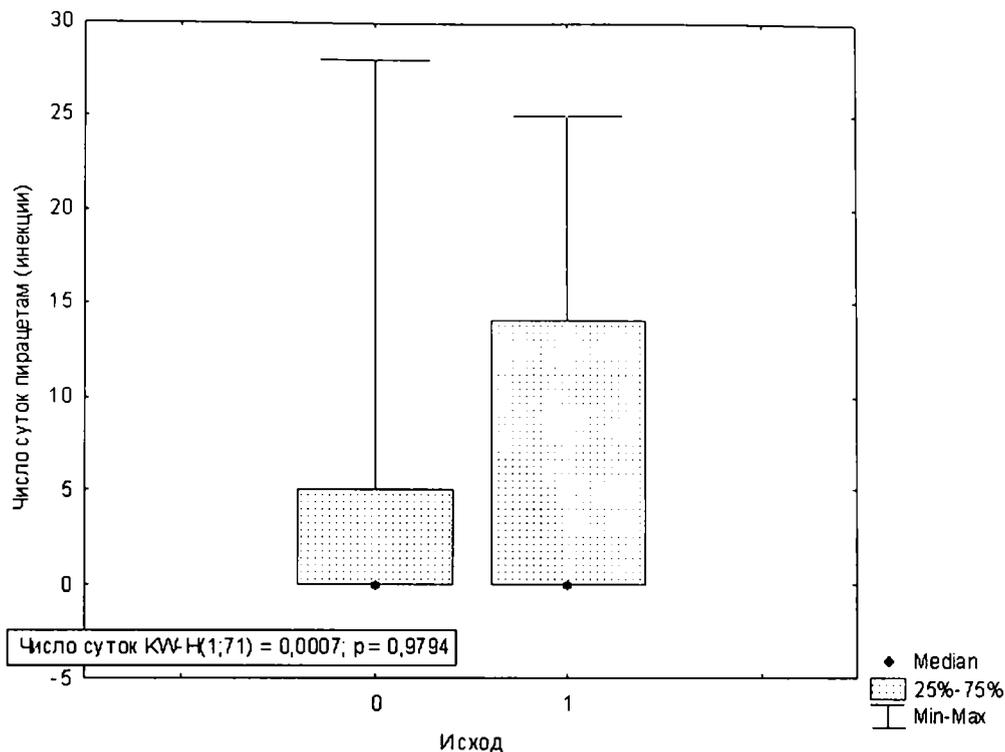


Рис. 40. Длительность применения пирецетама (парентерально) в 2–8 недель жизни у детей-инвалидов (1) и не инвалидов (0) по спастическим формам ДЦП

Другие дети получали инъекции церебролизина — 13,3 и 5,4% детей группы А и В соответственно ($p=0,2$) — сопоставимой длительностью 5–20 дней. Часть детей принимала пантогам перорально: 33,3 и 16,1% детей группы А и В соответственно ($p=0,12$) длительностью от 5 до 33 дней ($p=0,3$). Обобщая полученные данные, можно отметить отсутствие значения применения и длительности курсов пирецетама (парентеральной и пероральной формы), церебролизина и пантогама в 2–8 недели жизни на формирование инвалидности по спастическим формам ДЦП.

При анализе применения разных видов кислородотерапии в лечении дыхательной недостаточности недоношенных детей отмечено отсутствие значимого влияния большинства анализируемых параметров (таких как применение продленной ИВЛ, длительность терапии с помощью NSPAP, кислородной палатки и воронки) на формирование последующей инвалидности по ДЦП. Одна-

ко длительность продленной ИВЛ влияла на прогноз: так, вероятность того, что ребенок станет инвалидом, составляет 50% при условии длительности ИВЛ, равной 10 суткам, а при длительности ИВЛ в 20 и более суток вероятность возрастает до 90%.

Учитывая высокие достоверные отличия в концентрации белка в СМЖ у детей с разными патоморфологическими субстратами поражения ЦНС, была проанализирована информативность указанного показателя для новорожденных недоношенных исследуемых групп.

При условии концентрации белка в СМЖ в количестве 2,8 г/л в первые две недели жизни, вероятность неблагоприятного прогноза составляла 50%, при дальнейшем повышении анализируемого показателя до 4 г/л вероятность увеличивалась до 90%.

Также высокоинформативными признаками оказались и размеры боковых желудочков головного мозга. Вероятность того, что ребенок станет инвалидом, составляет 50% при размере ЗРБЖ в 17 мм и размере ПРБЖВ 9 мм в первые две недели жизни; при увеличении размеров рогов боковых желудочков до или свыше 20 и 13 мм соответственно вероятность повышается до 90%.

Параметры, характеризующие состояние гемодинамики недоношенных детей в ранний неонатальный период, равно как и темп диуреза оказались малоинформативны для прогноза последующей инвалидизации по ДЦП.

Таблица 6.4. Неонатальные факторы, значимые и незначимые для прогноза формирования спастических форм ДЦП

Значимые факторы для прогноза формирования спастических форм ДЦП	Незначимые факторы для прогноза формирования спастических форм ДЦП
Масса тела при рождении	РН крови на 0–7 сутки жизни
Безводный период свыше 60 часов	АД на 0–7 сутки жизни
V степень NMI	Темп диуреза в 0–7 суток жизни

Судорожный синдром в раннем неонатальном периоде	Применение ИВЛ, применение и длительность NSPAP, кислородной палатки.
Гиперкапния в раннем неонатальном периоде	Применение, длительность, способ введения пираретама, пантогама, церебролизина в 2–8 недель жизни
Длительность продленной ИВЛ свыше 20 суток	
Размеры ЗРБЖсвыше 20 мм в 0–14 сутки жизни	
Количество белка в СМЖ свыше 4 г/л	

6.4. Значение комплекса анамнестических и лабораторно-инструментальных данных неонатального периода для прогнозирования формирования спастических форм детского церебрального паралича

Для решения задачи использовались как постоянные, так и динамические критерии.

К постоянным, то есть неизменяемым по времени, критериям относились:

- инфекционный анамнез матери;
- длительность безводного периода;
- гестационный возраст новорожденного;
- масса тела и длина тела при рождении;
- вид родоразрешения;
- оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте.

К динамическим (которые изменились за время течения болезни) критериям относились:

- интегральные показатели сердечно-сосудистой, респираторной, желудочно-кишечной, экскреторной и нервной системы;

- уровень АД, ЧСС, темп диуреза;
- лабораторные показатели: концентрация белка, глюкозы, билирубина, мочевины, значения ALT и AST, показатели КОС, концентрация белка в СМЖ;
- размеры желудочков головного мозга по данным НСГ и время появления псевдокист в ПВО;
- концентрация НСЕ, ИЛ-4, ИЛ-8 и гамма-ИФ в сыворотке крови, концентрация ОБМ в СМЖ;
- применение и длительность разных видов кислородотерапии;
- длительность частичного парентерального питания, длительность полного парентерального питания, количество возвратов к ППП.

Для построения диагностической модели использовали вероятностную модель диагностики, основанную на теореме Байеса, аналогично построению модели ПВЛ (см. главу 6, § 1). Учитывая, что ряд исследуемых признаков имел низкие диагностические баллы, из построенной математической модели эти признаки были удалены (табл. 6.5). Таким образом, из первоначально выделенных 17 признаков в построении прогностической модели, были отобраны восемь наиболее информативных (занимают первые ранговые места в таблице). Поправка равна -0,34.

Таблица 6.5. Модель прогнозирования спастических форм ДЦП

Ранг	Информативность	Признак	Значение=да ДК	Значение=нет ДК
1	1,92	Гестационный возраст не более 30 недель	0,22	-0,84
2	1,90	Размеры ЗРБЖ не менее 13 мм в 0–14 суток	0,51	-0,35
3	1,73	Безводный период больше 60 часов	0,72	-0,22
4	1,67	Продленная ИВЛ более 10 суток	0,63	-0,25
5	1,62	ВЖК 3–4 степени	0,71	-0,21

6	1,27	Длит частично парентерального питания не менее 18 суток	0,34	-0,34
7	1,26	ПВЛ	0,58	-0,20
8	1,26	Отек мозга	0,58	-0,20
9	0,93	Мочевина более 6 ммоль/л в 0–7 суток	0,33	-0,25
10	0,51	ИП РС не менее 2,7 в 0–7 суток	0,35	-0,13
11	0,46	Белок (ликвор) не менее 1,0 г/л в 3–14 суток	0,26	-0,16
12	0,34	Апгар на 5 минуте < 5 баллов	0,37	-0,08
13	0,32	Роддом в Екатеринбурге	0,23	-0,12
14	0,28	Апгар на 1 минуте < 3 баллов	0,34	-0,07
15	0,19	Глюкозурия в 3–14 суток	-0,22	0,07
16	0,12	ИП ПС не менее 2,7	0,13	-0,09
17	0,10	Инфекционные заболевания матери во время беременности	0,09	-0,09

Результат проведенного исследования состоит в раннем (в возрасте трех недель жизни), объективном и комплексном прогнозировании формирования ДЦП.

Чувствительность метода прогноза — 95%, специфичность метода — 80%.

6.5. Клинические примеры, демонстрирующие технологию математического определения вероятности формирования спастических форм ДЦП

Приведем клинические примеры, описывающие технологию математического определения вероятности формирования спастических форм ДЦП (ДЦП — не ДЦП).

Пример 1. З, девочка, история болезни № 9181.

Ребенок от III беременности, I родов. Роды в сроке 26 недели беременности, естественные, быстрые (безводный период — шесть часов). Родилась недоношенная девочка с массой тела 1200 г, оценка по Апгар — 2/5 баллов. С рождения находилась на ИВЛ, длительность ИВЛ составила 11 суток.

Используя выявленные наиболее информативные признаки, были составлены следующие равенства:

$$-0,34 \text{ (поправка)} + 0,22 \text{ (срок гестации } < 30 \text{ недель)} = -0,12$$

$$0,12 + 0,63 \text{ (ЗРБЖ } 17 \text{ мм } > 14 \text{ мм)} = 0,51$$

$$0,51 - 0,22 \text{ (длительность безводного периода } 6 \text{ ч. } < 60 \text{ ч.)} = 0,29$$

$$0,29 + 0,63 \text{ (длительность ИВЛ } > 10 \text{ суток)} = 0,92$$

ВП равен 0,68, следовательно, уже при определении суммы ДК четырех информативных признаков получено значение, превышающее ВП.

Заключение: есть высокая вероятность ДЦП.

В возрасте 11 месяцев жизни был выставлен диагноз ДЦП.

Пример 2. Б, девочка, история болезни № 3503.

Ребенок от I беременности, I родов. Роды в сроке 28 недели беременности, оперативные. Родилась недоношенная девочка с массой тела 1090 г, оценка по Апгар — 6/7 баллов. С рождения находилась на ИВЛ, длительность ИВЛ составила девять суток.

Используя выявленные наиболее информативные признаки, были составлены следующие равенства:

$$-0,34 \text{ (поправка)} + 0,22 \text{ (срок гестации } < 30 \text{ недель)} = -0,12$$

$$-0,12 - 0,35 \text{ (ЗРБЖ } 7 \text{ мм } < 14 \text{ мм)} = -0,47$$

$$-0,47 - 0,22 \text{ (длительность безводного периода } 0 \text{ ч. } < 60 \text{ ч.)} = -0,69$$

$$-0,69 - 0,25 \text{ (длительность ИВЛ } < 10 \text{ суток)} = -0,94$$

$$-0,94 - 0,21 \text{ (нет ВЖК } 3\text{--}4 \text{ ст.)} = -1,15$$

$-1,15 - 0,34$ (длительность частичного парентерального питания составила 16 суток < 18 суток) = $-1,49$

НП равен $< -1,20$, следовательно, при определении суммы ДК информативных признаков получено значение, меньшее НП.

Заключение: нет высокой вероятности ДЦП.

В возрасте 15 месяцев жизни, на очередном приеме у невролога, ребенку был выставлен диагноз РЦОН, миотонический синдром.

Пример 3. П, мальчик, история болезни № 10234.

Ребенок от II беременности, I родов. Роды в сроке 31 неделя беременности, естественные. Родился недоношенный мальчик с массой тела 1460 г, оценка по шкале Апгар — 1/3 баллов. С рождения находился на ИВЛ, длительность ИВЛ составила девять суток.

Используя выявленные наиболее информативные признаки, были составлены следующие равенства:

$-0,34$ (поправка) - $0,84$ (срок гестации < 30 недель) = $-1,18$

$-1,18 + 0,63$ (ЗРБЖ 15 мм > 14 мм) = $-0,55$

$-0,55 - 0,22$ (длительность безводного периода 10 ч. < 60 ч.) = $-0,77$

$-0,77 - 0,25$ (длительность ИВЛ < 10 суток) = $-1,02$

$-1,02 + 0,71$ (есть ПИВК 3–4 ст.) = $-0,31$

$-0,31 + 0,34$ (длительность частичного парентерального питания составила 28 суток > 18 суток) = $0,03$

$0,03 + 0,58$ (есть ПВЛ) = $0,61$

$0,61 + 0,58$ (так как есть отек мозга) = $1,19$

ВП равен $0,68$, следовательно, при определении суммы ДК всех информативных признаков получено значение, превышающее ВП.

Заключение: есть высокая вероятность ДЦП.

В возрасте 12 месяцев жизни ребенку был выставлен диагноз ДЦП.

6.6. Прогнозирование вероятности формирования окклюзионной гидроцефалии у детей с развитием массивных ВЖК

Учитывая, что степень дилатации желудочковой системы головного мозга прямо пропорционально зависит от количества белка в СМЖ, была поставлена задача проверки возможности прогнозирования формирования окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии у недоношенных детей в зависимости от количества белка в СМЖ.

Для реализации поставленной задачи больные были разделены на две группы:

- 1) дети, перенесшие ВЖК III–IV степени без формирования окклюзионной гидроцефалии (n=10);
- 2) дети, перенесшие ВЖК III–IV степени с формированием окклюзионной гидроцефалии (n=7).

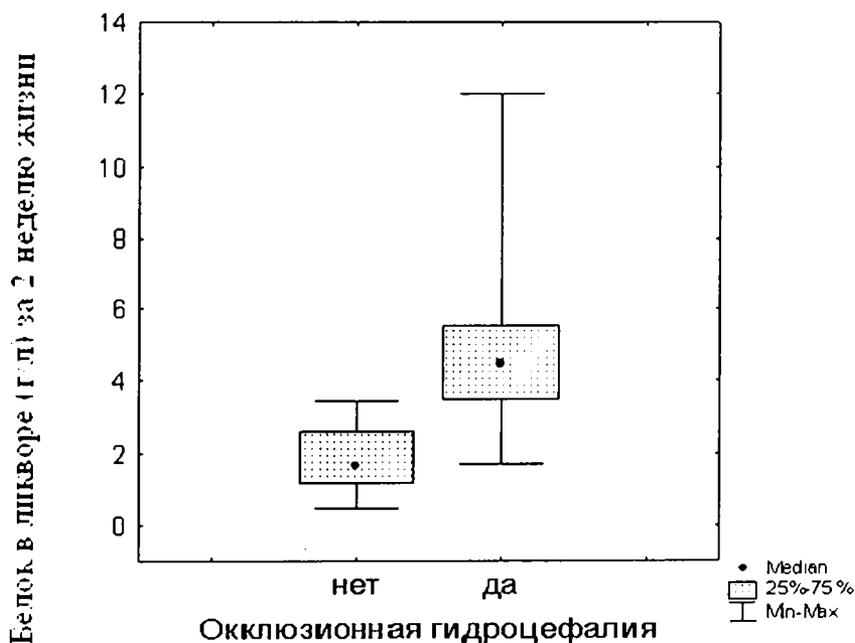


Рис. 41. Квартильный анализ содержания белка в ликворе для детей с ВЖК III–IV степени в зависимости от появления или отсутствия окклюзионной гидроцефалии

Квартильный анализ полученных данных показал (рис. 41), что количество белка в СМЖ у детей с окклюзионной постгеморрагической гидроцефалией значительно выше, чем в сравниваемой группе, и эти различия статистически значимы ($p=0.000$ по непараметрическому критерию Краскала—Уоллеса), поэтому этот показатель можно использовать для прогноза развития окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии в группе больных с ВЖК III–IV степени.

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 и 7,1%). При пороговом значении содержания белка в СМЖ не менее 3,5 г/л, вероятность окклюзионной гидроцефалии равна 100%.

Исследование белка в СМЖ проводят на 7–14 жизни, так как на первой неделе у детей с ВЖК III–IV степени, во-первых, тяжелое, часто нестабильное состояние, при котором люмбальная пункция противопоказана, и во-вторых, количество эритроцитов в СМЖ настолько большое, что часто делает подсчет белка невозможным.

Следовательно, при равном или превышающем 3,5 г/л количестве белка в СМЖ в 7–14 суток жизни можно прогнозировать формирование окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии и через один-два дня провести нейросонографию и компьютерную томографию головного мозга для подтверждения диагноза.

Приведем клинические примеры прогнозирования вероятности формирования окклюзионной гидроцефалии.

Пример 1. Т, мальчик, история болезни № 7995.

Ребенок от IV беременности, I родов. Родился недоношенный мальчик с массой тела 1350 г, оценка по Апгар — 4/6/6 баллов. Ребенку, по данным НСГ, на третьи сутки жизни был выставлен диагноз: ПИВК III степени. На 10 сутки

жизни, согласно предлагаемому способу, количество белка в СМЖ составило 5 г/л, что соответствует заявленному параметру. На 13 сутки жизни, по данным НСГ, был выставлен диагноз окклюзионной гидроцефалии, подтвержденный на КТ головного мозга (15 сутки жизни); на 18 сутки жизни проведена операция вентрикулосубгалиального шунтирования.

Заключение: есть данные, свидетельствующие об окклюзионной гидроцефалии, что подтверждается данными НСГ и КТ головного мозга.

Пример 2. П, мальчик, мальчик, история болезни № 10234.

Ребенок от I беременности, I родов. Роды в сроке 28 недель беременности, естественные, в тазовом предлежании. Родился недоношенный мальчик с массой тела 1020 г, оценка по Апгар — 4/7 баллов. Ребенку, по данным НСГ, на пятые сутки жизни был выставлен диагноз: ПИВК III степени. На 12 сутки жизни, согласно предлагаемому способу, количество белка в СМЖ составило 7,5 г/л, что соответствует заявленному параметру. На 15 сутки жизни, по данным НСГ, был выставлен диагноз окклюзионной гидроцефалии, подтвержденный на КТ головного мозга (18 сутки жизни); на 20 сутки жизни проведена операция вентрикулосубгалиального шунтирования.

Заключение: есть данные, свидетельствующие об окклюзионной гидроцефалии, что подтверждается данными НСГ и КТ головного мозга.

Пример 3. К, девочка, история болезни № 8223.

Ребенок от I беременности, I родов. Роды в сроке 29 недель беременности, оперативные. Родилась недоношенная девочка с массой тела 950 г, оценка по Апгар — 2/4/6 баллов. Ребенку, по данным НСГ, на третьи сутки жизни был выставлен диагноз: ПИВК III–V степени. На 11 сутки жизни, согласно предлагаемому способу, количество белка в СМЖ составило 2,5 г/л, что ниже заявленного параметра. На 14 сутки жизни, при повторной НСГ, был выставлен диагноз прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии без окклюзии. На 28 сутки жизни прогрессирование гидроцефалии приостановилось, к 39 суткам

жизни, по данным НСГ, сформировалась умеренная внутренняя вентрикуломегалия.

Заключение: нет данных, свидетельствующих об окклюзионной гидроцефалии, что подтверждается данными динамической нейросонографии.

6.7. Факторы риска развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных

В зависимости от заболевания РН и прогрессирования болезни до необратимых стадий, из 99 исследуемых детей было выделено три группы:

группа 1 — дети, не заболевшие РН ($n=32$);

группа 2 — дети, имевшие 1 или 2 степень болезни, с последующим регрессом заболевания ($n=55$);

группа 3 — дети, у которых РН прогрессировала до необратимых 4 и 5 степеней, с исходом в слепоту или слабовидение ($n=12$).

Анализ течения беременности и родов не выявил значимых отличий в сравниваемых группах (22 характеристики).

Масса тела при рождении была меньше у детей группы 1 и 3, по сравнению с детьми группы 2 (соответственно, $Me (P25\%-P75\%)=1280 (1150-1400)$ г и $Me (P25\%-P75\%)=1200 (1100-1420)$ г против ($Me (P25\%-P75\%)=1420 (1250-1600)$ г, $p<0,05$). Следовательно, более злокачественное течение заболевания характерно для детей с меньшей массой тела при рождении, что подтверждает известные литературные сведения, однако не отмечено ожидаемой — обратной пропорциональной — зависимости между массой тела при рождении и заболеванием РН.

Все дети с развитием РН имели или генерализованные, или локализованные инфекционно-воспалительные заболевания. Все дети получали АБ-терапию, включающую ряд препаратов, но антибиотики резерва (карбопенемы) применялись значимо чаще для лечения детей, имевших отдаленные тяжелые проблемы со зрением (58,3% против 31,2%, 21,8% в группах 1 и 2, $p<0,05$).

Следовательно, можно предположить бóльшую тяжесть инфекционного процесса у детей группы 3.

Анализируя состояние системной гемодинамики, не отмечено значимых отличий при анализе уровня АД (как систолического, так и диастолического) ни в первые сутки, ни в последующие две недели жизни. Количество детей с нестабильными показателями гемодинамики, которым потребовалось проведение инотропной поддержки, не отличалось в исследуемых группах (12,6%, 9,4% и 16,3% соответственно в группах 1, 2 и 3).

Рассматривая кислотно-основное состояние детей исследуемых групп по периодам болезни, не было отмечено значимых отличий в уровне рН капиллярной крови и напряжении углекислого газа в крови. Однако напряжение кислорода в крови было меньше в первые трое суток жизни у новорожденных группы 3 по сравнению с группами 1 и 2 ($p < 0,001$). Логично, что и насыщение гемоглобина кислородом было значимо ниже у новорожденных группы 3 по сравнению с группами 1 и 2 ($p < 0,05$). Выявленные изменения свидетельствуют о важной роли гипоксемии (а не гипероксии, как считает ряд отечественных и зарубежных офтальмологов) в патогенезе РН (табл. 6.6). Одновременно отмечена значимо более высокая концентрация как актуальных, так и стандартных бикарбонатов в группе детей с необратимыми стадиями РН, что свидетельствует о значимости метаболического алкалоза, а не ацидоза в формировании РН (рис. 42).

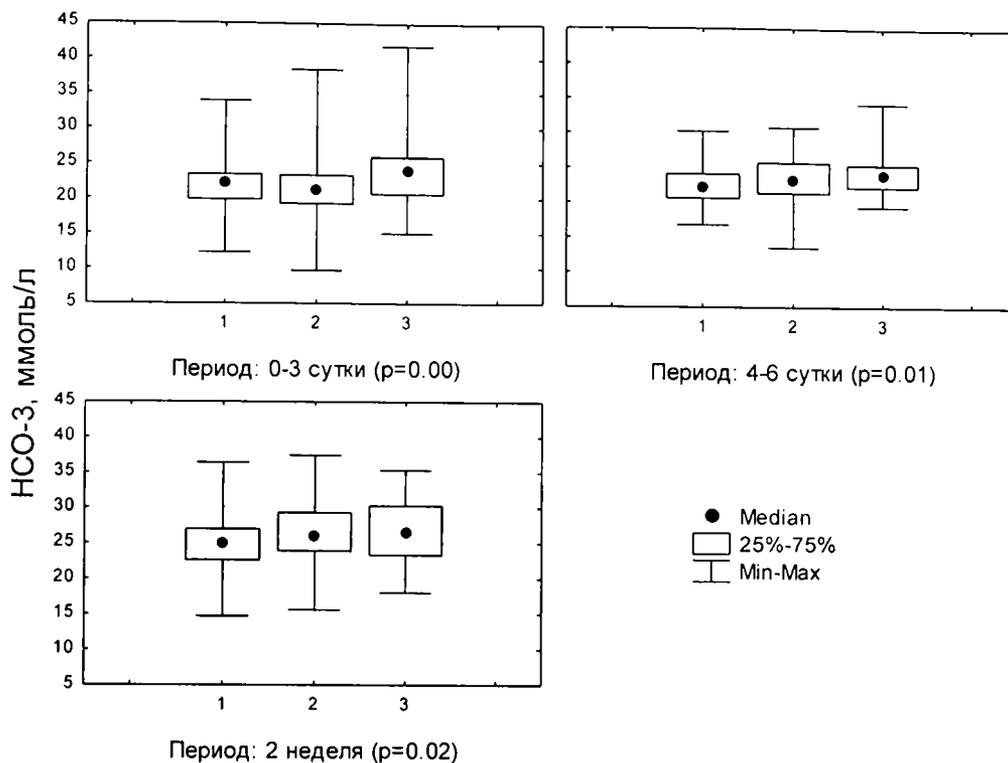


Рис. 42. Динамика концентрации анионов бикарбонатов у детей сравниваемых групп в первые две недели жизни, ммоль/л

Принимая во внимание сообщения ряда авторов о значении метаболических нарушений в генезе РН, были исследованы концентрации билирубина, мочевины, сахара, белка, ионов К и Na в сыворотке крови по периодам болезни.

Таблица 6.6. Неонатальные факторы, значимые для развития РН 4–5 степени

Показатели.	РН 4–5 степени (n=12)	РН 1–2 степени (n=36)	Уровень значимости
	Me (P25%–P75%)		
PO ₂ (кап. кровь) на 0–3 сутки жизни, мм рт. ст.	35 (30–42)	48 (35–55)	P=0,00
SaO ₂ (кап. кровь) на 0–3 сутки жизни, %	70 (58–82)	80 (72–88)	p<0,05
Концентрация HCO ₃ ⁻ (кап. кровь) на 0–14 сутки жизни, ммоль/л	24 (21–26)	21 (18–23)	P=0,00
Концентрация сахара на 0–3 сутки жизни, ммоль/л	11 (5–15)	6 (4–9)	p=0,1

Количество билирубина на 4–6 сутки жизни, мкмоль/л	150 (125–220)	140 (90–190)	p=0,09
Концентрация мочевины на 7–14 сутки жизни, ммоль/л	4 (2–9)	3 (2–4)	p<0,05

У больных группы 3 выявлена тенденция к гипергликемии и высокому количеству общего билирубина в 0–3 суток жизни ($p=0,1$).

В течение всего раннего неонатального периода у детей группы 3 сохранялась повышенная концентрация мочевины, как и в других группах. Однако у детей с более благоприятным исходом, происходило снижение концентрации мочевины на второй неделе жизни, в то время как у ослепших впоследствии младенцев концентрация мочевины снижалась, но в значимо меньшей степени ($p<0,05$).

Практически все дети находились на продленной ИВЛ (84,6, 93,3 и 91,6% соответственно в группах 1, 2 и 3). Длительность ИВЛ была одинакова у новорожденных групп 1 и 3 и значимо отличалась в большую сторону от детей группы 2: Me (P25%–P75%)=12 (5–21) дней и Me (P25%–P75%)=11 (4–18) дней против Me (P25%–P75%)=8(2–9) дней соответственно. Это позволило поставить под сомнение известный тезис о важном значении в развитии РН такого метода кислородотерапии, как продленная ИВЛ.

Применение и длительность в лечении детей других методов оксигенотерапии, таких как НСРАР и кислородная палатка, в сравниваемых группах также не отличались. Длительность нахождения ребенка в инкубаторе не оказала влияния на развитие и прогрессирование РН.

Не выявлено достоверных отличий при анализе применения и кратности введения таких лекарственных средств, как трансфузия эритроцитарной массы и введение препаратов сурфактанта.

Витамин Е, как антиоксидантный препарат, оказывающий профилактическое действие на развитие РН (по данным ряда авторов), назначали одинаковому количеству новорожденных (25, 36,4 и 33% соответственно в группах 1, 2 и 3) в дозе 20 мг/кг/массы тела через рот. Однако длительность витаминотера-

пии была значимо продолжительнее у детей группы 3 по сравнению с детьми группы 1 ($Me (P25\%–P75\%)=28 (22–38)$ дней против $Me (P25\%–P75\%)=16 (8–17)$ дней соответственно, $p<0,05$), что свидетельствует о неэффективности данного метода профилактики изучаемого заболевания у недоношенных детей, включенных в исследование.

Резюме

При проведении многофакторного анализа выделены и определены ранговые места восьми наиболее информативных признаков, позволяющих с чувствительностью 95% и специфичностью 80% прогнозировать формирование инвалидности по спастическим формам ДЦП на 21 сутки жизни.

Аналогичным математическим способом была построена модель прогнозирования формирования ПВЛ в возрасте 3–10 суток жизни, которая позволяет на основании определения восьми признаков, с чувствительностью 95% и специфичностью 80%, прогнозировать развитие дегенеративного процесса.

Методом квартильного анализа было установлено, что при количестве белка в СМЖ равном или большем, чем 3,5 г/л в возрасте 7–14 суток жизни, у ребенка с ВЖК III–IV степени вероятность формирования окклюзионной гидроцефалии составляет 100%.

Проведенное исследование по прогнозированию развития и прогрессирования РН не выявило значимых отличий по большинству анализируемых данных (49 характеристик), что свидетельствует, на наш взгляд, о необходимости поиска других, более специфичных путей изучения данной проблемы. Дети с прогрессированием РН до необратимых степеней переносят в раннем неонатальном периоде длительные эпизоды гипоксемии, метаболического алкалоза, имеют дисметаболические нарушения в виде гипергликемии, гипербилирубинемии, длительного сохранения высокой концентрации мочевины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние полвека в большинстве стран мира было достигнуто существенное снижение коэффициентов перинатальной и младенческой смертности, в первую очередь за счет повышения качества оказания медицинской помощи недоношенным детям. Благодаря применению ИВЛ, современных методов интенсивной терапии, удается сохранить жизнь новорожденным, родившимся преждевременно. Однако недоношенные дети формируют 50% долговременной неврологической патологии, у большинства могут развиваться хронические заболевания, такие как бронхолегочная дисплазия, повышенная восприимчивость к респираторным инфекциям, аллергические заболевания, детский церебральный паралич, задержка психомоторного развития, глухота и другие состояния [Г. Эгерс, 2000, М. Холебей, 1994, Е. П. Бомбардинова, 1998, Н. П. Шабалов, 2000].

Практически все недоношенные дети массой менее 2000 грамм при рождении 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» (Г. А. Рябов, 1994). Они нуждаются в респираторной поддержке, не могут самостоятельно питаться, удерживать температуру тела. Для последующего психомоторного и физического развития указанного контингента детей, несомненно, важно, когда ребенок восстановит утраченные функции и по какому пути пойдет процесс «созревания» всех физиологических систем и органов.

Выжившие после перенесенных критических состояний недоношенные дети наблюдаются в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений, и последующее качество жизни младенцев во многом зависит от тактики диспансерного наблюдения.

Основной целью работы явилось создание комплексной системы клинических, патогенетических и прогностических критериев, позволяющих оптими-

зировать подходы к оценке здоровья и динамическому наблюдению недоношенных детей, перенесших критические состояния периода новорожденности.

Для решения поставленных задач были проведено динамическое, проспективное исследование клинических лабораторно-инструментальных параметров 133 недоношенных детей, с массой тела при рождении менее 2000 грамм и сроком гестации менее 34 недели, перенесших критические состояния периода новорожденности и наблюдавшихся до 24 месяцев постнатального возраста.

Все дети находились на лечении в отделениях для новорожденных детей ОДКБ №1 г. Екатеринбурга в 2003–2004 годы. Новорожденные дети поступали в вышеуказанные отделения на 0–3 сутки жизни из родильных домов Свердловской области и г. Екатеринбурга.

В зависимости от структурных повреждений нервной системы, визуализированных по данным нейросонографии, компьютерной томографии головного мозга, все больные были разделены на четыре клинических группы:

1-я — дети, перенесшие ПВЛ (кистозная форма) — 30 человек;

2-я — дети, перенесшие ВЖК III–IV степени (по Levene) — 17 человек;

3-я — дети, перенесшие ПВИ, длительностью более 60 суток — 41 человек;

4-я — дети, перенесшие ПВИ, длительностью менее 60 суток — 45 человек.

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

Критерии исключения: отсутствие у детей показаний к кислородотерапии; сочетание ВЖК III–IV ст. 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: $Me (P25\%–P75\%)=29 (28–31)$ недель, что было меньше по сравнению с детьми 4-й 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 разной степени, постгипоксические кардиопатия, нефропатия, гипербилирубинемия недоношенных, функциональная недостаточность ЖКТ, кандидоз кожи и слизистых и другие — были однотипны и развивались у каждого ребенка не изолированно, а имели сочетания (в среднем 4,5 диагноза на одного ребенка).

Анализируя соматическую патологию, акушерско-гинекологический и интранатальный анамнез, необходимо подчеркнуть отсутствие здоровых женщин и физиологического течения беременности и родов в исследуемых группах. Большой процент наличия гестоза в форме преэклампсии средней и тяжелой степени (сочетающийся, как правило, с угрозой прерывания беременности), ХФПН), подчеркивает особый исходный фон в изучаемых группах младенцев, родившихся преждевременно.



Рис. 43. Значимые факторы формирования перивентрикулярной лейкомаляции

Анализируя время начала формирования ПВЛ, выявлено участие антенатальных факторов в процессуальных изменениях ПВО, при этом важное значение придавалось инфекционным заболеваниям матери во время беременности и отягощенности акушерско-гинекологического анамнеза (рис. 43). Развивающаяся гипоксия плода усугублялась в интранатальном периоде рождением детей в тазовом предлежании с преждевременно отошедшими околоплодными водами и длительным безводным периодом. Участие антенатальных факторов доказывало значимо более высокая концентрация IgA и IgE в сыворотке крови недоношенных детей после рождения, что связано, либо с их трансплацентарной передачей вследствие недостаточной барьерной функции плаценты (инфекционно-гипоксические причины), либо с повышением собственного синтеза указанных иммуноглобулинов. Действие этих факторов на фоне морфофункциональной незрелости всех органов и систем, особенно в условиях дефицита сурфактанта, приводило к рождению недоношенных детей в тяжелой асфиксии с нарушением функции внешнего дыхания. Развитие КРДС сопровождалось у ряда детей отеком легких, пневмотораксом, что, согласно многочисленным исследованиям, приводит к тканевой гипоксии. Развивалась артериальная гипотензия, преимущественно за счет низкого диастолического давления. Смешанный ацидоз, отмеченный у этих детей, был свидетельством активации перекисного окисления липидов и, вследствие низкой активности АОС, характерной для недоношенных детей, мог способствовать повреждению клеток органов и систем. В результате развития тканевой гипоксии происходило нарушение клеточного метаболизма, что подтверждалось низкой функциональной активностью фагоцитирующих нейтрофилов в тестах спонтанного фагоцитоза.

В дальнейшем, возможны две основные модели существования клетки с нарушенным метаболизмом. Благоприятный исход — восстановление функциональной активности клеток и регресс ПВИ. Неблагоприятный исход — развитие деструктивного процесса, подтвержденного усилением цитотоксической активности клеток, активацией Fas-индуцированного апоптоза. О деструкции

клеток свидетельствовало и повышение уровня АСТ и ОБМ (последнее происходило вследствие повышения проницаемости ГЭБ).

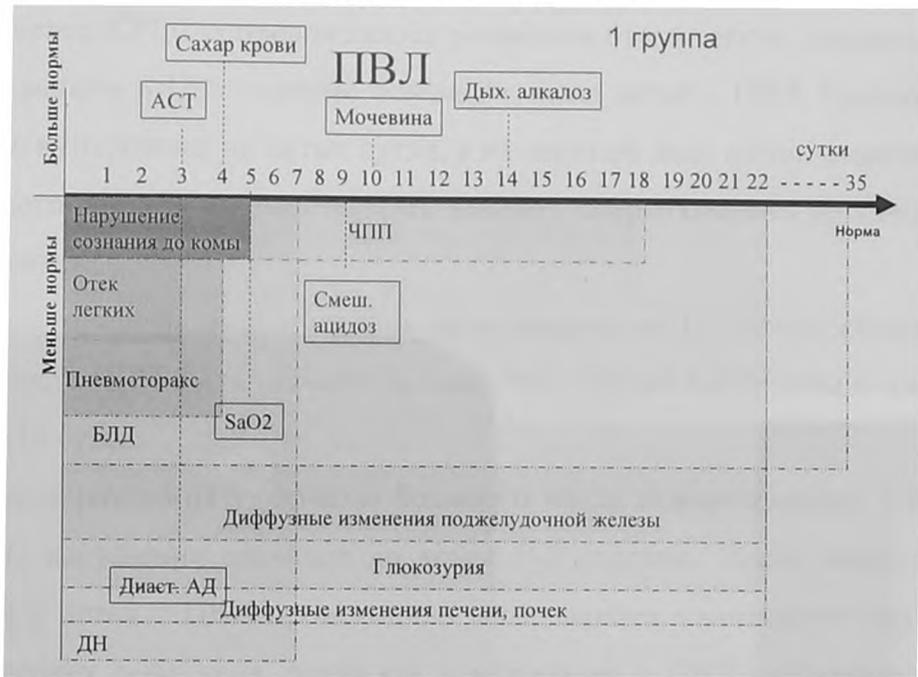


Рис. 44. Последовательность восстановления функциональной активности органов и систем у детей 1-й группы

При рождении все функциональные органы и системы недоношенных детей находились на стадии декомпенсации или субкомпенсации состояния (рис. 44).

Последовательность восстановления функциональной активности органов и систем зависела от структурных повреждений ЦНС и происходила у детей с формированием ПВЛ следующим образом. Наиболее рано, на третьи сутки жизни, отмечено восстановление функции ССС: нормализация АД, других показателей гемодинамики.

Темп диуреза соответствовал физиологической олигурии в первые трое суток жизни, однако концентрация мочевины была повышенной длительное время и нормализация произошла только на десятые сутки жизни. После восстановления функциональной активности системы экскреции, тем не менее, та-

кие показатели, как диффузные изменения почек и глюкозурия, сохранялись еще длительное время — до 2–3 недели жизни.

Течение КРДС сопровождалось развитием отека легких, пневмоторакса и формированием БЛД у значимо большего числа детей с ПВЛ. Проявления гипоксемии купированы на пятые сутки, а на девятый день жизни отмечена смена смешанного ацидоза на дыхательный алкалоз, сохранявшийся до конца второй недели жизни.

Начало энтерального питания происходило на 1–3 сутки жизни, однако длительность ЧПП была значимо больше, чем у детей 4-й группы и составила в среднем 18 суток.

После рождения у значимо большего числа новорожденных 1-й группы отмечены нарушения сознания до комы 1–2 степени. После восстановления сознания у детей с ПВИ происходило «созревание» мышечного тонуса и физиологических рефлексов, тогда как у младенцев с ПВЛ наблюдалось грубое отставание (на 4–7 недель ПКВ) формирования мышечного тонуса, а также частое и длительное (в течение более половины времени осмотра ребенка) появление на фоне мышечной гипотонии гипертонуса экстензоров нижних конечностей. Также для детей с ПВЛ характерна тенденция к более позднему появлению сосательного рефлекса, достоверно более медленное становление рефлексов опоры и автоматической походки и частое выявление спонтанного АШТР во время осмотра. Одновременно, по данным НСГ, происходило увеличение размеров передних и задних рогов боковых желудочков уже на 4–6 сутки жизни (с последующим прогрессированием в течение 2–6 месяцев) и расширение полости III желудочка на второй неделе жизни.



Рис. 45. Значимые факторы развития массивных ВЖК

Анализируя значимые факторы развития массивных ВЖК, необходимо отметить отсутствие отличий в антенатальном периоде у детей 2-й группы по сравнению с другими новорожденными (рис. 45). Частичная отслойка нормально расположенной плаценты приводила как к преждевременному родоразрешению, так и к острой гипоксии плода и способствовала развитию массивных ВЖК. Известно, что значимой патогенетической основой ВЖК являются факторы, приводящие к увеличению церебрального кровотока и венозного давления. К ранее описанным можно добавить установленный настоящим исследованием факт развития легочной гипертензии, которая приводит к персистенции фетальных протоков и сбросу крови справа налево, увеличивая тем самым церебральный кровоток. Также выявлены резкие ундуляции концентрации сахара крови, в результате которых происходили изменения осмолярности крови и скорости кровотока. Результатом массивных ВЖК была деструкция клеток, подтвержденная увеличением АСТ, ионов калия, выходом НСЕ в системный кровоток. Развивалась панцитопения (лейкопения, нейтропения, лимфопения), что являлось основой развития и тяжелого течения септических процессов у данного контингента детей.

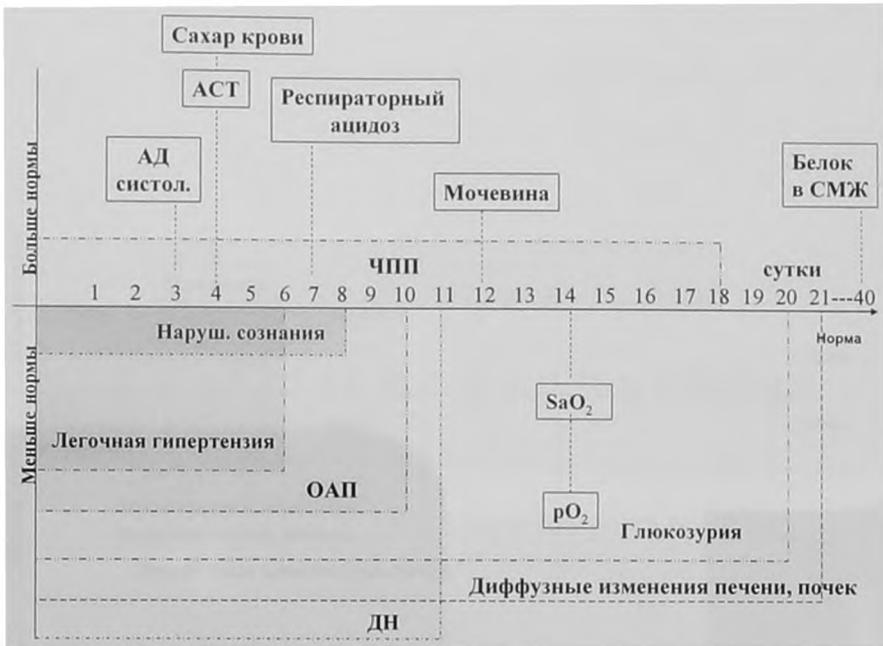


Рис. 46. Последовательность восстановления функциональной активности органов и систем у детей 2-й группы

Последовательность восстановления функциональной активности органов и систем детей 2-й группы не отличалась от 1-й группы, однако происходила в значимо более позднее время (рис. 46). Так, например, проявления гипоксемии купированы только на 14 сутки жизни.

По сравнению с детьми 1-й группы, раньше отмечалось увеличение размеров III желудочка головного мозга и количественные показатели дилатации желудочковой системы были больше.

В отличие от детей 1-й и 2-й групп, у новорожденных третьей исследуемой группы отмечено значимо более редкое развитие осложнений, ухудшающих течение критических состояний, перенесенных недоношенными детьми в неонатальный период (рис. 47). Последовательность восстановления аналогична выше описанной, а сроки нормализации измененных параметров короче: так, проявления гипоксемии купированы уже к третьим суткам жизни. Однако дыхательная и энтеральная недостаточность у детей 3-й группы, по сравнению с новорожденными 4-й группы, были тяжелее.

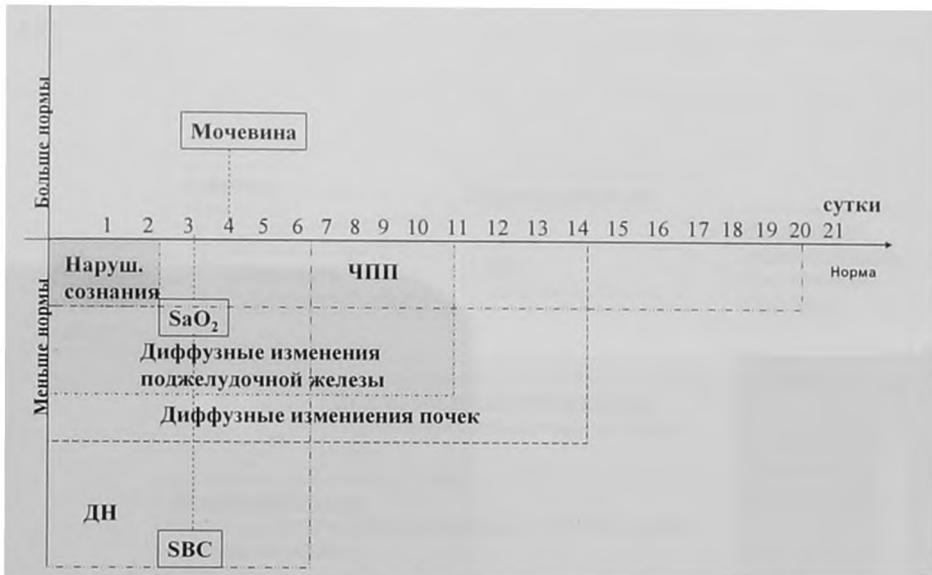


Рис. 47. Последовательность восстановления функциональной активности органов и систем детей 3-й группы

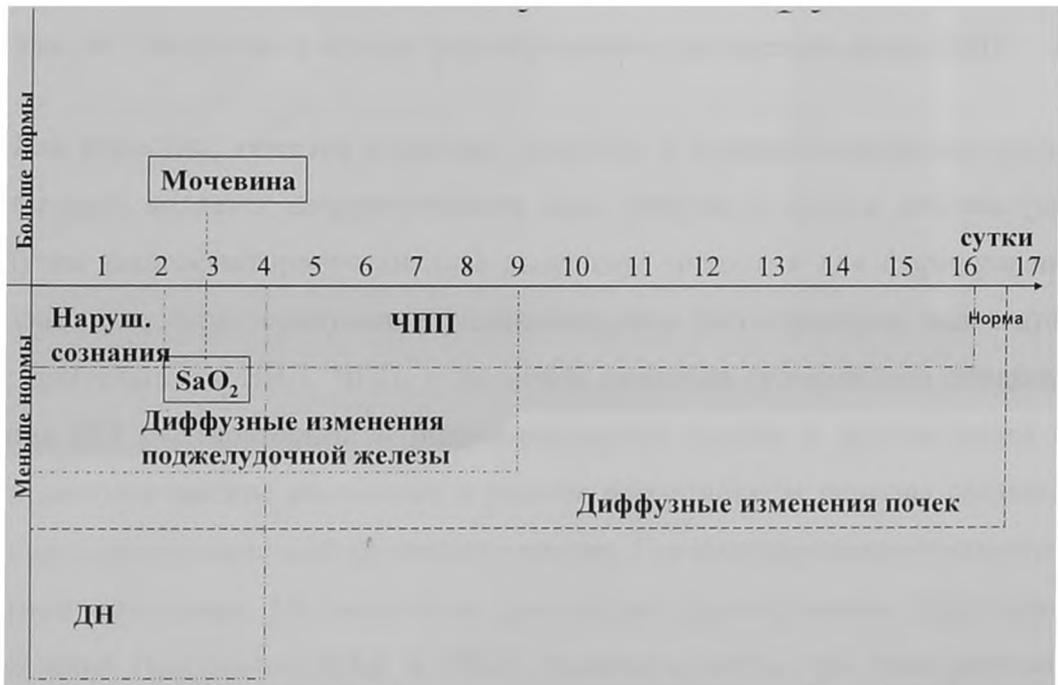


Рис. 48. Последовательность восстановления функциональной активности органов и систем детей 4-й группы

Значимо быстрее происходило восстановление функциональной активности у новорожденных недоношенных 4-й группы, о чем свидетельствует длительность дыхательной, почечной, энтеральной и церебральной недостаточности (рис. 48).



Рис. 49. Значимые факторы формирования спастических форм ДЦП

Как известно, тяжелая асфиксия приводит к тканевой гипоксии, следствием которой является недостаточность всех органов и систем ребенка (рис. 49). Путем многофакторного анализа выделены значимые для формирования ДЦП факторы, характеризующие развивающуюся полиорганную недостаточность: длительность ИВЛ, ЧПП, отек мозга, развитие судорожного синдрома, значения ИП респираторной и пищеварительной систем и другие (глава 6). Иммунопатологические изменения в раннем неонатальном периоде связаны с усилением цитотоксической активности клеток, Fas-индуцированного апоптоза, развитием цитопении. На этом фоне происходит формирование структурных повреждений (массивные ВЖК и ПВЛ) головного мозга, при этом выделены значимые для прогноза ДЦП критерии: размеры ЗРБЖ и количество белка в СМЖ.

Катамнестическое исследование 97 недоношенных детей выявило благоприятный исход у 66,8% младенцев. Умерли в результате прогрессирования неврологической дисфункции 4,1% детей. Общий процент инвалидности составил 29,1% (27 детей); в структуре инвалидности первые места занимали ДЦП, слепота и слабовидение, значительно реже младенцы становились инвалидами по окклюзионной гидроцефалии и соматической патологии.

Количество детей-инвалидов значительно больше среди детей 2-й группы по сравнению с младенцами 3-й и 4-й группы, что закономерно, учитывая различную тяжесть структурных повреждений ЦНС. Новорожденные недоношенные дети 1-й группы в большинстве случаев не имели грубых двигательных нарушений при условии диагностирования II стадии ПВЛ. Младенцы 3-й и 4-й группы более благоприятны по неврологическому и офтальмологическому исходу.

Наиболее часто у недоношенных детей первых двух лет жизни отмечались отклонения со стороны тех функциональных органов и систем, которые максимально долго не достигали состояния компенсации в неонатальный период: ЦНС, РС и ЖКТ. Следовательно, значение критических состояний периода новорожденности не ограничивается первым месяцем жизни, а распространяет свое влияние как минимум на два года жизни. Однако степень воздействия их на качество жизни недоношенных детей уменьшалась по мере роста и развития, симптомы дисфункции всех органов и систем в большинстве случаев регрессировали до минимальных проявлений (синдромы пирамидной недостаточности, миатонический, вегето-висцеральных дисфункций, гидроцефальный и т. д.), некоторые симптомы полностью купировались (закрытие фетальных коммуникаций, большинство симптомов кишечной дисфункции и т. д.). Часть синдромов неонатального периода трансформировались в грубую патологию, оказавшую значимое влияние на жизнь ребенка (дети-инвалиды), другие — в функциональные расстройства (дисметаболические нефропатии, дискинезии билиарного тракта и т. д.).

Течение восстановительного периода ППЦНС у недоношенных детей характеризовалось развитием у всех детей синдрома двигательных нарушений, частым развитием гидроцефального и синдрома вегето-висцеральных дисфункций. Синдромы имеют выявленные и описанные закономерности, несколько отличающиеся от течения восстановительного периода перинатальной энцефалопатии у доношенных новорожденных, и регрессирующее течение (подобно общим закономерностям ППЦНС).

Ретинопатия недоношенных диагностирована у 66,6% детей в 1–3 месяца жизни. Отсроченную офтальмологическую патологию сформировали 45% больных, при этом была выявлена взаимосвязь РН необратимых степеней и массивных ВЖК, частичной атрофии зрительного нерва и ПВЛ. В целом частота выявления глазной патологии прямо пропорционально зависит от тяжести структурных повреждений ЦНС.

Аналогично патологии нервной системы, у всех недоношенных детей на первом году жизни отмечены симптомы функциональной недостаточности ЖКТ. Выявлена заинтересованность всех физиологических функций ЖКТ, но особенно часто развивались дисбиотические и моторные нарушения. Указанные состояния склонны к спонтанному регрессу, но требуют динамического наблюдения врача-педиатра.

Заболевания органов респираторной системы отмечены у 74% младенцев на первом году жизни, в структуре преобладали ОРЗ с частым (у каждого четвертого ребенка) развитием БОС. Течение заболеваний преимущественно малосимптомное, торпидное, с частым рецидивом кандидоза слизистых оболочек полости рта. Количество ЧБД на первом году жизни составило 29 человек (33%). Не было выявлено зависимости между частой заболеваемостью вирусными инфекциями и массой тела при рождении, длительностью продленной ИВЛ, инфекционными заболеваниями матерей во время беременности.

Выявили следующие достоверные факторы риска развития БОС: ПВЛ, БЛД тяжелой степени, большие темпы увеличения массы тела в первые три ме-

сяца жизни, искусственное вскармливание и диффузные изменения тимуса в неонатальный период. Как результат заболеваемости, дети, развившие БОС, имели значимое отставание в росте от нормы в возрасте 9–12 месяцев жизни.

Патология ССС у недоношенных младенцев представлена преимущественно длительным функционированием фетальных коммуникаций и нарушениями сердечного ритма. У 96% детей отмечено закрытие фетальных протоков к концу первого года жизни. Нарушения сердечного ритма аналогичны изменениям в неонатальный период (за исключением значимого уменьшения частоты синусовой брадикардии) и представлены преимущественно синусовой тахикардией и аритмией.

ИМВП у недоношенных младенцев развивалась с большей частотой по сравнению с доношенными младенцами, при этом значимо чаще — у детей, перенесших аналогичные заболевания в неонатальный период. Развитие ИМВП не связано с обнаружением геномов вирусов и микроорганизмов в сыворотке крови или в моче и с наличием пиелэктазии в неонатальном периоде. На втором году жизни отмечена высокая частота кристаллурии, что позволяет отнести недоношенных младенцев к группе риска по формированию дисметаболических нефропатий.

Патология печени представлена прежде всего дисфункциональными расстройствами билиарного тракта (преимущественно по гипотоническому типу), в большинстве случаев являясь следствием затяжной непрямой гипербилирубинемии. (Или генетически детерминированная возможность дискинезии ЖВП имела первые проявления в виде затяжной желтухи?)

При анализе физического развития недоношенных детей было выявлено, что наличие структурных повреждений ЦНС не оказало значимого влияния на его темпы на первом году жизни. Новые технологии вскармливания недоношенных младенцев способствовали значимо бóльшим ежемесячным прибавкам массы тела в первое полугодие и не оказали достоверного воздействия как на

темпы прибавки массы тела во втором полугодии жизни, так и на темпы увеличения длины тела в течение всего первого года жизни.

Обобщая сказанное, можно отметить, что процесс восстановления утраченных вследствие воздействия критических состояний периода новорожденности функций и обретения новых характеризуется дисфункциональной полиорганностью, волнообразным, длительным, но регрессирующим течением.

Указанный процесс имел иммунологическую основу, суть которой — неэффективный фагоцитоз, значительно отличающийся от такового у доношенных детей. Отмечена попытка компенсации функциональной недостаточности за счет увеличения числа популяции и субпопуляций Т-лимфоцитов, активации иммунного ответа и неэффективность его, связанная с недостаточным количеством В-лимфоцитов и отставанием синтеза собственных IgA и IgG при более раннем синтезе IgM.

Анализ особенностей иммунологического профиля ЧБД и детей с развитием БОС в течение первого года жизни выявил торможение факторов естественной защиты в течение всего этого времени и только лишь на втором году жизни отметил тенденцию к нормализации иммунного ответа.

Выявлено влияние применения пентаглобина в неонатальном периоде на изменение иммунологических параметров недоношенных детей первого года жизни, которое выражается в значимом увеличении числа иммунокомпетентных клеток и снижении концентрации IgG в 3–6 месяцев жизни.

После рождения у ослепших впоследствии детей выявлена высокая концентрация IgM, некоторых показателей клеточного звена иммунитета, что, возможно, свидетельствует о внутриутробном участии инфекционных агентов в иницировании пролиферативного процесса, развивающегося на сетчатке глаза.

Анализируя результаты определения НСБ в сыворотке крови и СМЖ у недоношенных новорожденных, отмечено, что полученные значимые отличия при анализе уровня оптической плотности НСЕ в сыворотке крови детей 1-й группы и концентрации ОБМ в СМЖ новорожденных 2-й группы могут быть

использованы для дифференциального диагноза структурных повреждений ЦНС в первые десять суток жизни. Однако определение НСЕ и ОБМ с целью прогнозирования формирования ДЦП или слепоты оказалось неинформативно у недоношенных детей, родившихся с массой менее 2000 грамм и в сроке гестации менее 34 недель.

Определены некоторые факторы риска прогрессирования РН (низкое напряжение и сатурация кислорода в крови, высокая концентрация IgM, мочевины, билирубина, стандартных бикарбонатов в первые две недели жизни), что позволяет прогнозировать течение болезни и применять более ранние и активные терапевтические и хирургические методы лечения.

Квартильным методом рассчитан пороговый прогностический уровень количества белка в СМЖ ($\geq 3,5$ г/л) у детей 2-й группы, позволяющий уже на 7–14 сутки жизни определить вероятность формирования окклюзионной гидроцефалии и, следовательно, дающий возможность более раннего оперативного вмешательства.

В дальнейшем, учитывая выявленные факторы риска формирования ДЦП и ПВЛ, была поставлена задача создания моделей прогнозирования указанных состояний. Для выработки критериев прогноза ПВЛ и ДЦП использовалась вероятностная модель диагностики, основанная на теореме Байеса.

Для решения задачи использовались как постоянные (20), так и динамические — исследуемые по периодам болезни — критерии (29).

Наиболее информативные ранние факторы развития ПВЛ: длительность безводного периода и искусственной вентиляции легких, концентрация калия в 0–5 суток жизни и иммуноглобулинов А и М в 0–10 суток жизни, относительное количество моноцитов в 0–5 суток жизни и усредненный показатель сатурации кислорода в 0–3 суток жизни, масса тела при рождении.

Наиболее информативные ранние факторы формирования ДЦП: гестационный возраст, размеры ЗРБЖ, длительность безводного периода, продленной

ИВЛ и частичного парентерального питания, а также наличие массивных ВЖК, ПВЛ и отека мозга (по данным НСГ).

Разработанные модели позволяют с чувствительностью 95% и специфичностью 80% прогнозировать формирование инвалидности по спастическим формам ДЦП уже на 21 сутки и развитие ПВЛ на 10 сутки жизни.

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 системы экскреции 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 морфо-функциональной незрелости адаптационно-компенсаторных реакций иммунной системы.

3. Уровень нейроспецифической енолазы сыворотки крови и оптическая плотность основного белка миелина спинномозговой жидкости являются дифференциально-диагностическими признаками структурных повреждений ЦНС, однако не могут служить прогностическими критериями формирования спастических форм ДЦП, слепоты и слабовидения у недоношенных детей.

4. Дети, перенесшие критические состояния периода новорожденности, имели благоприятный исход в 66,5% случаев. Инвалидность оформлена у 29,4%, 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 концентрации ОБМ=11,5±5 нг/мл в СМЖ недоношенных детей в первые 10 суток жизни следует диагностировать массивные ВЖК.
5. При оптической плотности НСЕ =590±110 мкг/л в сыворотке крови недоношенных детей в первые 10 суток жизни следует диагностировать ПВЛ.
6. 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.
7. 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.

8. 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.
9. 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.
10. Группу риска по ЖДА и рахиту составляют: дети с затяжной желтухой, на естественном вскармливании, с высокими ежемесячными прибавками массы тела, стеатореей.
11. Недоношенные дети, перенесшие критические состояния периода новорожденности имеют в течение двух лет жизни отклонения иммунологических параметров в виде лейкопении, моноцито- и нейтропении, гипо- и дисиммуноглобулинемии, что требует динамического наблюдения иммунолога и разработки индивидуальной программы вакцинопрофилактики.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ

Практическая ценность научного исследования подтверждается внедрением результатов и предложений выполненной работы:

1. По результатам исследования разработаны, утверждены приказом УЗ г. Екатеринбурга № __ от «__» __ 2007 г, изданы тиражом 300 экз. и разосланы во все амбулаторно-поликлинические учреждения г. Екатеринбурга методические рекомендации «Диспансерное наблюдение за недоношенными детьми на педиатрическом участке». Практическое использование предложений, изложенных в методических рекомендациях, подтверждает начальник УЗ г. Екатеринбурга (письмо № __ от «__» __ 2007 г.).

2. По результатам исследования разработан и утвержден приказом МЗ Свердловской области № __ от «__» __ 2007 г. «Временный медико-организационный стандарт динамического наблюдения недоношенных детей в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений».

3. Результаты работы, касающиеся последовательности восстановления функциональной активности органов и систем недоношенных детей после перенесенных критических состояний периода новорожденности, прогнозирования спастических форм ДЦП, ПВЛ, окклюзионной гидроцефалии, динамики изменений параметров иммунологического профиля недоношенных детей в течение первых двух лет жизни, используются в практической работе неонатологов, педиатров и иммунологов отделений ОДКБ № 1 и МУ ГДБ № 10 г. Екатеринбурга. Практическое использование предложений подтверждают главные врачи ОДКБ №1 и МУ ДГБ №10 (письмо № __ от «__» __ 2007 г. и письмо № __ от «__» __ 2007 г.).

4. Результаты работы, касающиеся значимых факторов риска развития необратимых степеней РН, используются в практической работе врачей-офтальмологов НПРЦ «Бонум» г. Екатеринбурга. Практическое использование предложений подтверждает главный врач НПРЦ «Бонум» г. Екатеринбурга

(письмо № __ от «__» __ 2007 г.).

5. Результаты работы, касающиеся модели прогнозирования спастических форм ДЦП, динамики синдромов восстановительного периода ППЦНС у недоношенных детей, клинико-нейросонографических критериев формирования ПВЛ, используются в практической работе врачей-неврологов ОДБВЛ «Особый ребенок» г. Екатеринбурга. Практическое использование предложений подтверждает главный врач ОДБВЛ «Особый ребенок» г. Екатеринбурга (письмо № __ от «__» __ 2007 г.).

6. Результаты работы, касающиеся патогенетических закономерностей формирования массивных ВЖК, ПВЛ, восстановления функциональной активности органов и систем после перенесенных критических состояний периода новорожденности, диспансерного наблюдения за недоношенными детьми используются в лекционном курсе и в тематике практических занятий для врачей—курсантов ФУВ, аспирантов, ординаторов, интернов и студентов 4, 5 и 6 курсов ГОУ ВПО УГМА на кафедре неврологии детского возраста и неонатологии (письмо № __ от «__» __ 2007 г.).

7. Результаты работы, касающиеся значимых факторов развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных, ее исходов используются в лекционном курсе и в тематике практических занятий для врачей – курсантов ФУВ, аспирантов, ординаторов, интернов и студентов 4 курса ГОУ ВПО УГМА на кафедре глазных болезней (письмо № __ от «__» __ 2007 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акоев, Ю. С. Функциональные особенности недоношенных детей в раннем онтогенезе : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.09 / Ю. С. Акоев. – 1999. – 46 с.
2. Аксенов, А. Н. Состояние здоровья новорожденных при фетоплацентарной недостаточности у матерей / А. Н. Аксенов [и др.] // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии : матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 14–15 ноября 2005 г.). – С. 17.
3. Альбицкий, В. Ю. Этические проблемы выхаживания глубоконедоношенных детей / В. Ю. Альбицкий, С. Я. Волгина, М. Ю. Абросимова // Профилактика и самостоятельная забота о здоровье : тезисы докладов I Международного и Национального конгресса. – Казань : Фармимэкс, 1997. – С. 56–57.
4. Альес, В. Ф. Патофизиологическое обоснование применения пентаглобина при синдроме системного воспалительного ответа и сепсисе / В. Ф. Альес, А. И. Салтанов // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 1. С. 29–33.
5. Аль-Жаифий, Н. Х. Клинико-морфологическая характеристика перивентрикулярных поражений мозга у недоношенных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Х. Аль-Жаифий. – М, 1995. – 23 с.
6. Антонов, А. Г. Вскармливание детей с очень низкой массой тела, находящихся в критическом состоянии / А. Г. Антонов [и др.] // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии : матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 14–15 ноября 2005 г.). – С. 21–22.
7. Антонов, А. Г. Особенности системы иммунитета недоношенных детей у матерей с гестозом / А. Г. Антонов [и др.] // Пробл. беременности. – 2000. – № 1. – С. 80–83.

8. Антонов, А. Г. Пери- и интравентрикулярные кровоизлияния у новорожденных: профилактика их возникновения и прогрессирования / А. Г. Антонов, А. С. Буркова, Е. Н. Байбарина // Педиатрия. – 1996. – № 5. – С. 39–42.
9. Антонов, А. Г. Профилактика развития ретинопатии недоношенных при лечении детей, находящихся в критическом состоянии / А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина // Материалы симпозиума «Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных». – М, 2000. – С. 17–19.
10. Асташева, И. Б. Молниеносная ретинопатия недоношенных («плюс-болезнь»): распространенность, факторы риска, критерии диагностики и варианты течения / И. Б. Асташева, Е. И. Сидоренко // Вестник офтальмологии. – 2002. – № 6. – С. 5–9.
11. Ахмадеева, Э. Н. Подходы к снижению частоты и тяжести перинатальной патологии / Э. Н. Ахмадеева // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии : матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 14–15 ноября 2005 г.). – С. 25–28.
12. Байбарина, Е. Н. Нарушения функций почек при критических состояниях у новорожденных детей : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Е. Н. Байбарина. – М, 1999. – 48 с.
13. Баранов, А. А. Здоровье детей России (состояние и проблемы) / А. А. Баранов, И. С. Цыбульская, В. Ю. Альбицкий. – М, 1999. – 273 с.
14. Баранов, А. А. О резервах снижения смертности детского населения России / А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий, А. Г. Ильин // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 5–7.
15. Барашнев, Ю. И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях / Ю. И. Барашнев // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 39–42.
16. Барашнев, Ю. И. Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. – Москва : Триада-Х, 2001. – 640 с.

17. Барашнев, Ю. И. Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных и детей первого года жизни / Ю. И. Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 1. – С. 7–13.
18. Беликова, М. Э. Становление иммунного статуса на первом году жизни у детей с перинатальными повреждениями ЦНС : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Э. Беликова. – Иваново, 1996. – 23 с.
19. Белоусова, Е. Д. Роль перивентрикулярной лейкомаляции в развитии детского церебрального паралича / Е. Д. Белоусова [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 5. – С. 26–32.
20. Берсенева, О. П. Клинико-доплерографические критерии диагностики, оценки эффективности лечения и прогноза гидроцефалии у детей / О. П. Берсенева. – Екатеринбург, 2004. – 23 с.
21. Бессонова, Ю. В. Индикаторы перинатальных повреждений головного мозга плода и новорожденного ребенка : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Бессонова. – М, 1996. – 24 с.
22. Бомбардинова, Е. П. Колебания «уровня здоровья» у недоношенных детей на протяжении первых семи лет жизни детей / Е. П. Бомбардинова [и др.] // Здоровый ребенок : материалы V конгресса педиатров России. – М, 1999. – С. 40.
23. Бомбардинова, Е. П. Психосоматические, соматические и социальные аспекты дошкольного периода недоношенных детей / Е. П. Бомбардинова [и др.] // Современные проблемы педиатрии : материалы VIII съезда педиатров России. – Москва, 1998. – С. 93.
24. Борисова, Т. К. Клеточные механизмы иммунного ответа на Т-независимые антигены / Т. К. Борисова // Успехи современной биологии. – 2002. – Т. 122, № 6. – С. 608–619.

25. Брагина, Н. К. Особенности лимфоидной системы недоношенных детей первого месяца жизни : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. К. Брагина. – М, 1990. – 23 с.
26. Букейер, А. З. А. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей при перинатальном поражении ЦНС : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. З. А. Букейер. – М, 2003. – 24 с.
27. Васильева, Т. Г. Белки ликвора в диагностике гидроцефалии / Т. Г. Васильева [и др.] // Гидроцефалия : сб. науч.-практ. статей. – СПб, 2002.
28. Вахитова, Л. Ф. Состояние показателей мембранолиза и липидного обмена у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, и методы их коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. Ф. Вахитова. – Казань, 2004. – 20 с.
29. Вельтищев, Ю. Е. Детская инвалидность : шестая лекция / Ю. Е. Вельтищев, Д. И. Зелинская. М. : Рос. вестник перинатологии и педиатрии, 1995. – 53 с.
30. Вельтищев, Ю. Е. Иммуитет новорожденного и повышенная чувствительность к некоторым вирусным инфекциям : обзор литературы / Ю. Е. Вельтищев // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1993. – № 5. С. 7–9.
31. Вельтищев, Ю. Е. Научные и организационные принципы современной педиатрии / Ю. Е. Вельтищев, Л. С. Балева // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. – № 5. – С. 6–15.
32. Виктор, И. Х. Ю. Недоношенность : [пер. с англ.] / И. Х. Ю. Виктор [и др.]. – М. : Медицина, 1991. – 368 с.
33. Власов, В. В. Этические проблемы прогнозирования течения заболеваний и их исхода / В. В. Власов // Терапевт. архив. – 1995. – № 6. – С. 72–75.
34. Власова, Е. В. Нарушения противинфекционной защиты у детей на ранних этапах онтогенеза : дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Власова. – Екатеринбург, 2005. – 176 с.
35. Волгина, С. Я. Состояние здоровья детей, родившихся недоношенными / С. Я. Волгина // Педиатрия. – 1996. – № 5. – С. 24–27.

36. Володин, Н. Н. Изменение содержания нейроспецифической енолазы, лейцин-аминопептидазы и цитокина фактора некроза опухолей альфа у детей с перинатальным поражением ЦНС / Н. Н. Володин [и др.] // Педиатрия. – 1998. – № 5. С. 15–19.
37. Володин, Н. Н. Принципы профилактики, диагностики и лечения ретинопатии недоношенных детей / Н. Н. Володин [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 43–48.
38. Володин, Н. Н. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей / Н. Н. Володин [и др.] // Междунар. журн. иммунореабилитации. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 175–185.
39. Воронов, И. А. Нейросонографическое определение перивентрикулярной лейкомаляции как фактора раннего прогнозирования развития детского церебрального паралича / И. А. Воронов // Ультразвуковая и функц. диагностика. – 2001. – № 1. – С. 49–52
40. Гаврюшов, В. В. Ультразвуковая диагностика ПВЛ у новорожденных детей / В. В. Гаврюшов [и др.] // Вопросы охраны материнства. 1988. – № 6. – С. 35–37.
41. Голосная, Г. С. Роль нейроспецифических белков в диагностике тяжелых поражений мозга новорожденных детей (лекции для практикующих врачей) / Г. С. Голосная // Актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии в педиатрии. – М, 2004. – С. 189–207.
42. Голосная, Г. С.. Роль молекулярно-клеточной адгезии ALCAM в патогенезе тяжелых перинатальных поражений ЦНС у новорожденных / Г. С. Голосная, А. С. Петрухин // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии : матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 14–15 ноября 2005 г.). – С. 47–49.
43. Гублер, Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. – Ленинград, 1990. – С. 126–129.

44. Гурина, О. И. Иммуноферментный анализ уровня глиофибрилярного кислого протеина и антител к нему в оценке перинатальных поражений ЦНС у недоношенных детей / О. И. Гурина [и др.] // Педиатрия. 1995. № 3. С. 15–19.
45. Гурина, О. И. Клинико-иммунохимическая оценка нарушений функций гематоэнцефалического барьера у недоношенных детей с перинатальными поражениями ЦНС : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. И. Гурина. – М, 1996. 24 с.
46. Дегтярев, Д. Н. Ближайшие и отдаленные последствия перинатальной гипоксии у детей различного гестационного возраста : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Д. Н. Дегтярев. – М, 1999. – 49 с.
47. Дегтярева, М. В. Комплексное исследование провоспалительных иммуноцитоклинов и функционального состояния лимфоцитов у новорожденных детей в норме и при патологии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. В. Дегтярева. – М, 1995. 25 с.
48. Дегтярева, М. В. Функциональное состояние иммунной системы новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении неонатального периода. Природа иммунной адаптации : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.09 / М. В. Дегтярева. – 2000. – 46 с.
49. Деев, И. И. Перинатальные клинико-иммунологические критерии и методы диагностики церебральной патологии у новорожденных: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. И. Деев. – Екатеринбург, 1997. – 22 с.
50. Дементьев, А. А. Функциональная характеристика почек у здоровых детей и детей с перинатальной гипоксией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Дементьев. – М, 1998. – 26 с.
51. Демин, В. Ф. Лекции по педиатрии. Патология новорожденных и детей раннего возраста / В. Ф. Демин, С. О. Ключников, Г. А. Самсыгина. – М. : РГМУ, 2002. – Т. 2. – 440 с.

52. Демин, В. Ф. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста (лекция для практикующих врачей) / В. Ф. Демин // Актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии в педиатрии. – М, 2004. – С. 75–93.
53. Доскин, В. А. Морфофункциональные показатели детского организма / В. А. Доскин, Н. М. Мураенко, Р. В. Тонкова-Ямпольская. – М, 1997. – 288 с.
54. Евстифеева, Г. Ю. Роль гипоксии и метаболических нарушений в развитии нарушений ритма и проводимости у новорожденных / Г. Ю. Евстифеева, А. А. Дарвиш, З. А. Говорун // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии : матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 14–15 ноября 2005 г.). – С. 61–63.
55. Емельянова, А. С. Современный методологический подход к оценке нервно-психического развития детей, рожденных с очень низкой массой тела / А. С. Емельянова [и др.] // Матер. IV конгресса педиатров России. – М, 1998. – С. 5–6.
56. Ефимов, А. П. Системное представление о комплексном лечении и реабилитации детей с последствиями родовых травм / А. П. Ефимов // Второй международный конгресс «Восстановительная медицина и реабилитация», Москва, 20–21 сентября 2005 г. : сб. тез. – М, 2005. – С. 24–25.
57. Желев, В. А. Состояние ферментативного статуса лимфоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с гипоксическими поражениями ЦНС / В. А. Желев // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии : матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 14–15 ноября 2005 г.). – С. 66–68
58. Зайцева, Н. С. Влияние перинатальной гипоксии на некоторые иммунологические показатели новорожденных и их изменение при инфекционной патологии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. С. Зайцева. – М, 1995. – 26 с.
59. Зайцева, О. В. Бронхообструктивный синдром у детей / О. В. Зайцева // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 47–59.

60. Захарова, С. Ю. Клинико-иммунологические особенности состояния здоровья детей раннего возраста, перенесших инфекционно-воспалительные заболевания в периоде новорожденности, и их реабилитация : автореф. дис. ... докт. мед. наук / С. Ю. Захарова. – Екатеринбург, 1998. – 51 с.
61. Зильбер, А. П. Этюды критической медицины / А. П. Зильбер. – Петрозаводск, 1995. – Т. 1.
62. Злочевская, С. Н. Функциональное состояние гепатобилиарной системы у детей первых трех лет жизни с перинатальным поражением ЦНС : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Н. Злочевская. – 1996. – 23 с.
63. Зокирова, З. Ф. Отдаленные последствия респираторных нарушений у детей с низкой массой тела при рождении: По данным клинико-функциональных исследований : автореф. дис. ... канд. мед. наук / З. Ф. Зокирова. – М, 1996. – 22 с.
64. Ибатулин, А. Г. Состояние здоровья глубоко недоношенных детей на первом году жизни / А. Г. Ибатулин [и др.] // Вестн. Смоленской мед. акад. – 2001. – № 3. – С. 90.
65. Ивановская, Т. Е. Патология тимуса у детей / Ивановская Т. Е. [и др.]. – СПб. : Сотис, 1996. – 270 с.
66. Казьмина, Л. В. Психоневрологические исходы и возможности их раннего прогнозирования у детей, перенесших перивентрикулярную лейкомаляцию в период новорожденности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. В. Казьмина. – М, 1992. – 24 с.
67. Карачунская, Е. М. Особенности течения тяжелых перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей различного гестационного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. М. Карачунская. – М, 2000. – 23 с.
68. Карцева, Т. В. Проспективное наблюдение детей раннего возраста, родившихся недоношенными : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Карцева. – Новосибирск, 1999. – 22 с.

69. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных : методические рекомендации / ВУНМЦ МЗ РФ. – М, 2000. – 40 с.
70. Клепацкая, Е. М. Показатели неспецифических факторов защиты у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС в оценке прогноза нейросоматического развития ребенка : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. М. Клепацкая. – Курск, 1997. – 16 с.
71. Ключников, С. О. Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста [Электронный ресурс] : авторские лекции по педиатрии / С. О. Ключников, В. Б. Болдырев, В. Ф. Демин. – 2005.
72. Коваль, Г. С. Клинико-иммунологические критерии риска развития и обоснование тактики терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у глубоко недоношенных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. С. Коваль. – М, 1998. – 24 с.
73. Коваль, Г. С. Особенности иммунитета глубоко недоношенных новорожденных при инфекционно-воспалительных заболеваниях / Г. С. Коваль, С. А. Самсыгин, Л. К. Кузнецова // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – Т. 44, № 2. – С. 8–11.
74. Ковтун, О. П. Иммунологические аспекты течения перинатального повреждения головного мозга гипоксического генеза у доношенных детей на первом году жизни / О. П. Ковтун, С. П. Гуляева // Вопросы современной педиатрии. – М, 2006. – Т. 5, № 1. – С. 269.
75. Коголева, Л. В. Активная ретинопатия недоношенных, клинические особенности и исходы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. В. Коголева. – М, 2000. – 23 с.
76. Краснов, М. В. Особенности клеточного и гуморального иммунитета детей с низкой массой тела (менее 1500 г) при внутриутробном инфицировании / М. В. Краснов, Т. А. Полякова // Матер. III съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 11–13 сентября 2000 г.).

- 77.Краснов, М. В. Особенности становления иммунологической реактивности у доношенных и недоношенных новорожденных детей / М. В. Краснов // Диагностика и лечение. – 1995. – № 3. – С. 57–60.
- 78.Крыжановский, Г. Н. Патологические интеграции в нервной системе / Г. Н. Крыжановский // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы : тез. док. II Российского конгресса по патофизиологии. – М, 2000. – С. 27.
- 79.Кулаков, В. И. Морально-этические проблемы перинатальной медицины: маловесные дети / В. И. Кулаков, Ю. И. Барашнев // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 1. – С. 3–7.
- 80.Кулакова, Е. В. Заболеваемость детей раннего возраста / Е. В. Кулакова // Современные проблемы педиатрии : мат. VIII съезда педиатров России. – М, 1998. – С. 40.
- 81.Логвинова, И. И. Эффективность работы кабинета катамнеза маловесных детей при областной детской поликлинике г. Воронежа / И. И. Логвинова [и др.] // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии : матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 14–15 ноября 2005 г.). – С. 121–122.
- 82.Логинова, И. Г. Неоптерин и мозговой нейротрофический фактор в диагностике и прогнозировании исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных с РДС / И. Г. Логинова, В. В. Эстрин // Вопросы современной педиатрии. – М, 2006. – Т. 5, № 1. – С. 337.
- 83.Луковцева, З. В. Методы оценки особенностей психического развития недоношенных детей первого года жизни / З. В. Луковцева, Г. М. Дементьева, И. Н. Черноног // Педиатрия. – 2002. – № 3. – С. 83–88.
- 84.Лушников, Е. Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е. Ф. Лушников, А. Ю. Абросимов. – М. : Медицина, 2001. – 192 с.
- 85.Львова, О. А. Клинико-патогенетические закономерности течения и критерии прогноза перинатального повреждения ЦНС у доношенных новорож-

- денных на первом году жизни : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. А. Львова. – Екатеринбург, 2004. – 33 с.
86. Макарова, Л. Н. Клинические аспекты феномена адаптации к ишемии / Л. Н. Макарова, Л. А. Шереметьева // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы : тез. док. II Российского конгресса по патофизиологии. – М, 2000. – С. 219.
87. Максименя, Г. Г. Медико-социальные аспекты рождения низковесных новорожденных и особенности их психо-физического развития в первые три года жизни : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. Г. Максименя. – Минск, 1993. – 25 с.
88. Малышева, Е. В. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у недоношенных новорожденных: основные аспекты патогенеза, диагностики, профилактики и лечения / Е. В. Малышева // Вопросы практической педиатрии. – М, 2006. – Т. 1, № 1. С. 58–64.
89. Медведев, М. И. Факторы риска формирования отдельных форм ДЦП у детей разного гестационного возраста / М. И. Медведев [и др.] // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии : матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 14–15 ноября 2005 г.). – С. 124–126.
90. Меньшиков, В. В. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / В. В. Меньшиков. – М, : Медицина, 1987. – 364 с.
91. Методические рекомендации, проекты протоколов : матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 14–15 ноября 2005 г.). – 79 с.
92. Монтгомери, Т. Катамнестическое наблюдение за новорожденными высокого риска с оценкой их неврологического статуса / Т. Монтгомери // Педиатрия. – 1995. – № 1. – С. 73–76.

93. Морозова, И. М. Роль антенатальных и генетических факторов в созревании иммунной системы у детей раннего возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. М. Морозова. – М, 1998. – 16 с.
94. Москвина, Л. П. Клинико-гематологические критерии диагностики и прогноза исхода перинатальной гипоксии у детей раннего возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. П. Москвина. – М, 1996. – 22 с.
95. Мухина, И. В. Роль гипоксического фактора в формировании реперфузионных повреждений органов в постренимационном периоде / Патофизиология органов и систем / И. В. Мухина // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы : тез. док. II Российского конгресса по патофизиологии. – М, 2000. – С. 301.
96. Нгуен, Т. Ч. Особенности лимфоцитарной и моноцитарно-макрофагальной системы у недоношенных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Ч. Нгуен. – М, 1990. – 24 с.
97. Нейман, Е. Г. Глубоконедоношенные дети, состояние здоровья в первые три года жизни / Е. Г. Нейман и [и др.]. — М, 1996. 32 с.— Деп. Рукопись.
98. Нураденова, Г. Р. Клинико-диагностическое значение цитокинов при некоторых воспалительных и невоспалительных заболеваниях ЦНС у новорожденных и детей первых месяцев жизни. : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. Р. Нураденова. – Астрахань, 1999. – 23 с.
99. Олендарь, Н. В. Особенности поздней неонатальной адаптации недоношенных детей с очень низкой массой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Олендарь. – Ярославль, 2000. – 23 с.
100. Организация диспансерного наблюдения недоношенных детей на педиатрическом участке : метод. рекомендации. – Москва, 1988. – 27 с.
101. Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание : матер. учеб. семинара Европейского бюро ВОЗ / Европейское бюро ВОЗ. – Женева, 2002. – 173 с.

102. Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет : метод. рекомендации. – Екатеринбург, 2001. – 83 с.
103. Ошхунова, Ж. М. Моделирование роста недоношенных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ж. М. Ошхунова. – М, 1998. – 22 с.
104. Пальчик, А. Б. Диагноз и прогноз перинатальных поражений головного мозга гипоксического генеза : дис. ... докт. мед. наук / А. Б. Пальчик. – СПб, 1997.
105. Пальчик, А. Б. Эволюционная неврология / А. Б. Пальчик. – СПб, Питер, 2002. – 383 с.
106. Петренко, Ю. В. Особенности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у недоношенных новорожденных детей : дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Петренко. – Спб, 1996. – 151 с.
107. Петрушина, А. А. Роль структурно-функциональных нарушений клеточных мембран в клинко-патогенетических проявлениях перинатальной гипоксии у новорожденных, пути коррекции / А. А. Петрушина [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 1. – С. 22–23.
108. Печевистая, Н. Г. Прогнозирование, диагностика и лечение гипоксии плода и асфиксии новорожденных / Н. Г. Печевистая : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1992. – 22 с.
109. Пинаева, А. Р. Состояние цитокиновой системы и клеточного иммунитета при инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / А. Р. Пинаева. – 2002. – 23 с.
110. Пинелис, В. Г. Патология нейрона (от гипотезы к диагностике заболеваний центральной нервной системы у детей) : актовая речь / В. Г. Пинелис. – М. : Научный центр здоровья детей НИИ Педиатрии РАМН, 1998. – 39 с.
111. Полякова, О. В. Роль провоспалительных цитокинов и рецепторного антагониста интерлейкина-1 в патогенезе нарушений функции почек у новорожденных детей в критическом состоянии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Полякова. – М, 2001. – 23с.

112. Потапова, С. Н. О роли определенных факторов риска в развитии ретинопатии недоношенных. Основные направления формирования здоровья человека на Севере / С. Н. Потапова, Н. Т. Сосина // Матер. науч. конф. (Красноярск, 3–4 ноября 1999 г.). – Красноярск, 1999. С. 251–255.
113. Проллиферативный синдром в офтальмологии : тез. междунар. науч.-прак. конф. (Москва, 29–30 ноября 2002 г.).
114. Профилактика и лечение ретинопатии недоношенных : матер. симпозиума (Москва, 31 октября – 1 ноября 2000 г.).
115. Рациональное вскармливание недоношенных детей (современные принципы) : методические указания / Научный центр здоровья детей РАМН. – Москва, 2004. – 24 с.
116. Ретинопатия недоношенных : метод. рекомендации / Департ. здравоохранения правительства Москвы. – М, 2003.
117. Романенко, Е. С. Клинико-иммунологические особенности острого обструктивного бронхита и пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. С. Романенко. – М, 2003. – 23 с.
118. Румянцева, С. А. Неврологические расстройства при синдроме полиорганной недостаточности / С. А. Румянцева, А. И. Федин. – Москва : РКИ Советско-пресс, 2002. – 252 с.
119. Рымарева, О. Н. Ранняя реабилитация детей с перинатальными повреждениями нервной системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. Н. Рымарева. – М, 2000. – 24 с.
120. Рябов, Г. А. Гипоксия критических состояний / Г. А. Рябов. – М, 1989.
121. Рябов, Г. А. Синдромы критических состояний / Г. А. Рябов. – М, 1994.
122. Сайдашева, Э. И, Ретинопатия недоношенных: неонатальный скрининг и лазерное лечение / Э. И. Сайдашева, В. А. Любименко, И. С. Сорокина // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной

- патологии : матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 14–15 ноября 2005 г.). – С. 172–174.
123. Сайдашева, Э. И. Ретинопатия недоношенных детей / Э. И. Сайдашева, М. Т. Азнабаев, Э. Н. Ахмадеева. – Уфа, 2000. – 123 с.
124. Самсонова, Т. В. Продукция нейропептидов у детей при перинатальных поражениях головного мозга и их отдаленных последствиях / Т. В. Самсонова // Вопросы современной педиатрии. – М, 2006. – Т. 5, № 1. – С. 516.
125. Самсыгина, Г. А. Мать – плод – дитя: социальные и медицинские проблемы / Г. А. Самсыгина, А. А. Баранов // Педиатрия. – 1996. – № 5. – С. 4–8.
126. Санникова, Н. Е. Клинико-иммунологические и эндокринные взаимосвязи и реабилитация детей при лимфатико-гипопластическом диатезе : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Н. Е. Санникова. – Екатеринбург, 1993. – 59 с.
127. Сафонов, А. Б. Перивентрикулярная лейкомаляция у новорожденных / А. Б. Сафонов, С. Ц. Васильев, А. Б. Круглов // Педиатрия. – 1996. – № 1 – С. 80–82.
128. Сахарова, Е. С. Становление психомоторных функций и прогнозирование отклонений в развитии глубоко недоношенных детей на 1–2 году жизни : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Е. С. Сахарова. – М, 2003. – 23 с.
129. Сепиашвили, Р. И. Основы физиологии иммунной системы / Р. И. Сепиашвили. – Москва : Медицина-Здоровье, 2003.
130. Серов, В. Н. Патогенетическое обоснование гестоза как болезни адаптации / В. Н. Серов, Н. М. Пасман // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза : сб. науч. ст. – Москва, 1998. – С. 27.
131. Сидоренко, Е. И. Факторы риска и прогнозирование ретинопатии недоношенных / Е. И. Сидоренко [и др.] // Рос. мед. журн. – 2000. – № 5. – С. 30–33.
132. Сидорова, И. С. Возможности прогнозирования исходов гестоза для матери и плода / И. С. Сидорова, О. И. Макаров // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза : сб. науч. ст. – Москва, 1998. – С. 94.

133. Сидорова, И. С. Особенности течения беременности и периоды родов при внутриутробном инфицировании плода / И. С. Сидорова, И. О. Макаров // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. – № 1. С. 18–21.
134. Сидорова, И. С. Ультразвуковая диагностика перинатальных повреждений центральной нервной системы у плода и новорожденного / И. С. Сидорова, Н. П. Аснис, И. О. Макаров // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1995. – № 3. – С. 15–19.
135. Сизов, Д. Н. Синдром последовательных органических повреждений у пациентов в критических состояниях / Д. Н. Сизов, А. Л. Костюченко, А. Н. Бельских // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 2. – С. 22–25.
136. Синюгина, Т. Н. Клинико-иммунологическая характеристика детей первого года жизни, родившихся недоношенными, в зависимости от гестационного возраста и заболеваний периода новорожденности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Н. Синюгина. – Томск, 1997. – 22 с.
137. Скворцов, И. А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии / И. А. Скворцов, Н. А. Ермоленко. – М. : МЕДпресс-информ, 2003. – 367 с.
138. Скрипец, П. П. Прогнозирование и профилактика тяжелых исходов ретинопатии недоношенных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / П. П. Скрипец. – М, 2003. – 22 с.
139. Соколова, Т. Ф. Нейроиммунные нарушения при тяжелой травме. Роль интоксикации в их развитии / Т. Ф. Соколова, Н. Г. Гордиенко / Патологическая физиология органов и систем. Типовые патологические процессы : тез. док. II Российского конгресса по патофизиологии. – М, 2000. – С. 306–307.
140. Сорокина, З. Х. Роль поражения головного мозга в генезе смерти новорожденных детей (клинико-анатомический анализ) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / З. Х. Сорокина. – М, 2000. – 24 с.
141. Спивак, Е. М. Изменения мозговой гемодинамики у доношенных новорожденных при тяжелой церебральной ишемии / Е. М. Спивак [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – М, 2005. Т. 4, №2. – С. 68–70.

142. Степурина, О. В. Бактериально-иммунологические параллели в периоде новорожденности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Степурина. – Ставрополь, 1995. – 23 с.
143. Студеникин, М. Я. Гипоксически-ишемические повреждения мозга новорожденных / М. Я. Студеникин, Г. В. Яцык, Т. П. Жукова // Вести РАМН. – 1993. – № 7. – С. 59–61.
144. Сугак, А. Б. Состояние церебральной гемодинамики при перинатальной энцефалопатии у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Б. Сугак. – М, 1999. – 22 с.
145. Схотхорст, П. Ф. Долговременные поведенческие последствия недоношенности / П. Ф. Схотхорст, Х. ван Энгеланд // Социальная и клиническая психиатрия. – 1996. – № 3. – С. 14–24.
146. Талаев, В. Ю. Пролиферация и апоптоз Т-клеток пуповинной крови: связь с состоянием здоровья новорожденных, влияние интерлейкинов-2, -4, -7 и дексаметазона на эти параметры / В. Ю. Талаев // Rus. journal of immunology. – 2001. – Т. 6, № 1. С. 29–38.
147. Тимофеева, Л. А. Клинико-иммунохимическая оценка нарушений проницаемости гематоэнцефалического барьера у плодов и новорожденных с гипербилирубинемией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. А. Тимофеева. – М, 1999. – 24 с.
148. Токовая, Е. И. Раннее нервно-психическое развитие детей, родившихся глубоко недоношенными : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. И. Токовая. – М. 2002. 23 с.
149. Тотолян, А. А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции / А. А. Тотолян // Новости науки и техники. Серия «Медицина». Аллергия, астма и клиническая иммунология. – М. : ВИНТИ РАН, 2000. – № 8. – С. 92–108.
150. Тузанкина, И. А. Иммунологические механизмы нарушения противоинфекционной защиты у новорожденных и детей первого года жизни с перина-

- тальным поражением центральной нервной системы / И. А. Тузанкина // Вестник Урал. мед. академ. науки. – Екатеринбург, 2003. – № 2. С. 53–57.
151. Ультразвуковые методы исследования в неонатологии : учебное пособие / под ред. Л. И. Ильенко, Е. А. Зубаревой. – М. : РГМУ–РМАПО. – 2003. – 108 с.
152. Устинович, А. А. Особенности становления иммунитета у недоношенных новорожденных и детей с внутриутробной гипотрофией в динамике неонатального периода : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Устинович. – Минск, 1992. – 26 с.
153. Федорова, Л. А. Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. А. Федорова. – СПб, 2003. – 22 с.
154. Федорова, Т. Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемического повреждения : автореф. дис. ... докт. биол. наук / Т. Н. Федорова. – М, 2004. – 42 с.
155. Фрейдлин, И. С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И. С. Фрейдлин // Новости науки и техники. Серия «Медицина». Аллергия, астма и клиническая иммунология. – М. : ВИНТИ РАН, 2000. – № 8. – С. 73–80.
156. Хаитов, Р. М. Физиология иммунной системы / Р. М. Хаитов. – М. : ВИНТИ РАН. – 2001. – 223 с.
157. Худякова, Е. В. Особенности церебральной гемодинамики у глубоко недоношенных новорожденных детей по данным ультразвуковой доплерографии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Худякова. – Екатеринбург, 2003. – 25 с.
158. Цибульская, Н. С. Влияние гестозов на состояние и развитие плода и ребенка / Н. С. Цибульская, Н. М. Ткаченко // Вопросы охраны материнства и детства. – 1990. – № 8. – с. 66–71.

159. Цыбулькин, Э. К. Современные подходы к оценке тяжести состояния и модели предсказания прогноза у больных в педиатрическом отделении интенсивной терапии / Э. К. Цыбулькин, М. Д. Иванеев // Международные медицинские обзоры. – 1994. – Т. 2, № 5. – С. 312–318.
160. Черданцева, Г. А. Антенатальные факторы риска нарушений центральной и почечной гемодинамики в период ранней адаптации новорожденных / Г. А. Черданцева [и др.] // Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии : матер. V съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва, 14–15 ноября 2005 г.). – С. 172–174.
161. Черданцева, Г. А. Модель формирования повреждения центральной нервной системы у новорожденных детей в зависимости от клинической формы фетоплацентарной недостаточности у матери и профилактика ранней инвалидизации в младенческом возрасте : пособие для науч. работников / Г. А. Черданцева [и др.]. – Екатеринбург, 1999. – 22 с.
162. Черешнев, В. А. Иммунофизиология / В. А. Черешнев [и др.]. – Екатеринбург : УрО РАН, 2002. – 258 с.
163. Шабалов, Н. П. Асфиксия новорожденных / Н. П. Шабалов, В. А. Любименко. – М. : МЕДпресс-информ, 2003. – 364 с.
164. Шабалов, Н. П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации новорожденных / Н. П. Шабалов, Д. О. Иванов, Н. Н. Шабалова // Педиатрия. – 2000. – № 3. – С. 89–91.
165. Шатилло, И. М. Состояние гуморальных факторов неспецифической защиты у недоношенных новорожденных с гипербилирубинемией и инфекционной патологией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. М. Шатилло. – Минск, 1997. – 27.
166. Шищенко, В. М. Комплексная реабилитация недоношенных детей с перинатальным поражением в стационаре второго этапа выхаживания / В. М. Шищенко // Педиатрия. – 2001. – № 3. – С. 96–99.

167. Шниткова, Е. В. Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы / Е. В. Шниткова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – № 3. – С. 57–59.
168. Яворская, Э. Ф. Клиническое значение изменений уровня нейронспецифической енолазы у новорожденных детей с перинатальной патологией центральной нервной системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э. Ф. Яворская. – М, 1990. – 18 с.
169. Яцык, Г. В. Нервно-психическое развитие глубоко недоношенных детей / Г. В. Яцык // Дет. доктор. – 2001. – № 3. – С. 8–10.
170. Яцык, Г. В. Современные проблемы неонатологии / Г. В. Яцык // Рос. педиатр. журнал. – 1998. – № 3. С. 5–7.
171. Abdel-Latif, M. E. Does rural or urban residence make a difference to neonatal outcome in premature birth? // Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed. – 2006. № 91. – P. F251–F256.
172. Abel, M. N. Low birth weight and interactions between traditional risk factors / M. N. Abel // J. Genet. Psychol. – 1997, Dec. – № 158 (4). – P. 443–456.
173. Ader, R. Conditioning and immunity: An update / R. Ader, N. Cohen // Psychoneuroimmunology. – New York : Academic Press, 2001. – P. 3–34.
174. Altman, D. J. Cerebral oxygen metabolism in newborns / D. J. Altman [et al.] // Pediatrics. – 1993. – № 92 (1). – P. 99–104.
175. Amiel-Tison, C. Follow up studies during the first five years of life: a pervasive assessment of neurological function / C. Amiel-Tison, A. Stewart // Arch. Dis. Child. – 1989. – № 64. – P. 496–502.
176. Ananth, C. V. Trends in fetal growth among singleton gestations in the United States and Canada, 1985 through 1998 / C. V. Ananth, S. W. Wen // Semin. Perinatol. – 2002. – № 26. – P. 260–267.
177. Ashwal, S. Brain death in the newborn. Current perspectives / S. Ashwal // Clin. Perinatal. – 1997, Dec. – 24 (4). – P. 859–882.

178. Banker, B. Periventricular leukomalacia of infancy / B. Banker, J. Larroche // Arch. Neurol. – 1962. – № 7. – P. 386–410.
179. Barrington, K. J. Hazards of systemic steroids for ventilator-dependent preterm infants: what would a parent want? / K. J. Barrington // Can. Med. Assoc. J. – 2001. – № 165. – P. 33–34.
180. Bartels D. B. Hospital Volume and Neonatal Mortality Among Very Low Birth Weight Infants / D. B. Bartels [et al.] // Pediatrics. – Vol. 117, № 6. – 2006, June. – P. 2206–2214.
181. Bartels, D. B. A randomised, double blind, placebo controlled trial of the effect of theophylline in prevention of vasomotor nephropathy in very preterm neonates with respiratory distress syndrome / D. B. Bartels // Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed. – 2006. – № 91. – P. F80–F84.
182. Bartels, D. B. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns / D. B. Bartels // Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed. – 2005. – № 90. – F53–F59.
183. Bejar, R. Focal necrosis of the white matter (periventricular leukomalacia): sonographic, pathologic and elec-troencephalographic features / R. Bejar [et al.] // AJNK. – 1986. – № 7. – P. 1073–1079.
184. Bennett, F. C. Long-term perspective on premature infant outcome and contemporary intervention issues / F. C. Bennett, D. T. Scott // Semn. Perinatal. – 1997, Jun. – № 21 (3). – P. 190–201.
185. Bhatia, J. Current options in the management of apnea of prematurity / J. Bhatia // Clin Pediatr (Phila). – 2000, Jun. – № 39 (6). – P. 327–336.
186. Biagioni, E. Electroencephalography in infants with periventricular leukomalacia: prognostic features at preterm and term age / E. Biagioni [et al.] // J. Child. Neurol. – 2000. – № 15 (1). – P. 1–6.
187. Blaymore-Bier, J. Outcome of extremely low-birth-weight infants: 1980–1990 / J. Blaymore-Bier [et al.] // Acta Paediatr. – 1994, Dec. – 83 (12). – P. 1244–1248.

188. Bocking, A. D. Fetal behavioral states: pathological alteration with hypoxia / A. D. Bocking // *Semin Perinatol.* – 1992. – № 16. – P. 252–261.
189. Bonhoeffer J. Immunisation of premature infants / C.-A. Siegrist, P. T. Heath // *Arch. Dis. Child.* – 2006. – № 91. – P. 929–935.
190. Boylan, G. B. Outcome of electroclinical, electrographic, and clinical seizures in the newborn infant / G. B. Boylan [et al.] // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1999. – № 41 (12). – P. 819–825.
191. Brooks-Gunn, J. Early intervention in low-birth-weight premature infants. Results through age 5 years from the Infant health and Development Program / J. Brooks-Gunn [et al.] // *JAMA.* – 1994, Oct. – № 272 (16). – P. 1257–1262.
192. Chapman, N. Retinal vascular network architecture in low birth-weight men / N. Chapman [et al.] // *J. Hypertens.* – 1997, Dec. – № 15. – P. 1449–1453.
193. Chen, Y. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys / Y. Chen [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – № 155. – P. 191–197.
194. Chien, L. Y. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers / Y. Chen [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – № 98. – P. 247–252.
195. Chien, L. Y. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers / L. Y. Chien [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – № 98. – P. 247–252.
196. Cioni, G. Neuroimaging and functional outcome of neonatal leukomalacia / G. Cioni // *Behav. Brain Res.* – 1992. – Vol. 49, № 1. – P. 7–19.
197. Clemett, R. Results of screening low-birth-weight infants for retinopathy of prematurity / R. Clemett, B. Darlow // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 1999, Jun. – № 10 (3). – P. 155–163.
198. Cloherty, J. P. *Manual of Neonatal Care* / J. P. Cloherty, A. R. Stark. – 4th ed. – Boston : Lippincott Raven, 1997.

199. Copp, A. J. Neuronal migrations disorders in humans and in mouse models : an overview / A. J. Copp, B. N. Harding // *Epilepsy*. – 1999. – Vol. 36, №2–3. – P. 133–141.
200. Cornblath, M. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds / M. Cornblath [et al.] // *Pediatrics*. – 2000, May. – № 105 (5). – P. 1141–1145.
201. Costeloe, K. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability / K. Costeloe [et al.] // *Pediatrics*. – 2000, Oct. – № 106 (4). – P. 659–671.
202. Craig, E. D. Socioeconomic status and preterm birth: New Zealand trends, 1980 to 1999 / E. D. Craig, J. M. Thompson, E. A. Mitchell // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2002. – № 86. – P. F142–F146.
203. Doyle, L. W. Growth and respiratory health in adolescence of the extremely low-birth-weight survivor / L. W. Doyle // *Clin. Perinatol.* – 2000. – № 27. – P. 421–432.
204. Doyle, L. W. Postnatal corticosteroids in preterm infants: systematic review of effects on mortality and motor function / L. W. Doyle, P. Davis // *J. Paediatr. Child Health.* – 2000. – № 36. – P. 101–107.
205. Doyle, L. W. Risks and benefits of steroids in preterm infants / L. W. Doyle, P. Davis, C. Morley // *J. Pediatr.* – 2001. – № 138. – P. 784–786.
206. Dubowitz, L. M. S. The neurological assessment of the pre-term and full-term infant / L. M. S. Dubowitz, V. Dubowitz, E. Mercuri // *Clinics in Developmental Medicine*. – London : MacKeith Press, 1999. – № 148.
207. Eggermont, E. Long-term results following premature birth / E. Eggermont // *Verb. K. Acad. Geneesk. Belg.* – 1996. – № 58 (2). – P. 141–154.
208. Elder, D. E. Autopsy after death due to extreme prematurity / D. E. Elder, J. M. Zuccollo // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. – P. F270–F272.

209. Embleton, N. E. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? / N. E. Embleton, N. Pang, R. J. Cooke // *Pediatrics*. – 2001. – № 107. – P. 270–308.
210. Escobar, G. J. Unstudied infants: outcomes of moderately premature infants in the neonatal intensive care unit / G. J. Escobar // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2006. – № 91. – P. F238–F244.
211. Fawer, C. Periventricular leucomalacia and neurodevelopmental outcome in preterm infants / C. Fawer, P. Deibolt, A. Calame // *Arch. Dis. Child.* – 1987. – Vol. 62. – P. 30–36.
212. Feige, A. Mortality and morbidity of small premature infants (<1500 g) in relation to presentation and delivery mode / A. Feige, A. Douros // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* – 1996, Mar. – № 200 (2). – P. 50–55.
213. Fewtrell, M. S. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease / M. S. Fewtrell [et al.] // *J. Pediatr.* – 2000. – № 137. – P. 668–673.
214. Franckart, G. Mortality and morbidity of low birth weight premature newborns in a French community from 1990 to 1994 / G. Franckart, X. Kurz, J. Rigo // *Rev. Med. Liege.* – 1998, Mar. – № 53 (3). – P. 138–143.
215. Futagi, Y. Neurologic outcomes for infants weighing less than 1000 grams at birth / Y. Futagi, Y. Suzuki, M. Goto // *No To Hattatsu.* – 1998, Jan. – № 30 (1). – P. 56–60.
216. Gelder-Hasker, M. R. van. Peri- and intraventricular cerebral sonography in second- and third-trimester high risk fetuses: a comparison with neonatal ultrasound and relation to neurological development / M. R. van Gelder-Hasker [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2003. – № 22. – P. 110–120.
217. Goldenberg, R. G. Intrauterine infection and preterm delivery / R. G. Goldenberg, J. C. Hauth, W. W. Andrews // *The New England J. of Med.* – 2000. – Vol. 18. – P. 1500.

218. Gray, P. H. Survival and neonatal and neurodevelopmental outcome of 12–29 week gestation infants according to primary cause of preterm delivery / P. H. Gray [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 1997, May. – № 37 (2). – P. 161–168.
219. Greenough, A. Risk factors for respiratory morbidity in infancy after very premature birth / A. Greenough [et al.] // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. – P. F320–F323.
220. Gunn, A. Central nervous system response to injury / A. Gunn, A. D. Edwards // *Pediatrics and Perinatology: The scientific basis* / ed. by P. D. Gluckman, M. A. Heymann-Arnold. – 2nd ed. – London, 1996. – P. 443–447.
221. Guyer, B. Annual summary of vital statistics – 1998 / B. Guyer [et al.] // *Pediatrics.* – 1999, Dec. – № 104 (6). – P. 1229–1246.
222. Hack, M. Long-Term Developmental Outcomes of Low Birth Weight Infants / M. Hack, N. K. Klein // *The Future of Children.* – 1995 – № 1. – P. 5.
223. Hack, M. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992–1995 / M. Hack [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2000, Jul. – № 154 (7). – P. 725–731.
224. Haines, L. ROP claims sight needlessly / L. Haines [et al.] // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. F240–F244.
225. Haines, L. UK population based study of severe retinopathy of prematurity: screening, treatment, and outcome / L. Haines [et al.] // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. – P. F240–F244.
226. Hakulinen, A. L. Diffusing capacity of the lung in school-aged children born very preterm, with and without bronchopulmonary dysplasia / A. L. Hakulinen [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 1996, Jun. – № 21 (6). – P. 353–360.
227. Hall, D. Quality of care by neonatal nurse practitioners: a review of the Ashington experiment / D. Hall, A R Wilkinson // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. – P. F195–F200.

228. Halsey, C. L. Extremely low-birth-weight children and their peers: A comparison of school-age outcomes. C. L. Halsey, M. F. Collin, C. L. Anderson. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* - 1996, Aug. - № 150 (8) - P. 791-794.
229. Hammon, F. G. Disseminated sepsis due to a Pantou-Valentine leukocidin producing strain of community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and use of intravenous immunoglobulin therapy. F. G. Hammon, S. W. Hancock, R. A. Primhak. *Arch. Dis. Child.* - 2006. - № 91.
230. Harding, D. Cognitive outcome and cyclooxygenase-2 Gene (-765 G/C) variation in the preterm. D. Harding [et al.]. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* - 2006, Aug. - № 91 - P. F104-F107.
231. Harrison, C. M. Exhaled breath measures of inflammation: are they useful in neonatal chronic lung disease? C. M. Harrison, C. C. Andersen. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* - 2005. - № 90 - P. F6-F10.
232. Hutten, M. E. Central nervous system neuronal migration. M. E. Hutten. *Ann. Rev. Neurosci.* - 1999. - № 22 - P. 511-539.
233. Hayakawa, F. Determination of timing of brain injury in preterm infants with periventricular leukomalacia with serial neonatal electroencephalography. F. Hayakawa [et al.] / *Pediatrics.* - 1999. - № 104. - P. 1077-1081.
234. Hediger, M. L. Muscularity and fatness of infants and young children born small or large-for-gestational-age. M. L. Hediger [et al.] / *Pediatrics.* - 2002. - № 110. - P. 1-7.
235. Hitti, J. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less / J. Hitti [et al.] / *Obstet. Gynecol.* - 2002. - № 99. - P. 1080-1088.
236. Holm, S. Extremely premature infants - who will decide their fate? S. Holm. *Ugeskr. Laeger.* - 1997, Dec. - № 159 (50) - P. 7475.
237. Hussain, N. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. N. Hussain, J. Clive, V. Bhandari / *Pediatrics.* - 1999, Sep. - № 104 (3) - P. 20.

238. Hutton, J. L. Differential effects of preterm birth and small gestational age on cognitive and motor development / J. L. Hutton [et al.] // Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed. – 1997, Mar. – № 76 (2). – P. 75–81.
239. Hutton, J. L. Effect of severity of disability on survival in north east England cerebral palsy cohort / J. L. Hutton, A. F. Colver, P. C. Mackie // Arch. Dis. Child. – 2000. – № 83. – P. 468–474.
240. Inder, T. Early detection of periventricular leukomalacia by diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques / T. Inder [et al.] // J. Pediatr. – 1999. – № 134. – P. 631–634.
241. Jongmans, M. Minor neurological signs and perceptual-motor difficulties in prematurely born children / M. Jongmans [et al.] // Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed. – 1997, Jan. – № 76 (1) . – P. 9–14.
242. Kaplan, M. Neonatal bilirubin production-conjugation imbalance: effect of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline prematurity / M. Kaplan [et al.] // Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed. – 2005. – № 90. – P. F123–F127.
243. Karlowicz, M. G. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988–1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy / M. G. Karlowicz, E. S. Buescher, A. E. Surka // Pediatrics. – 2000 Dec. – № 106 (6). – P. 1387–1390.
244. Katz-Salamon, M. Perinatal risk factors and neuromotor behaviour during the neonatal period / M. Katz-Salamon [et al.] // Acta. Paediatr. Suppl. – 1997, Apr. – № 419. – P. 27–36.
245. Keith, C. G. Retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants / C. G. Keith, L. W. Doyle // Pediatrics. – 1995, Jan. – № 95 (1). – P. 42–45.
246. Klebanoff, M. A. Preterm and small-for-gestational-age birth across generations / M. A. Klebanoff [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1997, Mar. – № 176 (3). – P. 521–526.

247. Korner, A. F. Prediction of the development of low birth weight preterm infants by a new neonatal medical index / A. F. Korner, D. Stevenson, H. C. Kraemer // *J. Dev. Behav. Pediatr.* – 1993, Oct. – Vol. 14, № 2. – P. 106–111.
248. Koumbourlis, A. C. Longitudinal follow – up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease / A. C. Koumbourlis [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 1996, Jan. – № 21 (1). – P. 28–34.
249. Kramer, M. S. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age : [Electronic resource] / M. S. Kramer [et al.] // *Pediatrics.* – 2001. – № 108 (2).
250. Kramer, M. S. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants / M. S. Kramer [et al.] // *J. Pediatr.* – 2002. – № 141. – P. 538–542.
251. La Pine, T. R. Outcome of Infants Weighing Less Than 800 Grams at Birth: 15 Years` Experience / T. R. La Pine, J. C. Jackson, F. C. Bennett // *Pediatrics.* – 1995. – № 96. – P. 479–483.
252. Lammens, M. Neuronal migration disorders in man / M. Lammens // *Eur. J. Morphol.* – 2000. – Vol. 38, № 5. – P. 327–333.
253. Landry, S. H. Environmental effects on language development in normal and high-risk child populations / S. H. Landry, K. E. Smith, P. R. Swank // *Semin. Pediatr. Neurol.* – 2002. – № 9. – P. 192–200.
254. Larnaout, A. Prognostic factors in congenit hemiplegia in full-term and preterm children / A.Larnaout [et al.] // *Tunis Med.* – 1999. – № 77 (12). – P. 644–647.
255. Law, C. M. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure / Law C. M. [et al.] // *Circulation.* 2002. – № 105. – P. 1088–1092.
256. Lawhon, G. Providing developmentally supportive care in the newborn intensive care unit: an evolving challenge / G. Lawhon // *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* – 1997, Mar. – № 10 (4). – P. 48–61.
257. Leech, R. W. Subependymal and intraventricular hemorrhages in the newborn / R. W. Leech, P. Kohlen // *Am. J. of Pathology.* – 1997. – № 77. – P. 465–476.

258. Leger, J. Prediction of the outcome of growth at 2 years of age in neonates with intra-uterine growth retardation / J. Leger, C. Limoni, P. Czernichow // *Early Hum. Dev.* – 1997, May 28. – № 48 (3). – P. 211–223.
259. Lemons, J. A. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996 [Electronic resource] / J. A. Lemons [et al.] // *Pediatrics.* – 2001, Jan. – № 107 (1). – P. E1.
260. Lercher, P. Birth weight, education, environment, and lung function at school age: a community study in an alpine area / P. Lercher, R. Schmitzberger // *Eur. Respir. J.* – 1997, Nov. – № 10 (11). – P. 2502–2507.
261. Longo, F. M. Nerve growth factor: Actions in the peripheral and central nervous system / F. M. Longo [et al.] // *Neurotrophic factors* / ed. by S. Loughlin, J. Fallon. – New York : Academic Press, 1993. – P. 209.
262. Lorenz, J. M. A quantitative review of mortality and developmental disability in extremely premature newborns / J. M. Lorenz [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 1998, May. – № 152 (5). – P. 425–435.
263. Marin-Padilla, M. Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage. III: Grey matter lesions of the neocortex / M. Marin-Padilla // *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* – 1999. – Vol. 58, №5. – P. 407–429.
264. Marret, S. Physiopathology of periventricular leukomalacia / S. Marret // *Revue Med. Bruxelles.* – 2003. – Vol. 24, № 5. – P. 416–419.
265. Marro, P. J. The Etiology and Pharmacologic Approach to Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Newborn / P. J. Marro // *NeoReviews.* – 2002. – Vol. 3, № 6. – P. 99–107.
266. McPhillips, M. Effects of replicating primary-reflex movements on specific reading difficulties in children: a randomised, double-blind, controlled trial / P.G. Hepper, G. Mulhern // *Lancet.* – 2000. – № 355. P. 537–541.

267. Medzhitov, R. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system / R. Medzhitov, C. A. Janeway // *Science*. – 2002. – Vol. 296. – P. 298–300.
268. Meirowitz, N. B. Effect of labor on infant morbidity and mortality with preterm premature rupture of membranes: United States population-based study / N. B. Meirowitz [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – № 97. – P. 494–498.
269. Mischel, R. E. Neurotrophic factors / R. E. Mischel, W. Mobley // *Pediatrics and Perinatology: The scientific basis* / ed. by P. D. Gluckman, M. A. Heymann-Arnold. – 2th ed. – London, 1996. – P. 368–371.
270. Msall, M. E. The Retina as a Window to the Brain in Vulnerable Neonates / M. E. Msall // *Pediatrics*. 2006, June. Vol. 117, № 6. P. 2287–2289.
271. Murata, Y. // Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia / Y. Murata [et al.] // *Brain and Development*. – 2005. – Vol. 27, № 1. – P. 17–21.
272. OCallaghan, M. J. Biological predictors and co-morbidity of attention deficit and hyperactivity disorder in extremely low birthweight infants at school / M. J. OCallaghan, J. M. Harvey // *J. Pediatr. Child. Health*. – 1997. – № 33 (6). – P. 491–496.
273. Pelkonen, A. S. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm / A. S. Pelkonen, A. L. Hakulinen, M. Turpeinen // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997, Oct. – № 156. – P. 1178–1184.
274. Pierrat, V. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localised and extensive cystic periventricular leucomalacia / V. Pierrat [et al.] // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2002. – № 84. – P. F151–F156.
275. Poll, T. van der. Coagulation and inflammation / T. van der Poll // *J. Endotoxin Res.* – 2001. – Vol. 7. – P. 301–304.
276. Prechtl, H. F. R. Continuity and change in early neural development / H. F. R. Prechtl // *Continuity of neural functions from prenatal to postnatal life* / ed. H. F. R. Prechtl. – Oxford : Blackwell Scientific, 1984. P. 1–15.

277. Redline, R. W. Maternal placental and other perinatal risk factors for chronic lung disease in very low birth weight / D. Wilson-Costello, R. W. Redline // *Infants Pediatr. Res.* – 2002. – № 52. – P. 5.
278. Reynolds, P. R. Neonatal cranial ultrasound interpretation: a clinical audit / P. R. Reynolds, R. C. Dale, F. M. Cowan // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2001. – № 84. – P. F92–F95.
279. Rieger-Fackeldey, E. Is There a Viability Centile for Extremely Growth-Retarded Infants? / E. Rieger-Fackeldey // *Pediatrics.* – Vol. 118 № 2. – 2006, Aug. – P. 818–819.
280. Rogowski, J. Cost-effectiveness of care for very low birth weight infants / J. Rogowski // *Pediatrics.* – 1998, Jul. – № 102. – P. 35–43.
281. Roth, S. C. Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia and neuro developmental outcome and brain growth at one year / S. C. Roth, D. Azzopardi, A. D. Edwards // *Dev. Med. Child. Neural.* – 1992. – № 32. – P. 285–293.
282. Saigal, S. Parental perspectives of the health status and health-related quality of life of teen-aged children who were extremely low birth weight and term controls / S. Saigal [et al.] // *Pediatrics.* – 2000, Mar. – № 105. – P. 569–574.
283. Saigal, S. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight / S. Saigal [et al.] // *Pediatrics.* – 2000, Feb. – № 105 (2). – P. 325–331.
284. Saling, E. Prevention of prematurity. A review of our activities during the last 25 years / E. Saling // *J. Perinat. Med.* – 1997. – № 25 (5). – P. 406–417.
285. Shevell, M. J. Neonatal neurologic prognostication: asphyxiated term newborn / M. J. Shevell, A. Majnemer, S. P. Miller // *Pediatr. Neurol.* – 1999. – № 21 (5). – P. 776–784.
286. Shinwella, E. S. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy / E. S. Shinwella [et al.] // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2000. – № 83. – P. F177–F181.

287. Sie, L. T. L. Early MR features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms / L. T. L. Sie [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2000. – № 21. – P. 852–861.
288. Stewart, W. B. Blood flow and metabolism in the developing brain / W. B. Stewart // *Semin. Perinatol.* – 1987. – № 9 (2). – P. 112–116.
289. Sugimoto, T. When do brain abnormalities in cerebral palsy occur? An MRI study / T. Sugimoto [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1995. – Vol. 37. – P. 285–292.
290. Tahraoui, S. L. Central Role of Microglia in Neonatal Excitotoxic Lesions of the Murine Periventricular White Matter / S. L. Tahraoui [et al.] // *Brain Pathology.* – 2001. – Vol. 11. – P. 56–71.
291. Thome, U. H. Ventilation strategies and outcome in randomised trials of high frequency ventilation / U. H. Thome, W. A. Carlo, F. Pohlandt // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. – P. F466–F473.
292. Tracey, K. J. Mind over immunity / K. J. Tracey, C. J. Czura, S. Ivanovo // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1575–1576.
293. Tracey, K. J. The inflammatory reflex / K. J. Tracey // *Nature.* – 2002. – Vol. 420. – P. 853–859.
294. Vohr, B. R. Neuropsychological and functional outcomes of very low birth weight infants / B. R. Vohr, M. E. Msall // *Semin. Perinatol.* – 1997, Jun. – № 21 (3). – P. 202–220.
295. Volpe, J. J. Brain injury in the premature infant-from pathogenesis to prevention / J. J. Volpe // *Brain Development.* – 1997. – 19 (8). – P. 519–534.
296. Volpe, J. J. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant / J. J. Volpe // *Pediatr. Res.* – 2000. – № 50. – P. 553–562.
297. Volpe, J. J. *Neurology of the Newborn* / J. J. Volpe. – Philadelphia : Saunders, 2001.

298. Vries, L. S. de, Neurological, electrophysiological and MRI abnormalities in infants with extensive cystic leukomalacia / L. S. de Vries [et al.] // *Neuropediatrics*. – 1987. – Vol. 18. – P. 61–66.
299. Vries, L. S. de. Role of cerebral function monitoring in the newborn / L. S. de Vries, L. Hellström-Westas // *Arch. Dis. Child. – Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. – F201–F207.
300. Wainwright, H. C. My approach to performing a perinatal or neonatal autopsy / H. C. Wainwright // *J. of Clinical Pathology*. – 2006. – № 59. – P. 673–680.
301. Waugh, J. Prevalence and aetiology of neurological impairment in extremely low birthweight infants / J. Waugh [et al.] // *J. Paediatr. Child Health*. – 1996, Apr. – № 32 (2). – P. 120–124.
302. Webster, J. I. Neuroendocrine regulation of immunity / J. I. Webster, L. Tonelli, E. M. Sternberg // *Annu. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 125–163.
303. Wessel, H. Maternal risk factors for preterm birth and low birthweight in Cape Verde / H. Wessel [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1996, Apr. – № 75 (4) . – P. 360–366.
304. Wood, N. S. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth / N. S. Wood [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2000. – № 343. – P. 378–384.
305. Zachariae, R. Hypnosis and Immunity / R. Zachariae // *Psychoneuroimmunology* / ed. R. Ader, D. L. Felten, N. Cohen. – New York : Academic Press, 2001. – P. 133–160.
306. Zaw, W. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards / W. Zaw, R. Gagnon, O. da Silva // *Pediatrics*. – 2003. – № 111. – P. 1273–1277.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД — артериальное давление
- АБТ — антибиотикотерапия
- АСШТР — асимметричный шейно-тонический рефлекс
- БОС — бронхообструктивный синдром
- ВНС — вегетативная нервная система
- ВСД — вегетососудистая дисфункция
- ВПР — врожденный порок развития
- ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние
- ВУИ — внутриутробная инфекция
- ДЦП — детский церебральный паралич
- ЖДА — железодефицитная анемия
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИВЛ — искусственная вентиляция легких
- ИП — интегральный показатель
- ИЛ — интерлейкин
- ИФ — интерферон
- ИВЗ — инфекционно-воспалительное заболевание
- ИМВП — инфекция мочевыводящих путей
- КРДС — кардиореспираторный дистресс-синдром.
- МКБ — мочекаменная болезнь
- НейСВ — нейросоматовегетативный «портрет» новорожденного
- НС — нервная система
- НСБ — нейроспецифические белки
- НСЕ — нейроспецифическая енолаза
- ОБМ — основной белок миелина
- ОРВИ — острая респираторно-вирусная инфекция
- ОАК — общий анализ крови

- ОАП — открытый артериальный проток
ОКИ — острые кишечные инфекции
ОАМ — общий анализ мочи
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
ПВИ — перивентрикулярная ишемия
ПВО — перивентрикулярная область
ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция
ПМР — психомоторное развитие
ППЦНС — перинатальное поражение центральной нервной системы
ПС — пищеварительная система
ППП — полное парентеральное питание
ПГИЭ — постгипоксическая энцефалопатия
РС — респираторная система
РН — ретинопатия недоношенных
СЗРП — синдром задержки развития плода
СЗП — свежзамороженная плазма
СПОН — синдром полиорганной недостаточности
ССС — сердечно-сосудистая система
СМЖ — спинномозговая жидкость
ФАН — фагоцитирующая активность нейтрофилов
ФПН — фетоплацентарная недостаточность
ФПК — факультет повышения квалификации
ФУВ — факультет усовершенствования врачей
ЧД — число дыханий
ЧСС — число сердечных сокращений
ЧБД — часто болеющие дети
ЧПП — частичное парентеральное питание
ЦМВ инфекция — цитомегаловирусная инфекция
ЦНС — центральная нервная система

MCV — средний объем эритроцита

MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците

NMI — индекс неонатального клинического риска

RDW — распределение эритроцитов по объему

HCO₃ — актуальные бикарбонаты

PO₂ — парциальное напряжение кислорода

SaO₂ — сатурация кислорода

Приложение 1. Избранные фрагменты медико-организационного стандарта динамического наблюдения за недоношенными детьми в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений

Цель и задачи разработки и внедрения стандарта

Целью разработки и внедрения временного стандарта является обеспечение детского населения Свердловской области доступной и квалифицированной медицинской помощью, основанной на научных результатах и высоком уровне доказательности, повышение эффективности профилактики заболеваний и качества жизни у недоношенных детей.

Задачи разработки и внедрения стандарта:

1. Определение спектра диагностических и лечебных услуг при оказании помощи недоношенным детям в условиях амбулаторно-поликлинической службы.
2. Определение реестра лекарственных средств, применяемых для лечения недоношенных детей с перинатальной энцефалопатией и дисфункциональными состояниями.
3. Определение алгоритмов диагностики, наблюдения и лечения недоношенных детей с перинатальной энцефалопатией, заболеваниями и дисфункциональными состояниями органов и систем.
4. Унификация расчетов стоимости медицинской помощи, разработок базовых программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги и оптимизации системы взаиморасчетов между территориями за оказанную медицинскую помощь недоношенным детям с перинатальной энцефалопатией и дисфункциональными состояниями органов и систем.
5. Контроль объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинском учреждении на территории в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

Принципы динамического наблюдения недоношенных детей в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений

1. Здоровый ребенок — здоровая семья.

Включает рациональное вскармливание, прогулки на свежем воздухе, ежедневный комплекс упражнений и элементы массажа, закаливания, купание в ванночке с приемами плавания, эмоциональное общение родственников с ребенком, активное воздействие на все органы чувств, профилактику ОРЗ, инфекционных заболеваний.

1. Приоритетность.

Учитывая наличие дисфункции со стороны практически всех органов и систем недоношенных детей, существует необходимость обязательной профилактики рахита и поздней железодефицитной анемии недоношенных детей; обязательным является выделение приоритетного синдрома и коррекция его. Чаще всего в первом полугодии жизни ведущей является функциональная недостаточность ЖКТ, в виде синдром абдоминальной боли, метеоризм, запоры, синдром мальабсорбции. Поэтому усилия врача должны быть направлены на восстановление именно этих нарушений. При этом медикаментозная терапия других состояний должна быть сведена к оптимально обоснованной и адекватной (например, назначение витамина D).

По мере решения приоритетной проблемы выделяется следующая, требующая непосредственного вмешательства. Попытка же одновременно решить все проблемы недоношенного ребенка с помощью медикаментозной терапии, несомненно, приведет к полипрагмазии и связанному с ней вредному воздействию на организм.

2. Этапность.

Подразумевает построение индивидуального плана наблюдения и реабилитации ребенка, исходя из особенностей перенесенных критических состояний неонатального периода, возможностей семьи и амбулаторно-поликлинического

участка. Также под этапностью понимается знание очередности восстановления нарушенных функций после перенесенных критических состояний периода новорожденности и особенностей функционирования всех органов и систем недоношенных детей в первые два года жизни.

3. Использование препаратов и методов с очевидным (оцениваемым) эффектом, основанным на принципах доказательной медицины.

Необходимо учитывать, что оценка эффективности применения 348 новых лекарств фармакологических компаний США в 1981–1988 годах показала: 12 препаратов (3%) внесли важный вклад в современную фармакотерапию, вклад 45 (13%) оценен как умеренный, 291 препарат (84%) внес небольшой или не внес никакого потенциального вклада. По мнению экспертов ВОЗ, $\frac{2}{3}$ из всех назначаемых детям лекарств малоценны или вообще бесполезны. Следовательно, выбирая медикаментозную терапию недоношенному ребенку, необходимо основываться только на очевидных эффектах.

4. Знание и учет, при назначении терапии, функциональных особенностей органов и систем недоношенных детей.

Наиболее интенсивные изменения в становлении функций важнейших органов и систем (почек, печени, легких, желудочно-кишечного тракта, эндокринной, иммунной и др.), обеспечивающих постоянство внутренней среды организма, приходятся на период первых трех лет жизни. Причем чем моложе ребенок, тем более выражены эти изменения. Так, например, необходимо помнить, что вследствие незрелости ферментных систем грудного ребенка значительная доля лекарств выводится в неизменном виде. Экскреция лекарств почками вследствие незрелости процессов клубочковой фильтрации и активной канальцевой экскреции также значительно ограничена. Такие особенности приводят к неэффективности назначенной терапии и одновременно повышают нагрузку на элиминационные органы, вызывая их дисфункцию. Клинические проявления дисфункции могут развиваться как сразу же после применения препарата, так и с отсрочкой, в последующие годы жизни (что происходит чаще).

Очень важно учитывать нейропластичность развивающегося мозга. Современные исследователи утверждают, что мозг в ответ на повреждение может образовывать новые нейроны и осуществлять трансплантацию незрелых нейронов в определенные отделы мозга, тем самым способствуя образованию устойчивых нервных связей. Особенно данный феномен характерен для недоношенных детей и определяет, наряду с другими факторами, их способность к более полному, по сравнению с доношенными детьми, восстановлению поврежденных участков мозга.

5. От простого к сложному.

Например, нет необходимости начинать терапию функциональной недостаточности ЖКТ с медикаментов. Первоначально обязательными являются коррекция нарушений с использованием диетотерапии и нормализация режима вскармливания и ухода за ребенком. Аналогично следует поступать при развитии нарушений со стороны других функциональных органов и систем.

6. Принцип медикаментозной монотерапии.

Большинство синдромов и заболеваний, характерных для недоношенных детей в первые два года жизни, хорошо поддаются терапии одним максимально необходимым и полезным в данной ситуации препаратом. Дисфункция со стороны многих органов и систем недоношенных детей (так называемая функциональная полиорганность) не аргумент для полифармакотерапии, сочетанного назначения медикаментов, как для лечения одного, так и нескольких дисфункциональных состояний.

7. Консилиум.

Необходимо совместное обсуждение всех проблем недоношенного ребенка врачами разных специальностей для определения единой тактики диспансеризации, выделения ведущей патологии и определения этапности решения проблем. Решающее слово должно принадлежать педиатру, учитывая несомненное преобладание соматических дисфункций у недоношенных детей. Несоблюдение этого принципа приводит к полипрагмазии.

Временный медико-организационный стандарт динамического наблюдения недоношенных детей с последствиями перинатальной энцефалопатии в возрасте 2-6 месяцев в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений

Синдром	Обследование консультации	Лечение	Частота встречаемости	Кратность наблюдения неврологом
Нарушение (задержка) моторного и психического развития (G80.3; G80.8)	П/показ: НСГ Инфекционист Окулист	Курсы массажа ежемесячно, №10 П/показ: Ноотропная терапия	0,25	1 раз/мес
Симптоматические судороги и ситуационно обусловленные пароксизмальные расстройства (R56.0, R.56.8)	П/показ: НСГ УЗИ вн. органов Педиатр Госпитализация	Фенобарбитал, препараты вальпроевой кислоты	0,03	1 раз/3 мес
Симптоматические эпилепсии и эпилептические синдромы раннего детского возраста. (G40, G40.0, G40.1.; G40.2, G40.4, G40.6, G40.8, G40.9, G41.0-G41.9)	П/показ: Госпитализация, НСГ, Педиатр, эпилептолог	Фенобарбитал, препараты вальпроевой кислоты	0,03	1 раз/3 мес
Гидроцефалия неуточненная (G91.9)	контроль прироста ОГ. и О. Гр. НСГ -1 раз/мес., п/показ: Окулист.	п/показ: ацетазоламид - разные схемы назначения	0,7	1 раз/мес
Различные формы гидроцефалии (G91, G91.0, G91.LG91.2, G91.8)	контроль прироста ОГ и О.Гр. (1 раз/нед). п/показ: НСГ, нейрохирург, Окулист, госпитализация в ОХН ОДКБ №1	п/показ: ацетазоламид - разные схемы назначения	0,05	Через две недели

Расстройство вегетативной автономной нервной системы (G90.9)	Контроль ЧД, ЧСС термометрия педиатр	По показаниям педиатра	0,8	1раз/3 мес.
Очаговые нарушения (парезы и параличи) (G81.1, G82.1, G83.1, G83.2) Двигательные (парезы, параличи) и чувствительные нарушения зависящие от локализации повреждения (G81.9, G82.3, G82.4)	П/показ: НСГ Ортопед или хирург.	Курсы массажа ежемесячно, №10 П/показ: Препараты, влияющие на мышечный тонус, озокеритовые и/или парафиновые аппликации	0,25	1раз/3 мес
Поражения черепных нервов (H52.5, H51.2, H49.0, H49.1, H49.2, H51.1, G51.8)	П/показ: НСГ Окулист	При поражении двигательной порции нервов: курсы массажа ежемесячно, №10 озокеритовые и/или парафиновые аппликации	0,01	1раз/3 мес

Другие болезни спинного мозга G95	П/показ: Рентгенография позвоночника. Ортопед или хирург. Госпитализация	Курсы массажа ежемесячно, №10 озокеритовые и/или парафиновые аппликации. п/показ: Препараты, влияющие на мышечный тонус. П/показ: Вазоактивные препараты	0,01	1раз/3 мес
Нарушения функции сфинктеров, спинальный мочевой пузырь (G95.8)	Не диагностируются в грудном возрасте			
Периферические парезы и параличи, зависящие от локализации повреждения (G51.0, G50.8, G82.0, G83.1, G83.2) Поражения нервных корешков и сплетений (G54, G54.0, G54.2, G54.8, G54.9)	П/показ: Рентгенография позвоночника Ортопед или хирург. Госпитализация	Курсы массажа ежемесячно №10 озокеритовые и/или парафиновые аппликации. П/показ: Препараты, влияющие на мышечный тонус П/показ: Вазоактивные препараты	0,01	1раз/3 мес

Тяжелые формы нарушения моторного развития (формирующиеся и сформированные ДЦП G80, G80.0 - G80.9)	П/показ: НСГ, Ортопед и/или хирург Госпитализация.	Курсы массажа ежемесячно №10 озокеритовые и/или парафиновые аппликации. П/показ: Препараты, влияющие на мышечный тонус	0,2	1 раз/3 мес
--	---	---	-----	-------------

Временный медико-организационный стандарт динамического наблюдения недоношенных детей с дисфункциональными состояниями и заболеваниями ЖКТ в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений III–IV уровня

Заболевания или синдром дисфункциональных состояний	Обследование, консультации	Лечение	Частота встречаемости	Кратность наблюдения педиатром
Острые кишечные инфекции	При неэффективности лечения, развитии тяжелых и средне-тяжелых форм ОКИ у детей грудного возраста и по социально-бытовым показаниям: госпитализация в инфекционное отделение ЦРБ	Лечение амбулаторно, или в инфекционном отделении	0,12	Амбулаторное лечение – Ежедневно, в первые 3 суток заболевания, На 1 день после выписки из отделения

Функциональная недостаточность ЖКТ, Синдром абдоминальной боли,	П/показ: копрология кала, хирург, При неэффективности терапии и нарастании симптоматики - направление на консультацию педиатра в ОДКБ№1	Рациональное вскармливание-уход, режимные мероприятия, диетотерапия, При неэффективности – медикаментозная монотерапия	0,75	1 раз/мес,
Функциональная недостаточность ЖКТ, Синдром срыгиваний	П/показ: копрология кала, хирург При неэффективности терапии и нарастании симптоматики - направление на консультацию педиатра в ОДКБ№1	Рациональное вскармливание, уход, режимные мероприятия, диетотерапия, При неэффективности – мед, монотерапия	0,5	1 раз/мес
Функциональная недостаточность ЖКТ, Синдром нарушенного всасывания	П/показ: копрология кала При неэффективности терапии и нарастании симптоматики - направление на консультацию в ОДКБ№1	Рациональное вскармливание, уход, режимные мероприятия, диетотерапия, При неэффективности – заместитель, Ферментотерапия,	0,7	1 раз/3 мес
Функциональная недостаточность ЖКТ, Синдром дисбиотических нарушений	П/показ: копрология кала, При неэффективности терапии и нарастании симптоматики - направление на консультацию педиатра в ОДКБ№1	Рациональное вскармливание-уход, режимные мероприятия, диетотерапия, При неэффективности – мед, терапия с целью селективной деконтаминации и коррекции м/флоры	1,0	1 раз/3 мес

Кандидоз слизистых ротовой полости	При неэффективности терапии и нарастании симптоматики - направление на консультацию педиатра в ОДКБ№1	Рациональное вскармливание уход, режимные мероприятия, диетотерапия, Местная антимикотическая терапия, При рецидивирующем течение -+ системная антимикотическая терапия	0,75	1 раз/3 мес
Функциональная недостаточность ЖКТ, Синдром моторных нарушений	П/показ: копрология кала, хирург При неэффективности терапии и нарастании симптоматики - направление на консультацию в ОДКБ№1	Рациональное вскармливание уход, режимные мероприятия, диетотерапия, При неэффективности – медикамент, монотерапия	0,75	1 раз/3 мес

Временный медико-организационный стандарт динамического наблюдения недоношенных детей с заболеваниями респираторной системы в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений

Заболевания	Обследование, консультации	Лечение	Частота встречаемости	Кратность наблюдения педиатром
ОРЗ	ОАК, П/показ: иммунолог	Симптоматическое	0,75	Ежедневно, активно, в первые 3 дня от начала заболевания
БОС	ОАК, П/показ: иммунолог, пульмонолог, Рентгенография органов грудной клетки, (в случае рецидива БОС-обязат, конс, Иммунолога, пульмонолога),	Ингаляционная терапия, при неэффективности - госпитализация	0,3	Ежедневно, активно, в первые 3 дня от начала БОС
БОС у детей с бронхолегочной дисплазией тяжелой степени	ОАК, П/показ: иммунолог, пульмонолог, Рентгенография органов грудной клетки,	Ингаляционная терапия (в т,ч,- ИКС), при неэффективности - госпитализация	0,05	Ежедневно, активно, в первые 3 дня от начала БОС

Временный медико-организационный стандарт динамического наблюдения недоношенных детей с дисфункциональными состояниями и заболеваниями ССС в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений

Заболевания	Обследование, консультации	Лечение	Частота встречаемости	Кратность наблюдения педиатром
Функционирующие фетальные коммуникации, Открытый артериальный проток	Консультация кардиолога П/показ: кардиохирург,	П/показ: кардиолога кардиохирурга	0,05	1 раз/мес,
Функционирующие фетальные коммуникации, Открытое овальное окно,	Эхо-КГ в 12 мес., при наличии гемодинамических нарушений – кардиолог, П/показ: кардиохирург,	П/показ: кардиолога кардиохирурга	0,35	1 раз/мес
Нарушения сердечного ритма, Синусовые тахикардии	ЭКГ-1 раз/год П/показ, – кардиолог, кардиохирург,	П/показ: кардиолога, кардиохирурга	0,6	1 раз/мес
Другие нарушения сердечного ритма,	Кардиолог П/показ, – кардиохирург,	П/показ: кардиолога, кардиохирурга	0,2	1 раз/мес

Временный медико-организационный стандарт динамического наблюдения недоношенных детей с дисфункциональными состояниями и заболеваниями органов мочевого выделения в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений

Заболевания и дисфункциональные состояния	Обследование, консультации	Лечение	Частота встречаемости	Кратность наблюдения педиатром
Инфекции мочевыводящих путей	ОАМ, ОАК, посев мочи, п/показ – нефролог, уролог	При неэффективности амбулаторного лечения — госпитализация в стационар	0,14	Ежедневно активно, в первые 3 дня от начала ИМВП
Кристаллурии	ОАМ-контроль 1 раз/3 мес., п/показ – нефролог, уролог	Диетотерапия	0,3	1 раз/ 3 мес
Пиелоектазии	УЗИ почек – в 6 мес., при сохранении пиелоектазии- УЗИ почек – в 12 мес., П/показ: Уролог,	-	0,35	1 раз/ 6 мес

Временный медико-организационный стандарт динамического наблюдения недоношенных детей с дисфункциональными состояниями и заболеваниями печени в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений

Заболевания и дисфункциональные состояния	Обследование, консультации	Лечение	Частота встречаемости	Кратность наблюдения педиатром
Затяжная желтуха недоношенных детей	ОАК, определение фракций билирубина (1 раз/7 дн.), п/показ – инфекционист, эндокринолог, обследование на TORCH комплекс,	При пикноцитозе-витамин Е, при наличии показаний – госпитализация	0,3	1 раз/7 дн.
Вторичный синдром холестаза	Определение фракций билирубина (1 раз/7 дн.)	П/показ,- урсофальк,	0,05	1 раз/ 7 дн.
Дисфункциональные расстройства билиарного тракта	П/показ: Копрология кала, УЗИ вн. органов, г/энтеролог,	Диетотерапия	0,15	1 раз/ 3 мес.

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

Заболевания	Обследование, консультации	Препараты	Частота встречаемости	Кратность наблюдения педиатром
Профилактика поздней ЖДА недоношенных детей	ОАК-1 раз/мес, до 6 мес, затем-1 раз/3 мес	Препараты железа для перорального применения	1,0	1 раз/1 мес.
Лечение ЖДА I степени	ОАК-1 раз/мес, П/показ: Гематолог	Препараты железа в дозе 3 мг/кг/сутки	0,7	1 раз/1 мес.
Лечение ЖДА II степени	ОАК-1 раз/мес, П/показ: Гематолог	Препараты железа в дозе 4 мг/кг/сутки	0,3	1 раз/1 мес.
Лечение ЖДА III степени	ОАК-1 раз/мес, П/показ: Гематолог определение ретикулоцитов	Препараты железа в дозе 5–6 мг/кг/сутки	0,1	1 раз/1 мес.

Временный медико-организационный стандарт динамического наблюдения недоношенных детей в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений (профилактика и лечение рахита)

Заболевания и дисфункциональные состояния	Обследование, консультации	Препараты	Частота встречаемости	Кратность наблюдения педиатром
Профилактика рахита	Ребенок из группы риска по развитию рахита - моча по Сулковичу 1 раз/мес, (до 6 мес,)	Начинается на 3–4 неделе жизни и до 18 мес, жизни в дозе 500-2000 МЕ ежедневно	1,0	1 раз/1 мес.
Лечение рахита легкой степени	Моча по Сулковичу -1 раз/мес,	Эргокальциферол – 2000-3000 МЕ ежедневно в течение 30-45 дней с последующим снижением до профилактической дозы,	0,3	1 раз/1 мес.
Лечение рахита средней степени	Моча по Сулковичу -1 раз/мес,, П/показ: исследование Са сыворотки крови, рентгенография костей	Эргокальциферол– 3000-4000 МЕ ежедневно в течение 30-45 дней с последующим снижением до профилактической дозы,	0,1	1 раз/1 мес.
Лечение рахита тяжелой степени	Моча по Сулковичу -1 раз/мес,, П/показ: исследование кальция сыворотки крови, рентгенография костей	Эргокальциферол – 5000 МЕ ежедневно в течение 30-45 дней с последующим снижением до профилактической дозы,	0,05	1 раз/1 мес.

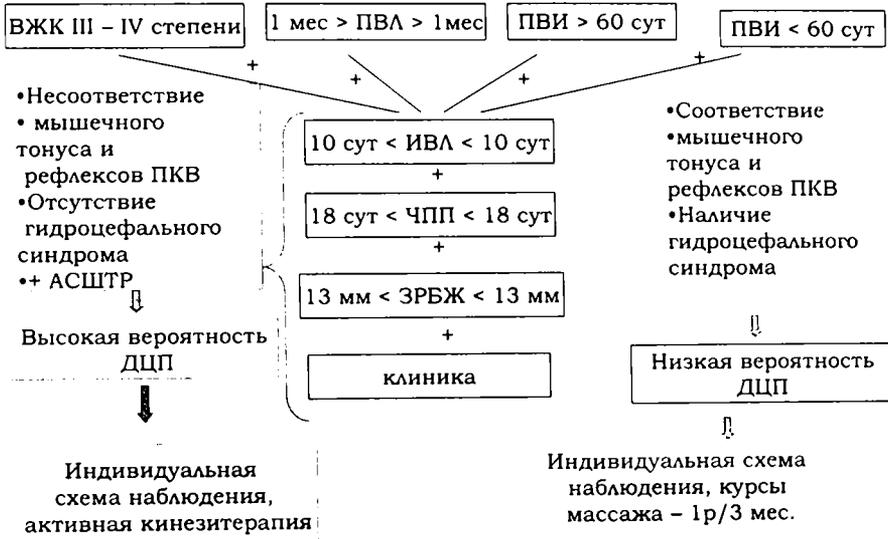
Алгоритм направления на консультативный прием и госпитализации недоношенных детей с амбулаторно-поликлинического участка



Консультативное наблюдение специалистов за недоношенными детьми на протяжении первых двух лет жизни

Специалисты	Возраст ребенка (месяцы жизни)														
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	18	21	24
Педиатр	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+		+
Невролог	+	+	+	+	+			+			+		+		+
Офтальмолог	+	+	+	+	++			+			+				+
Хирург		+	По показаниям									+			+
Ортопед	+			+				+			+				+
ЛОР-врач	По показаниям										+				+
Сурдолог			+								+	По показаниям			
Логопед	По показаниям										+		+		+
Психолог	По показаниям										+				+
Врач ЛФК		+			+			+			+		+		+
Стоматолог	По показаниям								+						+

Алгоритм действий врача-невролога при первичном посещении недоношенного ребенка



Алгоритм действий врача-педиатра при первичном посещении недоношенного ребенка



Принципы вакцинопрофилактики недоношенных детей в возрасте первых двух лет жизни

1. Вакцинопрофилактика глубоко недоношенных детей, перенесших сепсис, некротический энтероколит, гипогаммаглобулинемию, должна осуществляться в условиях специализированного центра и под руководством клинического иммунолога.

2. Всем недоношенным детям необходим индивидуальный график вакцинопрофилактики с использованием вакцины «Имовакс-полио».

3. Перед прививкой необходимо исследование гемограммы с развернутой лейкоцитарной формулой. При наличии нейтропении в ОАК вакцинация откладывается до нормализации гемограммы. Прививать ребенка можно только при наличии нормальных цифр сегментоядерных нейтрофилов. При диагностировании нейтропении в двух последовательных гемограммах необходима консультация гематолога и иммунолога.

4. Этапность вакцинопрофилактики соответствует национальному календарю вакцинопрофилактики.

5. В случае наличия в анамнезе аллергических проявлений (как со стороны кожных покровов, так и респираторной системы) необходима подготовка к вакцинации, заключающаяся в назначении антигистаминных препаратов второго поколения в возрастной дозе за три дня до прививки, в день прививки и три дня спустя прививки.

6. При наличии у ребенка гидроцефального синдрома в стадии субкомпенсации или только произошедшей компенсации (в течение предыдущего месяца), ему рекомендовано назначение диакарба ежедневно в течение трех дней до и после прививки в дозе 10мг/кг/сут. с одновременным приемом препаратов калия (аспаркам).

Показания к иммунологическому обследованию

1. Наличие нейтропении, тимомегалии II–III степени.
2. Наличие гипогаммаглобулинемии, иммунодефицитных состояний в семье.
3. Дети, перенесшие ОРЗ свыше четырех раз на первом году жизни и свыше шести раз на втором году жизни.
4. Дети, перенесшие более двух синуситов в год, острую пневмонию, рецидивирующие инфекции мягких тканей (абсцессы, фурункулы).

**Приложение № 2. Нейросоматовегетативный портрет новорожденного
(НейСВ)**

	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
ЦЕНТРАЛЬНАЯ И ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА				
Неврологический статус	Периодическое беспокойство, умеренные гипертонус и гиперрефлексия, оживление ф/з рефлексов, повышение сухожильных рефлексов	Вялость, гипотония, гипорефлексия, смена периодов вялости и беспокойства гиперестезия, судорожная готовность, негрубая очаговая симптоматика	Апатия, адинамия, атония, арефлексия, судороги клонические, клонико-тонические, грубая очаговая симптоматика	Атония, адинамия, арефлексия, тонические судороги, судорожный статус, грубая очаговая симптоматика, бульбарные расстройства, фиксированные расширенные зрачки
Сознание	Сохранено	Снижено до сопора	Кома 1	Кома 2, 3
НСГ	ПВК 1 ст, умеренный ПВО (сохраняется 1–2 недели).	Негрубая ПВИ, ПВО (сохраняется 3 недели), ПВ-ИВК 2 ст.	Грубая ишемия, ПВЛ, ПВ-ИВК 3ст.	Отек мозга, ПВ-ИВК 4 ст., окклюзия ликворопроводящих путей
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА				
	Компенсирована	Субкомпенсирована	Декомпенсирована	Резкая декомпенсация
Сердечная деятельность	ЧСС 115–180 в мин.,	ЧСС 180–200 или 100–120 в мин.,	ЧСС 200–225 или 60–100 в мин.	ЧСС < 60 или > 225 в мин.
Проявления сердечной недостаточности	Нет	Развитие СН 1 ст.	Развитие СН 2 ст.	Развитие СН 3 ст.
Центральная гемодинамика	Пульс на лучевой артерии удовлетворительных характеристик, АД в пределах нормы, соотношение $P_s \setminus A_d = N$	Пульс на лучевой артерии со сниженными характеристиками. сист. АД: донош < 80 мм рт. ст., недонош < 65 мм рт. ст., АД относительно стабильно	Пульс на локтевой артерии сист. АД: донош < 50 мм рт. ст, недонош < 40 мм рт. ст, инотропная поддержка эффективна. АД нестабильно	PS в подмышечной впадине сист. АД: донош < 40 мм рт. ст, недонош < 25 мм рт. ст, инотропная поддержка неэффективна даже на высоких дозах
Мониторинг АД и Ps	Нет показаний, АД-норма.	Периодически по показаниям сист. АД: дон. < 80 мм рт. ст., недон. < 65 мм рт. ст.	Показан мониторинг сист. АД: дон. < 50 мм рт. ст., недон. < 40 мм рт. ст.	Показан мониторинг сист. АД: дон. < 40 мм рт. ст. недон. < 25 мм рт. ст.

РЕСПИРАТОРНАЯ СИСТЕМА

	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Дыхание (визуально)	40–60 в мин.	Учащенное, поверхностное, 60–70 в мин.	Форсированное, неритмичное 70–90 в мин.	Повторяющиеся апное, патологические типы дыхания, > 90 в мин.
Биомеханика	Нет нарушений.	Раздувание крыльев	Выраженное	Выраженное
Дыхания		Носа, умеренное западение межреберий	Западение межреберий, умеренное втяжение грудины и западение	Втяжение грудины и западение эпигастрия
Дыхание (аускультивно)	Пуэрильное, проводится по всем полям	Ослабленное равномерно, умеренно	Ослаблено значительно, локально	Не проводится
Шунто-диффузионные расстройства	Цианоза нет	Периоральный цианоз или акроцианоз	Общий цианоз, умеренно выраженный	Выраженный общий цианоз
PO_2 / FiO_2		$PO_2 / FiO_2 > 250$ мм рт.ст	$PO_2 / FiO_2 100–250$ мм рт. ст.	$PO_2 / FiO_2 < 100$ мм рт. ст.
Рентгенография грудной клетки	Норма	Поствентиляционный трахеобронхит, РДС 1 ст. без ИВЛ	Дренированный или ненапряженный пневмоторакс, сегментарная пневмония, РДС 2–3 ст., начинающийся отек легких	Эмфизема, напряженный пневмоторакс, тотальная пневмония, с-м «белого легкого», отек легких, синдром «шокового легкого», пневмоперикард, пневмомедиастинум
Кислородотерапия	Нет показаний	Вспомогательная ИВЛ, СРАР	Продленная традиционная ИВЛ	Жесткие параметры ИВЛ, ВЧИВЛ

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Состояние ЖКТ	Удовлетворительное	Компенсированное	Декомпенсированное	Несостоятельность
Моторная и эвакуаторная функция	Отсутствие пареза кишечника, отсутствие патологического отделяемого по желудочному зонду, остаточный объем желудочного содержимого не более 10% от объема предыдущего кормления, пальпация живота: доступность пальпации, мягкий, безболезненность, аускультативно активная перистальтика кишечника	Динамический функциональный дисбаланс моторики кишечника, парез кишечника 1 степени, остаточный объем по желудочному зонду 20–50% от объема предыдущего кормления, пальпация живота: доступность пальпации, мягкий, безболезненность, аускультативно умеренное снижение перистальтики кишечника	Органические изменения, парез кишечника 2 ст., остаточный объем по желудочному зонду превышает объем предыдущего кормления, появление застойного содержимого, патологических примесей по желудочному зонду (геморраж, желчь, зелень, большое количество слизи), пальпация живота: доступность пальпации, мягкий, урчание, умеренная болезненность, аускультативно вялая перистальтика кишечника	Выраженные органические изменения, парез кишечника 3 степени, большое количество застойного содержимого, желудочно-кишечное кровоотечение, признаки перитонита, (блестящая, отечная передняя брюшная стенка, отечность мошонки), пальпация живота: недоступность, напряжение, болезненность, аускультативно отсутствие перистальтики кишечника
Рентгенография брюшной полости	Норма	Небольшое вздутие петель кишечника	Перераздутые петли кишечника, чаши Клобера	Свободный воздух, жидкость в брюшной полости. Высокая или низкая кишечная непроходимость

СИСТЕМА ЭКСКРЕЦИИ

Почасовой диурез	2-4 мл\кг\ч (после 3 суток жизни)	1-2 мл\кг\ч (после 3 суток жизни)	менее 1 мл\кг\ч (после 3 суток жизни)	0–0,5 мл\кг\ч (после 3 суток жизни)
Суточный диурез	Диурез сохранен	Олигурия	Анурия, эффективность мочегонной терапии, полиурия	Стойкая анурия, без эффекта на применение диуретиков > 1 суток
Мочевина (ммоль/л)	Норма	Кратковременное 7,0–10,0	10,0–19,9	>20

Калий	Норма	До 6,6 эпизодически	Постоянное повышение до 7,5 ммоль/л	> 7,5 ммоль/л или < 3 ммоль/л
Печень	Функциональные изменения, размеры +2см из-под края реберной дуги, консистенция эластичная	Функционально-органические изменения, размеры +4см, консистенция умеренно плотная	Печеночная недостаточность 1-2 ст. размеры: прогрессирующая гепатоспленомегалия, консистенция плотная, гепатоассоциированный геморрагический синдром	Печеночная недостаточность 3 ст. Печеночная кома, размеры: прогрессирующее увеличение печени, выраженная гепатоспленомегалия, кровотечения, вызванные гепатоассоциированной патологией гемостаза
Сахар крови	Норма	Эпизодическая гипогликемия	Гипогликемия коррегируется введением глюкозы или гипергликемия купируется на фоне снижения углеводной нагрузки	Выраженная гипергликемия (>11 ммоль/л) или выраженная гипогликемия, плохо поддающаяся коррекции
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	60–171	171–256	256–342	> 342
Прямой билирубин (мкмоль/л)	<10% от общего билирубина	10–30% от общего билирубина	>50% от общего билирубина и/или >256 мкмоль/л	>90% от общего билирубина и/или >342 мкмоль/л
АЛТ, АСТ	Норма	Умеренные проявления цитолиза	Увеличение количества ферментов в 2–5 раз	Более чем в 10 раз увеличение индикаторных ферментов
ШФ	Норма (до 360)	360–500	500–900	>900