

На правах рукописи

**ФАРЕЙТОР
ЕЛЕНА ВАЛЕНТИНОВНА**

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

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор **Черданцева Галина Афанасьевна**

Официальные оппоненты

Громада Наталья Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры педиатрии ФПК и ПП

Ахмадеева Эльза Набихметовна – доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет» Минздрава России заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2013 г. в ___ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с текстом автореферата – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak.ed.gov.ru и на сайте академии: www.usma.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор



Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время особое внимание уделяется изучению состояния здоровья детей с массой тела при рождении менее 1500 г. Актуальность проблемы недоношенности в последние годы возросла в связи с переходом российского здравоохранения на новые критерии живорожденности, рекомендуемые ВОЗ. Современные научные достижения в области перинатальных технологий позволили повысить уровень выживаемости недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) (Волгина С.Я., 2002; Дементьева Г.М., 2004; Демьянова Т.Г., 2005; Байбарина Е.Н., 2011; Виноградова И.В., 2012). Частота рождения детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ - менее 1 000 г) — 0,2%, с очень низкой массой тела (ОНМТ - от 1 000 до 1 500 г) - 0,8%. Однако именно эта категория младенцев определяет высокую смертность, заболеваемость и формирование инвалидизирующей патологии детского населения. В связи с чем, во многих современных работах уделяется большое внимание анализу состояния здоровья, показателей физического и нервно - психического развития детей, родившихся раньше срока (Дементьева Г.М., 2004; Андреюк О. Г., 2011; Сорокина З.Х., 2011; Сахарова Е.С., 2002; Федорова Л.А., 2003; Шалина Р.И., 2005; Баркун Г.К., 2013; Бенис Н.А., 2011; Руденко Н.В., 2012; Курносоев Ю.В., 2013), зависимости этих критериев от срока преждевременных родов и факторов, приводящих к сверххранним родам.

Современная интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с ОНМТ при рождении не предотвращают, к сожалению, формирования отставаний массы тела и роста этих детей на первом году жизни (Алямовская Г.А., 2009; Котлова Ю.В., 2010; Clark R. H., 2003; Bloom В.Т., 2003). Для понимания постнатального физического развития детей с ОНМТ очень важно учитывать изменения процессов метаболизма во время адаптации к жизни.

Энергетический обмен и увеличение массы тела у недоношенных детей с ОНМТ (Нароган М.В., 2007), несомненно, связан с условиями выхаживания, профилактикой энергетических затрат. Не меньшее значение имеют осложнения, формирующиеся в неонатальном периоде (БЛД, ОАП и т.п.), влияющие на кислородный статус организма. Именно гипоксия является одним из важных пусковых моментов при различных нарушениях обмена веществ. Недостаточное поступление кислорода в клетку организма приводит к снижению синтеза АТФ, что в свою очередь, может приводить к закономерным метаболическим и морфологическим нарушениям, вплоть до гибели клетки. На фоне хронической тканевой гипоксии возможно сни-

жение процессов синтеза структурных компонентов мембран, что несомненно влияет на процесс роста всего организма. Исследования клеточного метаболизма у глубоко недоношенных детей в динамике их роста в доступной литературе встречаются единичными фрагментами (Аксенов Д.Б., 2005; Паршин Е.В. 2009), что и определило актуальность данной работы.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

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

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

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

Научная новизна

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

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

Доказано, что нервно-психическое, моторное и речевое развитие недоношенного ребенка на первом году жизни, состояние его здоровья и уровень физического развития непосредственно связаны с его соматометрическими данными в 38-40 недель гестации

Практическая значимость

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

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

Апробация работы

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

диатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Киев, 2009 г.).

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

Разработан «Способ прогнозирования дефицита роста глубоко недоношенных детей с очень низкой массой тела в постконцептуальном возрасте 38-40 недель», получен патент (патент на изобретение № 2467328, зарегистрирован 20/11/2012).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований, представленные в диссертации, внедрены в практику отделения патологии новорожденных и недоношенных детей и в учебный процесс ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России.

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

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего источника, в том числе иностранных. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных в работе задач проведено сравнительное когортное обследование 104 новорожденных детей (дети с массой тела при рождении менее 1500 грамм – 84, условно здоровые доношенные новорожденные – 20) в период с 2006 по 2009 гг.

Критерий включения в основные группы – масса тела при рождении менее 1500 г, недоношенный срок гестации до 33 недель, стабилизация витальных функций к возрасту 1 месяца. Критерии исключения – несоответствие критериям включения, наличие антенатальных пороков развития, генетической и хромосомной патологии.

С учетом поставленной цели и задач исследования все недоношенные дети

(84 ребенка) с массой тела при рождении менее 1500 грамм ретроспективно, при достижении ими ПКВ 38-40 недель были разделены на две основные группы наблюдения. Поскольку величина массы тела более вариабельна и в большей мере подвержена влиянию воздействующих факторов (питание, уход), а наиболее устойчивым показателем уровня физического развития является длина тела, отражающая морфофункциональную активность роста и созревания различных систем и органов, именно показатель роста и явился критерием, относящим детей к той или иной группе.

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

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

3-ю группу (группу контроля) составили 20 условно здоровых доношенных новорожденных детей, родившихся у женщин благоприятного репродуктивного возраста, не имеющих соматических и гинекологических заболеваний, с беременностью, завершившейся неосложненными родами и послеродовым периодом. Все новорожденные группы контроля были приложены к груди матери в родовом зале, находились на грудном вскармливании, выписаны домой на 4-5-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

Исследования кислородного статуса и биохимические исследования проведены в ходе проспективного анализа у 84 детей с массой тела менее 1500 грамм в возрасте 1 месяца и в ПКВ 38-40 недель, в катамнезе в группе недоношенных детей данные исследования проведены у 76 детей в скорригированном возрасте 6 месяцев и 12 месяцев и у 20 условно здоровых доношенных детей.

Экзамнационную группу для проверки эффективности способа прогнозирования развития дефицита роста к ПКВ 38-40 недель составили 35 недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 грамм.

Методы исследования. Анамнестический: анализ медицинской документации обменная карта беременной (форма 113/у), история развития новорожденного (форма 027/у), история развития ребенка (форма 112/у). Создана электронная форматированная карта, в которую были внесены данные об особенностях течения гестаци-

онного периода, интра-, неонатального периодов, постнеонатального развития детей.

Клинический: оценка состояния ребенка при рождении и в период ранней адаптации: показатели по шкале Апгар, антропометрические показатели, анализ структуры заболеваемости в периоде ранней постнатальной адаптации, а также катанестическое обследование в скорректированном возрасте 12 месяцев жизни с изучением динамики физического, нервно - психического развития, соматической заболеваемости.

Уровень физического развития при рождении определяли с помощью оценочных таблиц по Г.М. Дементьевой, поскольку, в проведенных исследованиях последних лет существенных отличий показателей ФР от общепринятых российских стандартов среди всего контингента недоношенных детей с ГВ от 24 до 37 недель не выявлено. Физическое развитие детей в возрасте от 1 месяца до 15 месяцев оценивалось с использованием региональных нормативов по центильным таблицам и регрессионным шкалам физического развития.

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

Лабораторные методы

Гематологические: Гемограммы выполнены на гематологическом анализаторе «Cell-Dyn – 3500R» фирмы «Abbott diagnostics» (США).

Кислотно-основное состояние и газовый состав крови исследовались на аппарате ABL-700 фирмы «Radiometr» (Дания). Состояние кислородного и кислотно-основного гомеостаза изучали определением в капиллярной крови. Также на данном аппарате определяли содержание электролитов: натрия (Na⁺), калия (K⁺), хлорида (Cl⁻).

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

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

Статистические: обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows 98, «Statistica 6.0» с предварительной оценкой нормальности распределения. При нормальном распределении признака данные представлены в виде средней величины и среднеквадратичного отклонения (В.С.Мхитарян, 2005). Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов) – непараметрический критерий χ^2 (хи-квадрат), в случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони (различия средних считались статистически достоверными, если уровень значимости не превышал 0,01). Для определения информативности показателей и создания алгоритма диагностики нарушений применяли процедуру дискриминантного анализа, реализованного в прикладной программе «Statgraphics 2.1». Исследование взаимосвязи между параметрами проводили с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (r). Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,01$ и $< 0,05$

Кратность исследований:

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

Клинический анализ периферической крови брался в возрасте 1 месяца жизни, далее – при достижении ПКВ 38 - 40 недель, затем в 8 - 9 месяцев жизни (соответствующего скорректированному возрасту 6 месяцев) и в 14 - 15 месяцев (соответствующего скорректированному возрасту 12 месяцев).

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико - анамнестическая характеристика детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм и их матерей

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

Средний возраст матерей во всех группах был одинаковый $29,4 \pm 1,2$ лет.

Анализ анамнестических данных матерей исследуемых групп выявил наличие различной экстрагенитальной патологии: болезней системы кровообращения у женщин обеих групп, представленных артериальной гипертензией I-III степени, вегетососудистой дистонии (34,4% и 53,9% женщин 1-й и 2-й групп соответственно, $p < 0,05$), у 15,4% женщин 2-й группы – патологий эндокринной системы в виде ожирения I - III степени и гипотиреоза ($p < 0,05$), болезней крови, проявившихся, в основном, анемией легкой степени тяжести преимущественно у матерей 2-ой группы (31,1% и 75,2% у женщин 1-й и 2-й групп соответственно, $p < 0,0001$), болезней мочеполовой системы в основном в виде пиелонефрита.

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

Рождению детей с массой тела менее 1500 грамм при рождении предшествовало осложненное течение настоящей беременности и родов:

формирование угрозы прерывания беременности отмечено у 50,0% и 59,6% женщин 1-й и 2-й групп соответственно ($^{1,2-k} p < 0,01$), преэклампсии средней и тяжелой степени зарегистрирована у 37,5% и 46,2% женщин 1-й и 2-й групп соответственно ($^{1,2-k} p < 0,05$), хронической фетоплацентарной недостаточности субкомпенсированной – у 50,0% и 46,2%, декомпенсированной формы – у 3,1% и 19,2% женщин 1-й и 2-й групп соответственно ($p < 0,01$).

Формирование СЗРП в течение настоящей беременности было выявлено в 1,3 раза чаще у матерей детей второй группы, чем среди матерей, детей первой группы. Однако в первой группе наиболее часто во время беременности был выяв-

лен СЗРП I степени (в 21,9% случаев), а во второй группе преобладал СЗРП II степени (25,0%). СЗРП III степени был выявлен только у 9,6% женщин второй группы.

Наступление настоящей беременности у 18,5% матерей основных групп произошло в результате процедур вспомогательных репродуктивных технологий, при этом у матерей 2-й группы в 5 раз чаще, чем во 1-й группе ($p < 0,01$).

У женщин основных групп выявлена высокая частота оперативного родоразрешения (78,1% и 86,5% в 1-й и 2-й группе соответственно против 14,3% в контрольной группе, $p < 0,01$).

Более низкая, чем у доношенных новорожденных, оценка по шкале Апгар у детей основных групп как на 1-й минуте: $3,81 \pm 1,35$ и $4,15 \pm 1,29$ балла у детей 1-й и 2-й групп соответственно ($p < 0,01$), так и на 5-й минутах жизни: $5,52 \pm 0,93$ и $5,87 \pm 1,01$ балла у детей 1-й и 2-й групп соответственно ($p < 0,01$), свидетельствовала о большей тяжести перинатальной асфиксии.

Средний гестационный возраст недоношенных детей при рождении в обеих основных группах был одинаковым: $29,00 \pm 1,60$ и $29,33 \pm 2,04$ недель в 1-ой и 2-ой группах.

Все средние антропометрические показатели при рождении у недоношенных детей второй группы были достоверно ниже ($^{1-2}p \leq 0,001$), чем у детей первой группы (таблица 1).

Таблица 1

Антропометрические показатели детей при рождении

Показатели	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 52)	Уровень значимости (p)
Масса, гр	$1264,50 \pm 169,18$	$1059,54 \pm 205,40$	$^{1-2} p = 0,0000$
Рост, см	$38,19 \pm 2,78$	$35,63 \pm 2,99$	$^{1-2} p = 0,0001$
Окружность головы, см	$27,34 \pm 1,88$	$25,84 \pm 2,34$	$^{1-2} p = 0,0015$
Окружность груди, см	$25,28 \pm 1,87$	$23,43 \pm 2,50$	$^{1-2} p = 0,0003$

Отмечена высокая частота встречаемости задержки внутриутробного развития (ЗВУР) в основных группах. У детей второй группы ЗВУР отмечена в 1,5 раза чаще, чем у детей первой группы. Причем ЗВУР гипотрофический вариант преобладал среди детей первой группы – у 21,9%, а ЗВУР гипопластический вариант – среди детей второй группы – в 42,3% случаев.

Около 35% детей в каждой основной группе были от многоплодной беремен-

ности.

В структуре заболеваемости в неонатальный период у детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм в обеих группах преобладала сочетанная патология. У каждого ребенка имел место СДР различной степени тяжести, что потребовало проведение ИВЛ у 81,3% детей первой группы и у 59,6% детей второй группы. Достоверных различий в длительности проведения ИВЛ выявлено не было, и в среднем она составила $10,23 \pm 5,76$ дней у детей первой группы и $10,81 \pm 5,15$ дней у детей соответственно второй группы.

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

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

Во всех группах чаще имело место поражение ЦНС ишемически-гипоксического генеза. У недоношенных детей основных групп церебральная ишемия была II-III степени тяжести, а в группе доношенных детей церебральная ишемия встречалась только легкой степени тяжести.

Перинатальное поражение ЦНС ишемически - геморрагического генеза было выявлено у 46,9% и у 34,6% детей первой и второй групп соответственно. Достоверных различий в степени выраженности ВЖК II-III степени в группах недоношенных детей выявлено не было.

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

Отмечается высокая частота инфекционной патологии у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм: в первой группе ВУИ выявлена у 62,5% детей, во второй группе – у 65,4%. Развитие внутриутробного сепсиса стафилококковой этиологии имело место с одинаковой частотой среди детей основных групп. Достоверных различий в развитии пневмонии и менингита среди недоно-

шенных детей основных групп выявлено не было. Врожденная цитомегаловирусная и герпетическая инфекция в 3 раза чаще встречалась у детей второй группы.

При наблюдении в течение 2-3 месяцев жизни (за это время недоношенные дети достигли постконцептуального возраста 38-40 недель) и контрольном осмотре неврологом и НСГ – исследовании сохраняется высокая частота неврологической патологии среди недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм (рисунок 1).

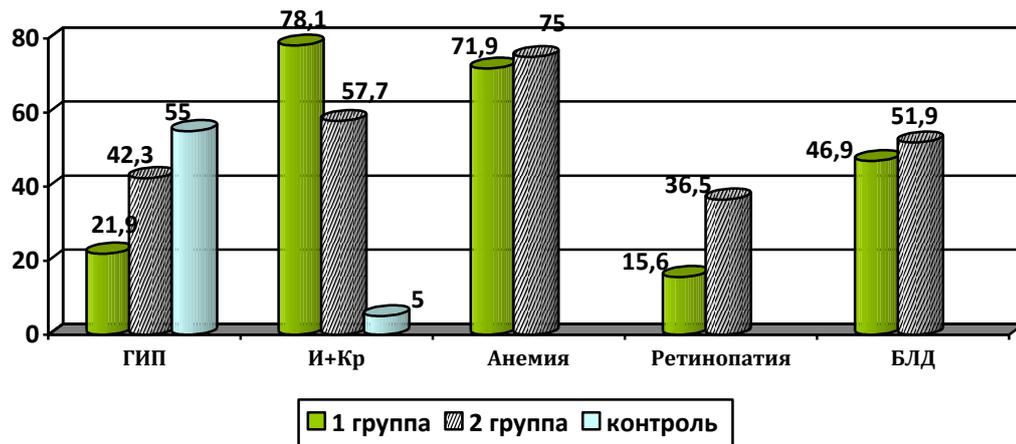


Рис. 1. Заболеваемость недоношенных при достижении ПКВ 38-40 недель

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

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

В клинической картине поражения центральной нервной системы у недоношенных детей основных групп при достижении ПКВ 38-40 недель доминировали синдром двигательных нарушений и синдром вегето-висцеральных дисфункций.

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

Бронхолегочная дисплазия сформировалась у 50% недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 грамм, в основном с гестационным возрастом 26-30 недель. Более часто БЛД наблюдалась у детей второй группы, при этом достоверно чаще у недоношенных детей второй группы имела место тяжелая степень данной патологии (у 9,38% и 25% детей 1-ой и 2-ой группах соответственно).

Основная масса детей составили группу риска по формированию ретинопатии недоношенных, т. е. 84,4% детей первой группы и 61,54% - второй. Достоверно чаще ретинопатия недоношенных к постконцептуальному возрасту 38-40 недель сформировалась у детей второй группы. Преобладала ретинопатия I степени. У 56% детей среди всех наблюдаемых нами недоношенных с массой тела менее 1500 грамм прогрессирование ретинопатии потребовало проведение неоднократных этапов лазеркоагуляции, преимущественно это были дети второй группы.

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

Каждый недоношенный ребенок имел изменения со стороны нервной системы, что явилось следствием перинатального поражения ЦНС у детей (рис.2).

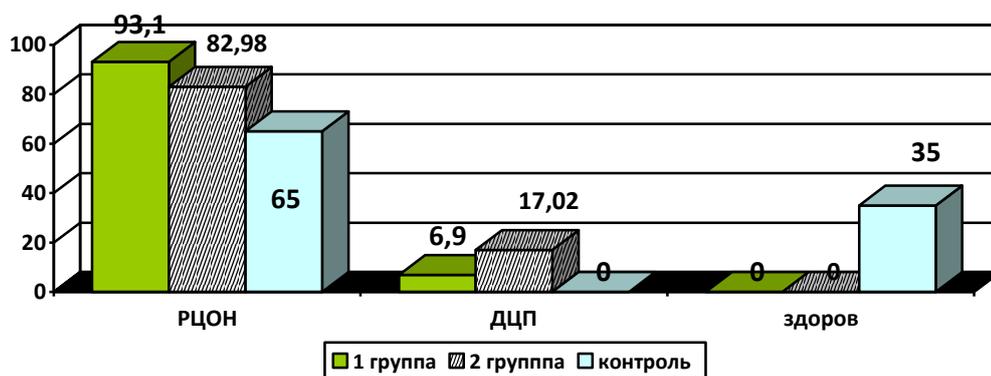


Рис. 2. Структура неврологической патологии детей на первом году жизни

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

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

Увеличилось количество детей сформировавших гипертензионно-гидроцефальный синдром. Гипертензионно-гидроцефальный синдром (ГГС) достоверно чаще встречался у недоношенных детей, однако более высокий процент наблюдался в первой группе – 82,76% ($^{1-2} p \leq 0,05$, $^{1-к} p \leq 0,001$), во второй группе ГГС был у 59,57% ($^{2-к} p \leq 0,05$). Достоверно чаще у глубоко недоношенных детей встречался синдром вегетативных дисфункций с одинаковой частотой в основных группах у 72-74, 41% ($^{1-к, 2-к} p \leq 0,001$). Развитие судорожного синдром было отмечено только у детей с ЭНМТ во второй группе – в 4,26%. Бульбарный синдром чаще наблюдался у детей свыше 1000 грамм у 10% в каждой основной группе. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ) имел место в основном у детей до 1200 грамм второй группы – в 17,02% ($^{1-2} p \leq 0,05$), в первой группе СПНРВ выявлен не был, а в группе контроля только в 5% случаев.

В скорректированном возрасте одного года среди недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм синдром двигательных нарушений наблюдался преимущественно в виде пирамидной недостаточности. В 1,5-2 раза реже у детей основных групп по сравнению с предыдущим сроком встречался нижний спастический парапарез. Однако более высокая частота формирования как спастического парапареза, так и спастического тетрапареза отмечалась у детей с низким уровнем физического развития.

В 2 раза уменьшились проявления ГГС среди недоношенных детей основных групп, причем преобладала стадия компенсации. Оставалась высокой частота встречаемости синдрома вегетативных дисфункций среди детей основных групп.

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

Таблица 2

Психомоторное развитие недоношенных детей в скорректированном
возрасте одного года

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

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

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

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

При катамнестическом наблюдении среди глубоко недоношенных детей выявлен высокий уровень соматической патологии

Среди сопутствующей патологии у недоношенных детей на первом году жизни наиболее часто встречалась анемия, рахит.

Достоверно чаще у детей второй группы был выявлен субклинический гипотиреоз - в 17,0% случаев, в первой группе данная патология встретилась только у

одного ребёнка ($^{1-2,2-k}p \leq 0,05$). Следует отметить, что транзиторная иммунологическая недостаточность в 2,5 раза чаще развивалась у детей второй группы.

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

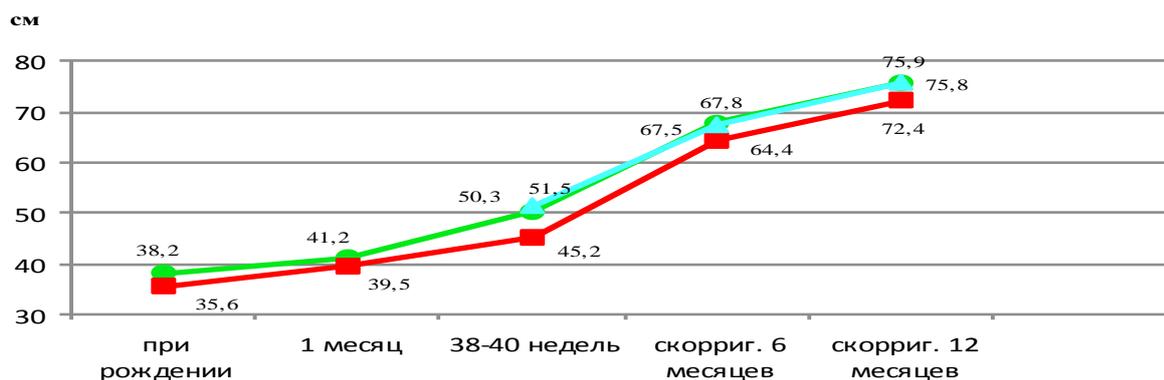
Достоверно частой патологией у недоношенных явилось нарушение колонизации микрофлоры кишечника у 41,4% детей в 1 группе, у 56,5% во 2 группе по сравнению с группой контроля – 7,1% детей ($^{1-k,2-k}p \leq 0,01$).

ОРЗ на первом году жизни перенес практически каждый недоношенный ребенок, однако, среди детей первой группы только 6,9% были отнесены к группе часто болеющих, а во второй группе категорию ЧБД составили 34,0 % детей ($^{1-2,2-k}p \leq 0,05$). Осложнения после перенесенного ОРЗ достоверно чаще встречались у детей второй группы ($^{1-2,2-k}p \leq 0,05$) у 10,6% детей в виде бронхита и у 6,5% - в виде пневмонии, в первой группе развитие бронхита было отмечено только у 3,5% детей.

Процессы роста и развития организма ребёнка часто протекают неравномерно и быстро реагируют на изменения внутренней среды и воздействия окружающих условий. Все средние антропометрические показатели при рождении, при достижении ПКВ 38-40 недель, в скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев у детей второй группы были достоверно ниже ($^{1-2}p \leq 0,001$), чем у детей первой группы

Хотя прибавка в росте как в первом, так и во втором полугодии у детей второй группы была выше, чем у детей первой группы ($^{1-2, 2-k}p \leq 0,01$). В течение первого полугодия длина тела у детей первой группы увеличилась на $17,46 \pm 0,33$ см., у детей второй группы – на $18,95 \pm 0,38$ см., в группе доношенных детей длина тела за первые шесть месяцев увеличилась на $15,96 \pm 0,50$ см. Во втором полугодии первого года жизни прибавка в росте у детей первой группы составила $7,98 \pm 0,34$ см., во второй – $8,43 \pm 0,24$ см., а в группе контроля $8,35 \pm 0,35$ см.

Динамика длины тела у детей на первом году жизни



Динамика массы тела у детей на первом году жизни



Среднемесячная прибавка в массе у детей второй группы как в первом, так и во втором полугодии, ниже, чем у детей в первой группе и в контрольной группе.

Для объективизации оценки физического развития был использован центильный метод.

Параметр роста, который и явился критерием включения ребенка в ту или иную группу, с учетом центильного коридора распределялся следующим образом. В первой группе детей (рисунок 3) значения роста при достижении ребенком ПКВ 38-40 недель располагались в 3-5 центильных коридорах, что соответствовало средним показателям в популяции. Во второй группе величина роста у 13,46% относилась к зоне низких величин, а у 86,54% - к зоне очень низких величин.

Показатели массы тела, находящиеся в зоне средних величин в ПКВ 38-40 недель в первой группе детей были у 84,38%, а у 15,63% детей этой группы значения массы тела относились к разряду ниже средней. Во второй же группе показатели массы у 50% детей располагались в пределах 10-50 центиля, у 17,31% детей – в

пределах 3-10 центиля, а у 32,69% детей – в зоне ниже 3 центиля. Распределение показателей окружности груди у недоношенных детей в группах соответствовало распределению значений длины тела.

Разброс показателей массы тела, роста, окружности груди детей в группах в возрасте скорректированных 6 месяцев по центильным коридорам имел следующий вид. В первой группе величина роста ребенка у всех детей (100%) располагалась в зоне средних величин, т.е. в 4-5 коридорах. Во второй группе у 53,5% рост имел среднее значение, а у 46,51% - низкое или очень низкое значения. Масса тела в возрасте шести скорректированных месяцев у детей первой группы была в зоне 3-5 центиля в 84,61 % случаев, по сравнению с ПКВ 38- 40 недель в этой группе появились дети (15,38%) с дефицитом массы тела. Во второй группе в динамике также увеличилась доля детей до 60,46% с отставанием в массе тела.

В скорректированном возрасте одного года (фактический возраст 14-15 месяцев) у детей первой группы показатель роста в 100% находился в пределах 3-4 центильных коридорах (рисунок 4), во второй группе у 48,57% детей сохранялось отставание в росте, причем у 31,43% - величина роста располагалась ниже 3 центиля, а у 17,14% - в зоне низких значений; 51,43% детей этой группы имели средние показатели роста.

У детей первой группы ситуация по массе тела не изменилась по сравнению с предыдущим сроком оценки, и 84% имели средние показатели, во второй же группе детей увеличилось количество детей с формированием дефицита в массе тела до 71,43%. В группе контроля все дети имели средние показатели массы тела и роста на протяжении первого года жизни.

месячном возрасте

В результате наблюдения у недоношенных детей выявлена следующая динамика физического развития на первом году жизни (таблица 4).

Динамика физического развития недоношенных детей в течение первого года жизни

Группы	Возраст	Среднее физическое развитие				Низкое физическое развитие			
		гармоничное		дисгармоничное, дефицит массы тела		гармоничное		дисгармоничное (низкий рост, ср. масса)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа	38-40нед. (32)	32	100	-	-	-	-	-	-
	9мес. (26)	22	84,62	4	15,38	-	-	-	-
	15мес. (25)	21	84	4	16	-	-	-	-
II группа	38-40нед. (52)	-	-	-	-	28	53,85	24	46,15
	9мес. (43)	15	34,9	9	20,9	18	41,9	1	2,3
	15мес. (35)	10	28,6	9	25,7	16	45,7	-	-
Контроль	38-40нед. (20)	20	100	-	-	-	-	-	-
	9мес. (20)	20	100	-	-	-	-	-	-
	15мес. (20)	20	100	-	-	-	-	-	-

Инвалидность среди наблюдаемых нами глубоко недоношенных детей оформлена в 21,09% случаев. В основном это дети с ЭНМТ при рождении.

В первой группе, инвалидность оформлена у 2 детей (6,90%). Достоверно выше инвалидность оформлена среди детей второй группы, у 14 детей (29,79%) ($p \leq 0,01$), что связано с высоким процентом детей с ЭНМТ в этой группе. В структуре инвалидности у наблюдаемых нами детей ведущими причинами явились поражения ЦНС и органа зрения.

Таблица 5

Структура инвалидности глубоко недоношенных детей.

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

При исследовании КЩС и газового гомеостаза крови у детей *на первом месяце жизни* выявлены признаки компенсированного дыхательного ацидоза (таблица 6).

Кислородный статус недоношенных детей на первом месяце жизни ($M \pm m$)

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

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

Высокий показатель альвеоло - артериального градиента по кислороду pO₂(A-a)_e и повышение фракции внутрилегочного шунта (Fshunt(T)) у детей первой группы указывают на нарушение переноса кислорода через альвеолярную мембрану, что несомненно связано с высокой частотой развития БЛД у глубоко недоношенных детей. Однако, отсутствие достоверной разницы по величине парциального напряжения кислорода в капиллярной крови (pO₂ в пределах нормы) и сатурации гемоглобина (sO₂) у детей основных и контрольной групп свидетельствует о сохранении нормальной газообменной функции легких.

Достоверное повышение парциального напряжения углекислого газа (pCO₂) у недоношенных детей основных групп (^{1-к}p ≤ 0,01; ¹⁻²p ≤ 0,05) и, как следствие, достоверное снижение pH на этом фоне следует рассматривать как компенсаторную реакцию организма глубоко недоношенного ребенка, направленную на снижение сродства гемоглобина к кислороду и повышение высвобождаемого количества кислорода из одной молекулы оксигемоглобина (КДО - вправо). Об этом свидетельствует отсутствие достоверной разницы по величине P50(T)c во всех группах, хотя уро-

вень фетального гемоглобина у детей основных групп достоверно выше, чем в контроле, а как известно фетальный гемоглобин обладает повышенным сродством к молекуле кислорода.

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

Концентрация общего гемоглобина в крови у недоношенных детей достоверно ниже, чем у доношенных, что подтверждает наличие и гемического компонента гипоксии, снижая кислородотранспортные функции крови, в связи с чем отмечено достоверное снижение общей концентрации кислорода ctO_2c в крови у детей основных групп ($^{1-к. 2-к} p \leq 0,01$).

Метаболические особенности организма глубоко недоношенного ребенка при достижении ими *ПКВ 38-40 недель* отражают прогрессирование гипоксических нарушений (таблица 7).

Достоверное снижение ($^{1-2, 2-к} p \leq 0,01$) парциального напряжения кислорода в капиллярной крови (pO_2) более выраженное у детей второй группы при достижении *ПКВ 38-40 недель* указывает на нарушение газообменной функции легких у этих детей, приводя к снижению насыщения гемоглобина кислородом (sO_2), что является дополнительным неблагоприятным фактором развития гипоксических нарушений на фоне прогрессивного снижения гемоглобина до $110,55 \pm 7,09$ г/л у детей первой группы и до $100,97 \pm 3,16$ г/л у детей второй группы против $210,4 \pm 24,28$ г/л в контрольной группе. Фракция же фетального гемоглобина у детей основных групп при достижении ими *посконцептуального* возраста 38-40 недель соответствует параметрам доношенного ребенка.

Имеющиеся нарушения обмена газов в легких подтверждает и высокий уровень шунтирования кровотока в легких $Fshunt (T)c$ у глубоко недоношенных детей, наибольшее значение данного параметра отмечено во второй группе детей. Возрастание этого показателя наблюдается при увеличении числа альвеол уже не вентили-

руемых, но еще кровоснабжаемых, при 30% и более больные нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ). О напряженной работе легких у глубоко недоношенных детей свидетельствует и повышение дыхательного индекса (RI) более выражено среди детей второй группы ($^{1-2, 2-к} p \leq 0,05$).

Таблица 7

Кислородный статус недоношенных детей при достижении ПКВ 38-40 недель ($M \pm m$)

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

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

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

К скорригированному возрасту 6 месяцев (что соответствует 8-9 месяцам фактического возраста) достоверной разницы в кислородном статусе недоношенных детей по сравнению с группой контроля не выявлено. Однако остаются высокими показатели, отражающие газообменные процессы в легких, особенно у детей с ЭНМТ, имеющих в анамнезе тяжелую степень БЛД. Значение дыхательного индекса (RI(T)c) и артериоло-артериального градиента по кислороду ($pO_2(A-a)$) в 1 и 2 основных группах также остаются повышенными: в 1 группе RI(T)c составляет $58,33 \pm 5,44\%$, во 2 - $60,93 \pm 4,19\%$, а в группе контроля - $49,67 \pm 3,93$; уровень $pO_2(A-a)$ в 1 группе $37,59 \pm 2,58$ мм рт. ст., во 2 - $41,11 \pm 1,90$, в контроле - $33,90$ мм рт. ст. ($^{1-2, 2-k} p \leq 0,05$), что приводит к более низкому уровню парциального напряжения кислорода (pO_2) в капиллярной крови у детей второй группы - $67,17 \pm 2,22$ мм рт. ст. ($^{1-2, 2-k} p \leq 0,05$), а в первой группе данный параметр составил $70,00 \pm 3,94$ мм рт. ст., не влияя при этом на уровень общей концентрации кислорода в крови (ctO_{2c}).

Уровень лактата у детей второй группы достоверно более высокий ($^{2-k} p \leq 0,05$), хотя и укладывается в пределы нормы для детей данного возраста.

При достижении *скорригированного возраста 12 месяцев* (хронологический возраст детей - 14-15 месяцев) у детей основных групп показатели газового гомеостаза приближались к показателям контрольной группы.

Оставались несколько повышенными у недоношенных детей показатели, отражающие газообменную функцию легких (RI(T)c, $pO_2(A-a)$, Fshunt(T)c), однако достоверной разницы этих показателей между основными группами и группой контроля выявлено не было. Сохранялся повышенным уровень лактата как в первой, так и во второй группах.

Процессы адаптации организма глубоко недоношенного ребенка сопряжены с активацией анаэробного гликолиза, развитием гиперферментемии. При исследовании уровня ферментов в сыворотке крови *на первом месяце жизни* у недоношенных детей был выявлен повышенный уровень ЛДГ. Отмечался высокий уровень ЩФ в 2 - 2,5 раза выше у недоношенных детей по сравнению с контрольной группой ($^{1-2, 1-k} p \leq 0,05$, $^{2-k} p \leq 0,01$), особенно у детей с экстремально низкой массой тела (уровень щелочной фосфатазы составлял от 746,9 до 1195 Ед/л). Уровень АСТ и АЛТ у детей основных групп был ниже.

При достижении ПКВ 38-40 недель достоверные различия были выявлены при определении уровня ЩФ. Сохраняющиеся высокие показатели щелочной фосфатазы указывают на интенсивность процессов энергообмена в динамике роста недоношенного ребенка на фоне тканевой и гемической гипоксии. Дефицит кислорода провоцирует активацию анаэробного пути окисления глюкозы с развитием метаболического ацидоза, что может приводить к разрушению биомембран клеток и к деактивации ферментных транспортных систем, что подтверждается снижением уровня ЛДГ на фоне повышенного содержания лактата в организме недоношенных детей при достижении ими постконцептуального возраста 38-40 недель. Уровень АСТ и АЛТ при достижении детьми основных групп доношенного срока гестации приближались к параметрам группы контроля.

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

Аналогичной оставалась картина и в скорригированном возрасте 12 месяцев.

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

К ПКВ 38-40 недель у детей основных групп формируется гипопроотеинемия более выражена у детей первой группы. Содержание белка составляет $47,23 \pm 0,82$ г/л в первой группе, $48,46 \pm 0,81$ г/л во второй группе, и $55,09 \pm 1,21$ г/л в контрольной группе ($^{1-к, 2-к} p \leq 0,001$). Наличие гипопроотеинемии отражает как интенсивность процесса роста недоношенного ребенка, так и возможно сохраняющуюся незрелость белковосинтетической функции печени. Сохраняется высоким уровень креатинина в крови детей основных групп ($^{1-к, 2-к} p \leq 0,01$), что, по-видимому, свидетельствует как об ишемии почек, так и о МФН почек. Холестерин крови у недоношенных детей при достижении ими ПКВ 38-40 недель соответствует значениям группы контроля.

В динамике наблюдения, *к скорректированным 6 месяцам*, в крови глубоко недоношенных детей была нивелирована гипопроотеинемия, оставалось повышенным содержание креатинина в 1.5 раза по сравнению с группой контроля ($^{1-к, 2-к} p \leq 0,01$).

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

Как известно недоношенность часто характеризуется незрелостью ионорегулирующих, осморегулирующих функций, ограниченной способностью поддерживать водно-электролитный гомеостаз организма. По содержанию натрия в крови недоношенных и доношенных детей *на первом месяце жизни* достоверной разницы не выявлено. Отмечается более высокая концентрация кальция в крови детей основных групп, чем в группе контроля ($1,33-1,36 \pm 0,01$ – в группах недоношенных детей, $1,22 \pm 0,07$ ммоль/л – в группе доношенных ($^{1-к, 2-к} p \leq 0,01$)). Достоверной разницы по содержанию калия в крови у детей первой основной группы и группы контроля выявлено не было, тогда как у детей второй группы на первом месяце жизни выявлены более высокая концентрация калия в крови - $7,15 \pm 0,35$ ммоль/л ($^{1-2, 2-к} p \leq 0,05$). Низкая концентрация хлора в крови была выявлена у недоношенных детей основных групп с достоверной разницей по отношению к контролю (в I группе содержание хлора составило $106,93 \pm 0,75$ ммоль/л, во II группе – $107,33 \pm 0,66$, в контроле – $115,40 \pm 1,96$ ($^{1-к, 2-к} p \leq 0,001$), что несомненно связано с развитием респираторного ацидоза у недоношенных детей.

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

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

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

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

На основании результатов проведенного клинического и лабораторного обследования детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм с использованием дискриминантного анализа были выявлены наиболее информативные параметры и разработан способ прогнозирования формирования дефицита роста ребенка в ПКВ 38-40 недель у детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм, с вычислением прогностического индекса D по формуле:

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

K1 – наличие у матери ХФПН декомпенсированной формы во время настоящей беременности; K2 – наличие у матери НМПК III степени во время настоящей беременности; K3 – наличие у матери патологии со стороны эндокринной системы;

если есть, то K1, K2, K3 = 1, если нет то K1, K2, K3 = 0;

K4 – уровень лактата в крови ребенка на первом месяце жизни (моль/л);

K5 – уровень p50 - напряжение кислорода при 50% насыщении - в крови у ребенка на первом месяце жизни (мм рт. ст.); Const. - 4,02.

Получив $D > 0$, прогнозируют у данного ребенка дефицит роста в ПКВ 38-40 недель, если же $D \leq 0$, то судят об отсутствии формирования дефицита роста у ребенка к данному сроку.

Информативность (или чувствительность) алгоритма прогноза дефицита роста в ПКВ 38-40 недель составляет 80,77%. Специфичность (или чувствительность) алгоритма выявления детей без дефицита роста) 83,33%. Эффективность правила прогноза составляет 81,8%. Разработанный способ позволил наряду со стандартными протоколами обследования включить дополнительные исследования новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 грамм для определения детей группы высокого риска для подбора адекватной схемы вскармливания.

ВЫВОДЫ

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

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

3. Развитие хронической тканевой и клеточной гипоксии с признаками эндогенной интоксикации препятствуют адекватному росту недоношенного ребенка, не позволяя ему достичь к ПКВ 38-40 недель антропометрических параметров, соответствующих доношенным детям. Восстановление показателей обменных процессов не происходит и к году жизни, что характеризует позднее созревание систем метаболизма у глубоко недоношенных детей.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям, родившимся с массой тела менее 1500 грамм, рекомендуется дополнительное определение в возрасте 1 месяца КОС крови (p50 и уровня лактата) с целью прогнозирования формирования дефицита роста недоношенного ребенка в ПКВ 38-40 недель.

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новорожденные с массой тела менее 1000 грамм: адаптация и преодоление нарушений в условиях перинатального центра // А.М. Литвинова, Н.В. Башмакова, Г.А. Черданцева, **Е.В. Фарейтор** // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Нерешенные проблемы перинатальной патологии». – Нижневартовск (ХМАО), 2005. – С. 116-119.
2. **Фарейтор. Е.В.** Клинико-метаболические особенности новорожденных с очень низкой массой тела Определение маркеров функционального состояния лимфоцитов у новорожденных с экстремально низкой массой тела // **Е.В. Фарейтор**, Г.А. Черданцева, А.М. Литвинова, Л.А. Пестряева // **Уральский медицинский журнал.** – 2008. - № 12 (52). – С. 100-104.
3. Особенности гемограммы в раннем неонатальном периоде у детей с экстремально низкой массой тела // Л.А. Пестряева, Г.Е. Стоцкая, Н.А. Холманских, А.М. Литвинова, **Е.В. Фарейтор** // **Уральский медицинский журнал.** – 2009. - № 7 (61). – С. 14-17.
4. **Фарейтор Е.В.** Особенности физического развития детей, родившихся с очень низкой массой тела, в динамике первого года жизни // **Е.В. Фарейтор**, А.М. Литвинова // **Уральский медицинский журнал.** – 2011. - № 12 (90). – С. 155-162.
5. Клинико - метаболические особенности глубоконедоношенных детей // **Е.В. Фарейтор**// Материалы I Конгресса федерации педиатров стран НСГ «Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – Киев, 2009. – С. 144.
6. Катамнестическое наблюдение детей с очень низкой массой тела при рождении // **Е.В. Фарейтор** // Материалы I Конгресса федерации педиатров стран НСГ «Ребёнок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – Киев, 2009. – С. 143.
7. Оксидативный баланс у новорожденных с ОНМТ после проведенной респираторной поддержки // Л.А. Пестряева, А.М. Литвинова, **Е.В. Фарейтор** // Материалы IV Регионального научного форума «Мать и дитя». – Екатеринбург, 2010. – С. 299.
8. Особенности гемограммы в раннем неонатальном периоде у детей с ЭНМТ // Л.А. Пестряева, Г.Е. Стоцкая, Н.А. Холманских, А.М. Литвинова, **Е.В. Фарейтор** // Труды научно-практической конференции «Лабораторная медицина в свете Концепции развития здравоохранения России до 2020 года». – Москва, 2009. – С.155-156.
9. Тканевая гипоксия как фактор риска задержки постнатального развития недоношенных детей с массой тела менее 1500 грамм. // **Е.В. Фарейтор**// Материалы III Конгресса акушеров-гинекологов, V российско-германского конгресса акушеров-гинекологов «Репродуктивное здоровье в центре внимания медицинского сообщества». – Екатеринбург, 2013. –С.78.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ - аланин-аминотрансфераза
АСТ - аспартат-аминотрансфераза
БЛД - бронхолегочная дисплазия
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
ГВ – гестационный возраст
ДТБС – дисплазия тазобедренных суставов
ДЦП – детский церебральный паралич
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ЛДГ – лактат- дегидрогеназа
НМПК – нарушение маточно-плацентарного кровотока
ОНМТ – очень низкая масса тела
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
ПКВ - постконцептуальный возраст
ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы
РДС – респираторный дистресс- синдром
РЦОН - резидуальная церебральная органическая недостаточность
СЗРП – синдром задержки развития плода
ФР – физическое развитие
ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
СРАР -метод респираторной поддержки с постоянным положительным давлением на выдохе
ЧБД – часто болеющие дети

ФАРЕЙТОР
ЕЛЕНА ВАЛЕНТИНОВНА

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

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России от 12.11.2013 г.

