

На правах рукописи

ХОДКЕВИЧ

Полина Евгеньевна

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ, В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Федорова Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Фурман Евгений Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Павлинова Елена Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом ДПО, проректор по учебной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__»_____2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) по адресу: Томская область, г. Томск, Московский тракт 2, 634050.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – <https://lib.ssmu.ru/>

Автореферат разослан «__»_____2025 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
доцент

Старовойтова Елена Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (2023) доля новорожденных, родившихся преждевременно, варьирует от 4% до 16% в зависимости от страны, при этом осложнения, ассоциированные с недоношенностью, являются ведущими причинами младенческой смертности. Состояние здоровья человека во многом определено течением перинатального периода жизни: различные неблагоприятные факторы, действующие на плод и новорожденного, могут вызывать функциональные и структурные изменения в тканях и органах развивающегося организма, которые в будущем увеличивают риск развития хронических заболеваний у взрослых (Е.А. Сандакова и др., 2019, Е.О. Ohuma et al., 2023, А.И. Сафина и др., 2020).

Благодаря усовершенствованию возможностей перинатальной медицины и развитию высокотехнологичной медицинской помощи в неонатологии отмечается значительный рост выживаемости недоношенных детей с низкой (НМТ), очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ), клинический прогноз и исход данной когорты детей во многом зависит от массы тела при рождении, срока гестации и качества оказания перинатальной помощи (N. Halfon et al., 2018, И.А. Деев и др., 2016, А.И. Сафина и др., 2020).

В зарубежной и отечественной литературе описаны исследования, в рамках которых проведена оценка особенностей нервно-психического и физического развития, а также структуры заболеваемости недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении и срока гестации (И.А. Деев и др., 2016, А.И. Сафина и др., 2020, В. Du et al., 2023, М.Х. Liu et al., 2023, Z. Chen et al., 2022). В отечественной литературе описано крупное когортное исследование недоношенных новорожденных, проведенное Мироновой А. К. с соавт. в 2023 году (n=2961), в котором отражены данные по структуре заболеваемости, выявлен ряд биологических предикторов развития инвалидизирующих состояний в раннем детском возрасте. В ряде других отечественных работ получены данные по лабораторным предикторам ближайшего и отдаленного неблагоприятного клинического прогноза когорты глубоко недоношенных новорожденных (Фурман Е.Г. и др., 2020, Павлинова Е.Б. и др., 2024). Фурман Е. Г. с соавт. (2020, n=38) в сравнительном проспективном исследовании установили, что гипопротеинемия, гипоальбуминемия и анемия в первые сутки жизни могут быть рассмотрены в качестве предикторов неблагоприятного клинического исхода у детей с ЭНМТ при рождении в неонатальном периоде. По данным Павлиновой Е. Б. с соавт. (2024, n=151) глубоко и крайне недоношенные новорожденные с высоким уровнем NT-proBNP в пуповинной крови и уровнем антител к NR2-субъединице NMDA-рецептора на 21 сутки жизни чаще имеют неврологический диагноз к четырем годам жизни.

Особую важность представляют исследования возможных социальных, экономических и дополнительных биологических предикторов, оказывающих влияние на развитие и заболеваемость недоношенных детей в долгосрочной перспективе. В рамках соблюдения стратегии здоровьесбережения приоритетным является проведение профилактических мероприятий, для перинатологии – это обеспечение прегравидарной подготовки. Таким образом, актуальным является поиск социальных, экономических, биологических предикторов улучшения и сохранения здоровья когорты недоношенных новорожденных, особенно с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

Степень разработанности темы исследования. В рамках инициированного «Национального проспективного когортного исследования новорожденных» исследовательским коллективом СибГМУ проведена оценка нервно-психического и физического развития недоношенных детей (И.А. Деев и др., 2016). Авторами установлено, что дети с массой тела при рождении менее 1 кг в паспортном и скорректированном возрасте одного года жизни имели наибольшую вероятность дисгармоничного низкого физического развития и нутритивной недостаточности разной степени тяжести, в сравнении с недоношенными детьми, имеющими НМТ и ОНМТ при рождении.

В ряде исследований, опубликованных в мировой литературе, представлена оценка роли основных общепризнанных перинатальных предикторов (масса тела при рождении менее 1 кг, срок гестации менее 28 недель, длительность инвазивной вентиляции легких, наличие перивентрикулярной лейкомаляции) летального исхода в неонатальном периоде и инвалидности в возрасте до трех лет (А.И. Сафина и др., 2020, Z. Chen et al., 2022, А.К. Миронова и др., 2023). В представленных в мировой и отечественной литературе работах недостаточно информации по дополнительным биологическим и социальным предикторам клинического прогноза недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении.

В настоящее время существует дефицит данных по управляемым факторам риска и предикторам «благоприятного прогноза здоровья» в когорте недоношенных детей. В этой связи нами инициировано и проведено проспективное когортное наблюдательное исследование недоношенных новорожденных с различной массой тела при рождении до достижения возраста трёх лет с целью определения основных особенностей развития и распространенности патологических отклонений, а также охвата и своевременности вакцинопрофилактики в зависимости от массы тела при рождении, изучения прогностически значимых биологических и социальных предикторов состояния здоровья.

Цель исследования - установить социальные и биологические факторы с определением прогностически значимых предикторов состояния здоровья недоношенных детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в раннем детском возрасте.

Задачи исследования:

1. Оценить эхо-структурные особенности органов (головной мозг, сердце) у детей с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ при рождении на основании анализа данных когортного проспективного трехлетнего наблюдения.
2. Изучить распространенность заболеваний в рамках комплексной оценки состояния здоровья детей с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ при рождении на основании анализа данных когортного проспективного трехлетнего наблюдения.
3. Изучить особенности основных гематологических показателей у детей с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ при рождении на основании анализа данных когортного проспективного трехлетнего наблюдения.
4. Определить объем, своевременность и причины несоответствия сроков вакцинации национальному календарю профилактических прививок, у детей с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ при рождении на основании анализа данных когортного проспективного трехлетнего наблюдения.
5. Установить прогностически значимые биологические и социальные факторы родительского анамнеза, ассоциированные с состоянием здоровья и распространенностью патологических отклонений у недоношенных детей с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ при рождении на основании анализа данных когортного проспективного трехлетнего наблюдения.

Научная новизна исследования. Впервые реализовано масштабное исследование роли социальных и биологических предикторов состояния здоровья в когорте недоношенных новорожденных с длительностью проспективного наблюдения три года. Работа проведена согласно международным стандартам эпидемиологического когортного исследования, выполнена комплексная оценка состояния здоровья на протяжении всего периода раннего детского возраста (использованы физикальный, ультрасонографический, электрокардиографический, гематологический методы обследования) 302 новорожденных, при этом почти 50% детей (n=148) имели массу тела при рождении менее 1,5 кг.

В рамках данного когортного исследования установлено, что масса тела при рождении менее 1,5 кг увеличивает вероятность малых размеров сердечных структур (вероятность фиксирования аорты малого диаметра (равного и менее 10 процентиля) в один год жизни в пять раз по сравнению с детьми с НМТ при рождении (Отношение шансов (ОШ)=4,9 [95% Доверительный интервал (ДИ) 1,5–15,7])), масса тела при рождении менее 1 кг увеличивает вероятность

дилатации боковых желудочков в возрасте одного года в три раза (ОШ=3,4 [95%ДИ 1,7-6,7], $p<0,001$) в сравнении с недоношенными детьми с НМТ и ОНМТ при рождении.

Впервые установлено, что на протяжении всего раннего детского возраста дети с ЭНМТ при рождении чаще относятся к III и IV группам здоровья, чем дети с НМТ и ОНМТ при рождении. В динамике трехлетнего катамнестического наблюдения младенцы с ЭНМТ при рождении чаще имеют неврологическую, офтальмологическую, эндокринную и легочную патологии, чем недоношенные дети с массой тела более 1 кг и доношенные новорожденные.

Впервые проанализированы основные гематологические показатели и их динамика в раннем детском возрасте в зависимости от массы тела при рождении: обнаружены прямая корреляционная связь уровня гемоглобина с массой тела при рождении в неонатальном периоде ($r=0,137$, $p=0,029$) и обратная корреляционная связь - в раннем детском возрасте (в три года $r=-0,352$, $p=0,002$), установлена прямая корреляционная связь количества тромбоцитов с массой тела при рождении на протяжении всего периода наблюдения (в три года $r=0,453$, $p<0,001$).

Установлены новые данные по биологическим факторам (тяжелая анемия в неонатальном периоде, малый размер сроку гестации, дилатация боковых желудочков), ассоциированным с развитием заболеваний в раннем детском возрасте в когорте недоношенных новорожденных: наличие тяжелой анемии у детей с НМТ при рождении увеличивает вероятность развития патологии нервной системы в возрасте одного года в шесть раз (ОШ=6,2 [95%ДИ 1,4–25,5], $p=0,008$), размер, малый сроку гестации - в возрасте трех лет в девять раз (ОШ=8,7 [95%ДИ 1,3-58,9], $p=0,014$).

Впервые на отечественной когорте установлены социальные и биологические предикторы родительского анамнеза развития патологических отклонений по отдельным системам организма: индекс массы тела (ИМТ) матери более 25 кг/м² ассоциирован с увеличением вероятности у детей с ЭНМТ при рождении задержки психомоторного развития (ЗПМР) в возрасте одного года (ОШ=3,7 [95%ДИ 1,0–13,1], $p=0,037$), возраст матери более 35 лет у детей с НМТ при рождении – с гипотиреозом в возрасте трех лет (ОШ=10,8 [95%ДИ 1,5-75,7], $p=0,007$), курение матери у детей с ЭНМТ при рождении – с бронхолегочной дисплазией (БЛД) в один год (ОШ=4,7 [95%ДИ 1,5-15,3], $p=0,007$).

В ходе трехлетнего катамнестического наблюдения впервые установлены социальные факторы родительского анамнеза, ассоциированные с «благоприятным прогнозом здоровья» у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении (наличие высшего образования у матери, наличие сибсов). Получены новые данные по факторам родительского анамнеза (возраст отца менее 40 лет, возраст матери менее 35 лет, отсутствие трудовой занятости), ассоциированным с

отсутствием и/или несвоевременностью вакцинопрофилактики недоношенных детей.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость полученных результатов исследовательской работы обусловлена новыми данными, расширяющими представления о физиологическом и анатомическом развитии недоношенных детей в раннем детском возрасте.

Результаты комплексного проспективного динамического наблюдения недоношенных новорожденных, а также структуры заболеваемости в течение раннего детского возраста, представляют фундаментальные эпидемиологические знания о развитии недоношенных детей, которые могут быть использованы в практическом здравоохранении для оптимизации диагностических подходов и формирования групп углубленного диспансерного наблюдения. Данные по охвату вакцинацией когорты недоношенных детей, а также результаты анализа факторов, ассоциированных с соблюдением или нарушением сроков вакцинопрофилактики, имеют существенное практическое значение для педиатрии.

Полученные результаты в отношении дополнительных предикторов прогноза состояния здоровья недоношенных новорожденных могут быть включены в рекомендации по проведению прегравидарной подготовки в практике врачей акушер-гинекологов с целью раннего выявления факторов риска и их профилактики.

Создан уникальный регистр новорожденных, в который включены 630 детей, из них 554 (88%) ребенка являются недоношенными, с периодом проспективного наблюдения пять лет, который может являться базой данных для дальнейших исследований.

Методология и методы исследования. Проведено проспективное когортное наблюдательное исследование недоношенных новорожденных до достижения трехлетнего возраста (Рисунок 1). В рамках «Национального проспективного когортного исследования новорожденных» на основе сплошной выборки по принципу исследования «случай-контроль» сформированы четыре группы: Группа 1а – недоношенные дети с низкой массой тела при рождении (НМТ, n=78); Группа 1б – недоношенные дети с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ, n=76); Группа 1в – недоношенные дети с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ, n=72); Группа 2 (группа сравнения, n=76) – доношенные дети с массой тела при рождении более 2,5 кг, поступившие в ОГАУЗ «Родильный дом №4» г. Томск, ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко» Томской области. Все недоношенные дети (Группы 1а, 1б, 1в) объединены в основную группу (Группа 1).

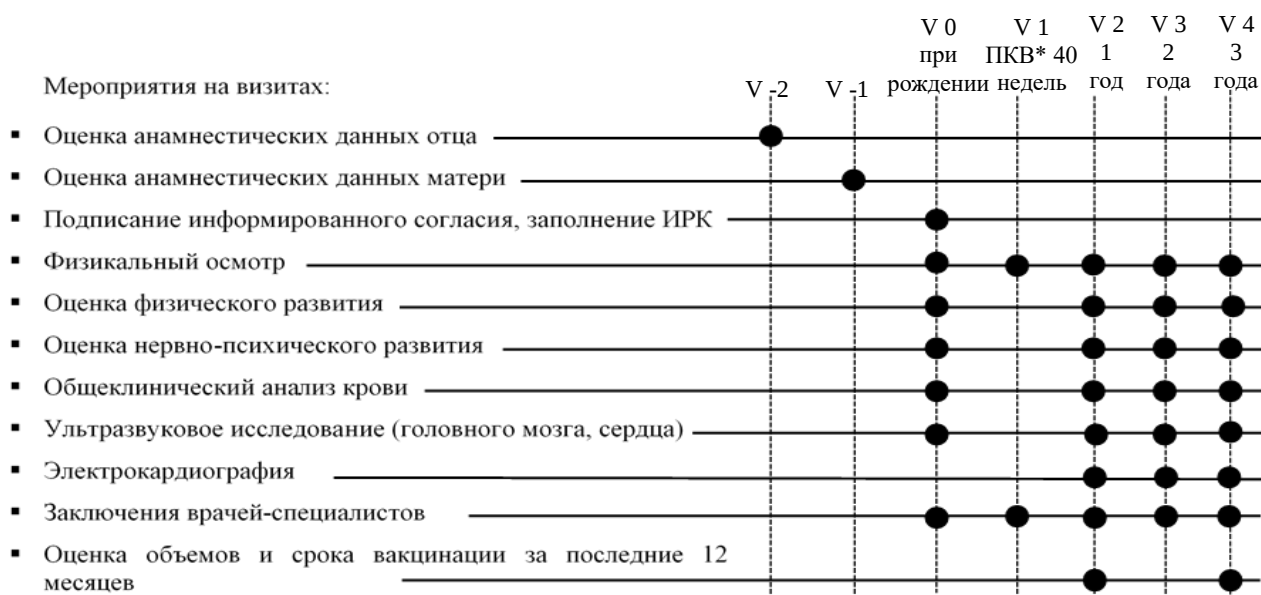


Рисунок 1 – Схема исследования

Примечание: * - постконцептуальный возраст.

В ходе проведения исследования использованы следующие методы:

1. Клинико-анамнестические (сбор анамнестических данных матери и отца; антропометрия, оценка физического развития (INTERGROWHT-21, ВОЗ Anthro); оценка нервно-психического развития (согласно тестированию по шкале LASH Пальчик А.Б., 2007); определение группы здоровья согласно Приказу от 10 августа 2017 г. N 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних»).

2. Лабораторные (общий анализ крови на гематологическом анализаторе Horiba ABX Micros 60, Франция).

3. Инструментальные (ультразвуковое исследование головного мозга и сердца (GE Logiq e, GE Healthcare, США), электрокардиография (SE-12 Express, Edan, Китай)).

4. Статистический анализ данных проведен с помощью пакета компьютерных программ Statistica for Windows, 13.0 (Statsoft, USA). Количественные данные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me (Q1-Q3)), оценка статистической значимости различий в двух независимых группах проводилась с использованием критерия Манна-Уитни. Для качественных данных определено абсолютное значение и процентное соотношение, при сравнении частот был использован критерий χ^2 Пирсона. Разница значений считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Терминология. «Благоприятный прогноз здоровья» – отнесение ребенка к более «благоприятной» группе здоровья согласно «Приказу Минздрава РФ от 10 августа 2017 г. N 514н» (например, переход из IV в III группу здоровья, из III во II

группу здоровья), а так же сохранение I, II или III группы здоровья при отсутствии обострения и декомпенсации хронических заболеваний на последующих визитах в динамике проспективного наблюдения.

«Неблагоприятный прогноз здоровья» – отнесение ребенка из групп здоровья I и II в группу здоровья III согласно «Приказу Минздрава РФ от 10 августа 2017 г. N 514н» на последующих визитах в динамике проспективного наблюдения, а также при наличии декомпенсации и обострении хронических заболеваний (сохранение IV и V группы здоровья, либо переход в IV и V группы здоровья из I, II или III групп).

Положения, выносимые на защиту

1. Установлены социальные и биологические факторы родительского анамнеза, ассоциированные с формированием заболеваний у недоношенных детей в раннем детском возрасте: возраст родителей более 35 лет (увеличивает вероятность развития гипотиреоза в 16 раз у детей с НМТ при рождении), ИМТ матери более 25 кг/м² (увеличивает вероятность задержки психомоторного развития в 4 раза, патологии зрения в 7 раз, персистирования бронхолегочной дисплазии в 5 раз у детей с ЭНМТ при рождении в возрасте одного года) и курение матери до и во время беременности (увеличивает вероятность развития анемии в 4 раза, персистирования бронхолегочной дисплазии в 5 раз у детей с ЭНМТ при рождении в возрасте одного года). К социальным факторам родительского анамнеза, ассоциированным с «благоприятным прогнозом здоровья», относятся: наличие высшего образования у матери (у детей с ОНМТ при рождении в 4 раза, у детей с НМТ при рождении в 3 раза) и наличие sibсов (у детей с ЭНМТ при рождении в 8 раз).

2. Дополнительными биологическими факторами риска развития заболеваний в раннем детском возрасте являются: тяжелая анемия в неонатальном периоде (увеличивает вероятность патологии нервной системы у детей с ОНМТ при рождении в 5 раз в возрасте двух лет), размер, малый сроку гестации (увеличивает вероятность неврологического диагноза у детей с НМТ при рождении в 9 раз в возрасте трех лет).

3. Установлены дополнительные факторы социального родительского анамнеза, ассоциированные с отсутствующей и/или отсроченной вакцинацией недоношенных новорожденных: отсутствие трудовой занятости родителей, возраст матери менее 35 лет и возраст отца менее 40 лет. Потенциал для улучшения охвата своевременной вакцинопрофилактикой для когорты недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении составляет для прививок против пневмококковой инфекции – 49-64%, против полиомиелита – 37-48%, для других вакцин – 20-40%.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Данная работа выполнена в полном соответствии с приведенным протоколом исследования, использованы современные методы статистической обработки данных, в связи с этим результаты исследования имеют высокую степень достоверности.

Материалы диссертации успешно доложены и обсуждены на I Всероссийской конференции с международным участием «Молодые лидеры медицинской науки» г. Томск в 2023 году, на II Всероссийской конференции с международным участием «Молодые лидеры медицинской науки» г. Томск в 2024 году (доклад удостоен дипломом I степени). По материалам проведенного исследования опубликовано 11 научных статей, из них 7 полнотекстовых публикаций в журналах, индексируемых в базах данных ВАК, Scopus.

Внедрение результатов исследования. Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета и кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, а также в практическую деятельность ОГАУЗ «Детская больница №1» и ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко».

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в разработке идеи и составлении протокола, сборе данных в ходе всех визитов когортного исследования (анамнестических данных, физикального обследования участников исследования, интерпретации клинических, лабораторных и инструментальных данных), проведении статистического анализа, обсуждении результатов исследования, написании и публикации научных статей.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 190 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных наблюдений и их обсуждения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Библиографический указатель включает 187 источников: 60 отечественных и 127 зарубежных. Работа иллюстрирована 13 рисунками и 30 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клинические группы

Все недоношенные дети в зависимости от группы наблюдения имели статистически значимые различия по основным показателям физического развития новорожденных детей и сроку гестации (Таблица 1). Для когорты недоношенных новорожденных, особенно детей с ЭНМТ при рождении, были характерны более низкие оценки по шкале Апгар в сравнении с доношенными

детьми на первой (6 (4-7) баллов и 8 (8-9) баллов соответственно, $p<0,05$) и на пятой минутах жизни (7 (6-8) баллов и 9 (9-9) баллов соответственно, $p<0,05$).

Таблица 1 - Антропометрические показатели при рождении и срок гестации детей в зависимости от группы наблюдения

Показатель	НМТ (N=78)	ОНМТ (N=76)	ЭНМТ (N=72)	p* (при сравнении групп между собой)
Масса тела, кг (Ме (Q1-Q3))	1,895 (1,690- 2,180)	1,325 (1,200- 1,430)	0,770 (0,650- 0,950)	<0,001
Длина тела, см (Ме (Q1-Q3))	44 (43-46)	39 (37-40)	34 (31-36)	<0,001
Окружность головы, см (Ме (Q1- Q3))	31 (29-32)	28 (26-29)	24 (23-25)	<0,001
Окружность грудной клетки, см (Ме (Q1-Q3))	28 (27-29)	25 (24-26)	22 (21-23)	<0,001
Срок гестации, недели (Ме (Q1- Q3))	33 (32-34)	30 (29-31)	26 (25-28)	<0,001

Примечание: * - критерий Манна-Уитни.

Недоношенные новорожденные основной группы чаще имели отклонения в состоянии здоровья в неонатальном периоде, чем дети из группы сравнения (79,7% и 14,5%, соответственно, $p<0,001$). 100% детей с ЭНМТ при рождении, включенных в исследование, имели хотя бы одну патологию в период новорожденности. Дети с ОНМТ и ЭНМТ при рождении характеризуются высокой вероятностью развития БЛД, ретинопатии недоношенных, транзиторного гипотиреоза, внутрижелудочковых кровоизлияний в сравнении с недоношенными детьми с НМТ при рождении.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности эхо-структурного развития и функции сердца и головного мозга, динамика гематологических показателей в раннем детском возрасте у недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении. При анализе особенностей сердечно-сосудистой системы (ССС) по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) установлены малые размеры структур сердечной мышцы (диаметр корня аорты, легочной артерии, размеры левого предсердия, левого желудочка) в возрасте до трех лет среди детей Групп 1б и 1в. Установлено, что 67,6% детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении имеют аорту с диаметром

равным и менее 10 процентиля относительно фактической массы тела. Вероятность фиксирования аорты малого диаметра в один год жизни среди детей с массой тела при рождении менее 1,5 кг в пять раз выше по сравнению с детьми с НМТ при рождении (ОШ=4,9 [95%ДИ 1,5–15,7]). При этом фракция выброса (ФВ) левого желудочка среди детей изучаемой выборки в раннем детском возрасте имела нормальные значения вне зависимости от группы наблюдения (75–78%). При анализе электрокардиограммы (ЭКГ) в первом основном отведении статистически значимых различий по продолжительности интервалов PQ и QTc, ширины комплекса QRS в зависимости от массы тела при рождении не установлено.

По результатам нейросонографии (НСГ) в ходе исследования установлено, что в один год жизни среди детей основной группы дилатация боковых желудочков встречается статистически значимо чаще, чем в группе сравнения ($n=47$, 20,8% и $n=2$, 3,2%, $p<0,001$), особенно часто данное отклонение наблюдается в группе с ЭНМТ при рождении ($n=25$, 39,7%). При этом выявлено, что масса тела при рождении менее 1 кг увеличивает вероятность дилатация боковых желудочков в возрасте одного года в три раза (ОШ=3,4 [95%ДИ 1,7–6,7], $p<0,001$) в сравнении с недоношенными с НМТ и ОНМТ при рождении.

При анализе гематологических показателей в неонатальном периоде установлены более низкие значения уровня гемоглобина и количества эритроцитов среди детей основной группы, особенно у детей с ЭНМТ при рождении (156 (142–172) г/л и $4,0 (3,6–4,3) \cdot 10^{12}$), в сравнении с доношенными детьми (169 (145–181) г/л, $p<0,001$ и $5,1 (4,2–5,2) \cdot 10^{12}$, $p=0,035$), выявлена прямая корреляционная связь между массой тела при рождении и уровнем гемоглобина ($r=0,137$, $p=0,029$) и количеством эритроцитов ($r=0,428$, $p<0,001$). При дальнейшем наблюдении в возрасте до трёх лет были установлены более высокие показатели уровня гемоглобина и количества эритроцитов среди недоношенных детей, особенно с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, при этом установлена обратная корреляционная связь между уровнем гемоглобина и массой тела при рождении в возрасте один ($r=-0,272$, $p<0,001$), два ($r=-0,230$, $p=0,033$) и три года ($r=-0,352$, $p=0,002$). Также установлено, что в возрасте трех лет дети с ЭНМТ при рождении, страдающие недостаточностью питания, имеют более низкие показатели уровня гемоглобина (121 (110–126) г/л) и количества эритроцитов ($4,0 (3,7–4,1) \cdot 10^{12}$), чем дети с ИМТ, соответствующим возрасту (136 (125–143) г/л, $p=0,041$ и $5,0 (4,5–5,1) \cdot 10^{12}$, $p=0,033$, соответственно). Более высокие показатели «красной крови» наблюдались у детей с ЭНМТ при рождении, которые в раннем детском возрасте достигли физического развития, соответствующего возрасту. При анализе количества тромбоцитов определена прямая корреляционная связь с массой тела при рождении на протяжении всего периода наблюдения (Визит 0 - $r=0,453$,

$p < 0,001$, Визит 1 - $r = 0,175$, $p = 0,027$, Визит 3 - $r = 0,257$, $p = 0,032$), наиболее низкие значения наблюдались в группе детей с ЭНМТ при рождении (в первые сутки жизни – $171 (133-229) \cdot 10^9$, в один год – $286 (247-310) \cdot 10^9$, в два года – $269 (229-305) \cdot 10^9$, в три года – $253 (198-273) \cdot 10^9$).

Состояние здоровья недоношенных детей в раннем детском возрасте в зависимости от массы тела при рождении. При распределении новорожденных по группам здоровья выявлено, что большинство недоношенных детей были отнесены к III группе здоровья ($n = 109$, 48,2%). В возрасте одного года увеличилась доля младенцев, имеющих II группу здоровья ($n = 68$, 34,2%), но, как и на Визите 0 преобладали дети с III группой здоровья ($n = 90$, 45,2%) - Таблица 2.

Таблица 2 - Распределение детей по группам здоровья в зависимости от возраста

Возраст	Группа здоровья	Основная группа % (n)	НМТ % (n)	ОНМТ % (n)	ЭНМТ % (n)	Группа сравнения % (n)
Визит 1	I	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	67,1 (51)
	II	31,0 (70)	58,9 (46)	31,6* (24)	0 (0)	32,9 (25)
	III	48,2 (109)	37,1 (29)	61,8* (47)	45,8 (33)	0 (0)
	IV	14,2 (32)	1,3 (1)	5,3 (4)	37,5** (27)	0 (0)
	V	6,6 (15)	2,6 (2)	1,3 (1)	16,7** (12)	0 (0)
Визит 2	I	2,5 (5)	7,1 (5)	0 (0)	0 (0)	57,1** (40)
	II	34,2 (68)	58,6 (41)	34,8 (23)	7,9# (5)	31,8 (20)
	III	45,2 (90)	28,6 (20)	53,0## (35)	55,6## (35)	4,8 (3)
	IV	16,6 (33)	5,7 (4)	12,2 (8)	33,3# (21)	0 (0)
	V	1,0 (2)	0 (0)	0 (0)	3,2 (2)	0 (0)
Визит 3	I	5,0 (6)	9,8 (4)	5,6 (2)	0 (0)	8,3 (1)
	II	38,0 (46)	53,7 (22)	41,7 (15)	20,5## (9)	83,3 (10)
	III	33,9 (41)	26,8 (11)	30,6 (11)	43,2 (19)	8,3 (1)
	IV	22,3 (27)	9,8 (4)	19,4 (7)	36,4* (16)	0 (0)
	V	0,8 (1)	0 (0)	2,8 (1)	0 (0)	0 (0)
Визит 4	I	6,0 (7)	10,5 (4)	8,6 (3)	0 (0)	8,3 (1)
	II	43,6 (51)	60,5 (23)	45,7 (16)	27,3## (12)	75,0 (9)
	III	33,1 (40)	21,1 (8)	31,4 (11)	47,7* (21)	16,7 (2)
	IV	14,5 (17)	5,3 (2)	14,3 (5)	22,7 (10)	0 (0)
	V	0,8 (1)	0 (0)	0 (0)	2,3 (1)	0 (0)

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с группой НМТ при рождении (критерий χ^2 Пирсона); ** - $p < 0,05$ при сравнении с группами НМТ и ОНМТ при рождении (критерий χ^2 Пирсона); # - $p < 0,05$ относительно групп сравнения, НМТ и ОНМТ при рождении (критерий χ^2 Пирсона); ## - $p < 0,05$ относительно групп сравнения и НМТ при рождении (критерий χ^2 Пирсона).

На протяжении раннего детского возраста дети с ЭНМТ при рождении статистически значимо чаще имеют сочетание 4 и более патологических отклонений по разным функциональным системам, чем недоношенные дети других групп (Рисунок 2). Дети с ЭНМТ при рождении статистически значимо чаще имеют отклонения со стороны нервной и эндокринной систем, офтальмологическую патологию, патологию легких, чем недоношенные новорожденные с НМТ и ОНМТ при рождении на протяжении раннего детского возраста.

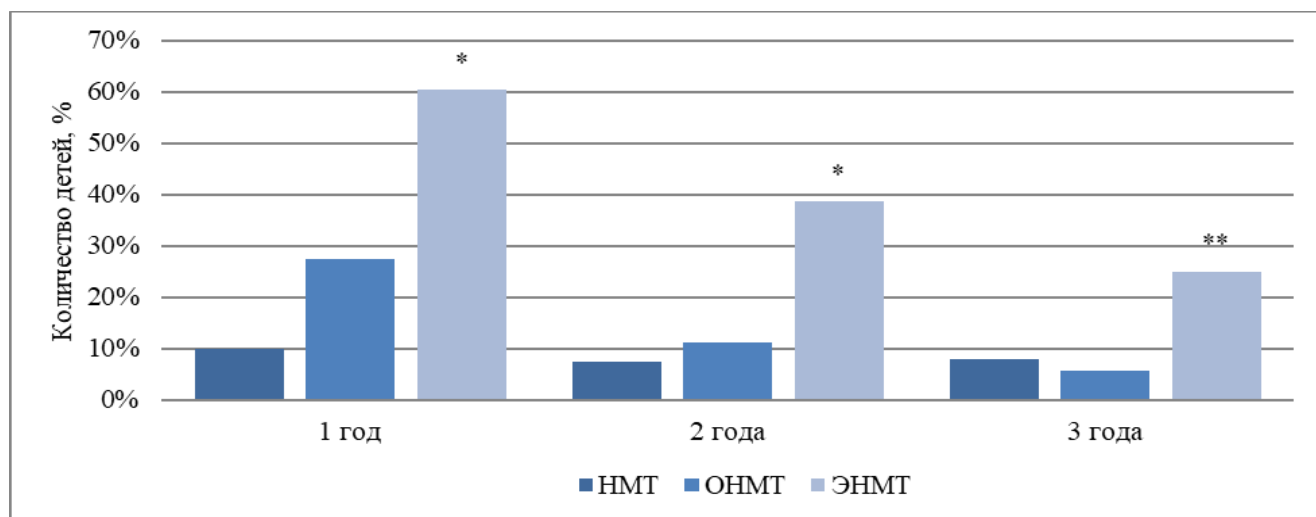


Рисунок 2 - Распространенность совокупности 4 и более патологических отклонений среди детей, включенных в исследование, в зависимости от группы наблюдения и возраста

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с группами НМТ и ОНМТ при рождении (критерий χ^2 Пирсона); ** - $p < 0,05$ при сравнении с группой ОНМТ при рождении (критерий χ^2 Пирсона).

При оценке антропометрических данных в раннем детском возрасте установлено, что в один год только 53,9% ($n=34$) детей с ЭНМТ при рождении не имели отклонений в физическом развитии, низкорослость наблюдалась у троих детей (11,1%), в возрасте трех лет доля детей, имеющих низкорослость, увеличилась ($n=9$, 20,5%). На протяжении всего периода наблюдения в группе недоношенных новорожденных отмечалась высокая потребность в госпитализации: дети с ОНМТ ($n=22$, 32,4%) и ЭНМТ ($n=22$, 34,9%) при рождении чаще нуждались в стационарном лечении на первом году жизни, чем дети с НМТ при рождении ($n=12$, 17,1%, $p < 0,05$). В возрасте двух лет сохранялась высокая потребность в госпитализации у недоношенных детей с ЭНМТ при рождении ($n=15$, 34,1%).

Охват и своевременность вакцинопрофилактики недоношенных детей в раннем детском возрасте. При анализе своевременности проведения

вакцинации, выявлено, что ни один ребенок с ОНМТ и ЭНМТ при рождении не получил весь объем иммунизации согласно срокам, рекомендованным национальным календарем профилактических прививок. В ходе исследования установлено, что дети с ЭНМТ при рождении статистически значимо реже имеют полный курс вакцинации против полиомиелита (40,0%) и против коклюша, дифтерии, столбняка (54,3%), чем дети из группы сравнения (78,3%, $p < 0,05$ и 87,0%, $p < 0,05$) к трем годам жизни.

В ходе исследования причин нарушения сроков вакцинации, установлено, что дети с ЭНМТ при рождении чаще имеют медицинский отвод (до 88,6%), чем дети с НМТ (до 19,4%) при рождении и группы сравнения (до 13,0%) по всем видам прививок на протяжении всего раннего детского возраста. Также среди основной группы зафиксирована высокая частота необоснованных срывов вакцинопрофилактики, особенно среди детей с НМТ при рождении, по всем видам вакцин (в среднем от 20% до 60%).

В результате исследования проведен анализ факторов, ассоциированных с отсроченной вакцинацией, установлено, что возраст отца менее 40 лет увеличивает вероятность нарушения сроков вакцинопрофилактики (ОШ=5,5 [95%ДИ 1,0-28,9], $p=0,029$), при этом возраст отца и матери менее 35 лет ассоциирован с отсутствием вакцинации по отдельным прививкам у детей с ОНМТ (ОШ=9,0 [95%ДИ 1,3-63,9], $p=0,019$) и ЭНМТ при рождении (ОШ=17,5 [95%ДИ 1,7-180,0], $p=0,002$). Другим социальным фактором является отсутствие трудовой занятости родителей (вероятность отказа от прививки против туберкулеза увеличивалась в 10 раз (ОШ=9,6 [95%ДИ 1,3-69,2], $p=0,008$), если неработающий отец и в 12 раз (ОШ=12,2 [95%ДИ 2,0-73,9], $p=0,001$), если не работающая мать).

Значимыми перинатальными предикторами отсроченной вакцинации недоношенных детей вне зависимости от массы тела при рождении являются: продолжительность госпитализации более 50 койко-дней (ОШ=2,6 [95%ДИ 1,1-6,2], $p=0,024$), инвазивная вентиляция легких (ИВЛ, ОШ=2,4 [95%ДИ 1,1-5,8], $p=0,043$), тяжелая степень респираторного дистресс-синдрома (РДСН, ОШ=6,0 [95%ДИ 1,3-28,6], $p=0,013$) и сепсис (ОШ=13,8 [95%ДИ 1,8-107,6], $p=0,002$).

Социальные факторы, ассоциированные с «благоприятным прогнозом здоровья» у недоношенных детей в раннем детском возрасте. В ходе катамнестического наблюдения на очных визитах дети всех групп были поделены на две подгруппы: с «благоприятным прогнозом здоровья» и «неблагоприятным прогнозом здоровья» (Таблица 3). Был проведен анализ факторов родительского анамнеза (супружеский статус, возраст, образование, ежемесячный доход, трудовая занятость, ИМТ, отсутствие вредных привычек, наличие sibсов) и их влияние на состояние здоровья недоношенных новорожденных.

Таблица 3 – Распределение детей в зависимости от группы прогноза здоровья

Группа наблюдения (n)	«Благоприятный прогноз здоровья», n (%)	«Неблагоприятный прогноз здоровья», n (%)
Основная группа (199)	141 (70,9)	58 (29,2)
НМТ (70)	51 (72,9)	19 (27,1)
ОНМТ (66)	45 (68,2)	21 (31,8)
ЭНМТ (63)	45 (71,4)	18 (28,6)

Установлен ряд социальных предикторов (наличие sibсов, наличие высшего образования у матери), ассоциированных с «благоприятным прогнозом здоровья» (Рисунок 3). Наличие sibсов в семье увеличивает вероятность отнесения недоношенного ребенка в группу с «благоприятным прогнозом здоровья» в три раза среди детей основной группы наблюдения (ОШ=2,6 [95%ДИ 1,3–5,3], $p=0,006$) и в восемь раз среди младенцев с ЭНМТ при рождении (ОШ=8,4 [95%ДИ 1,0–69,6], $p=0,045$) – Рисунок 3.

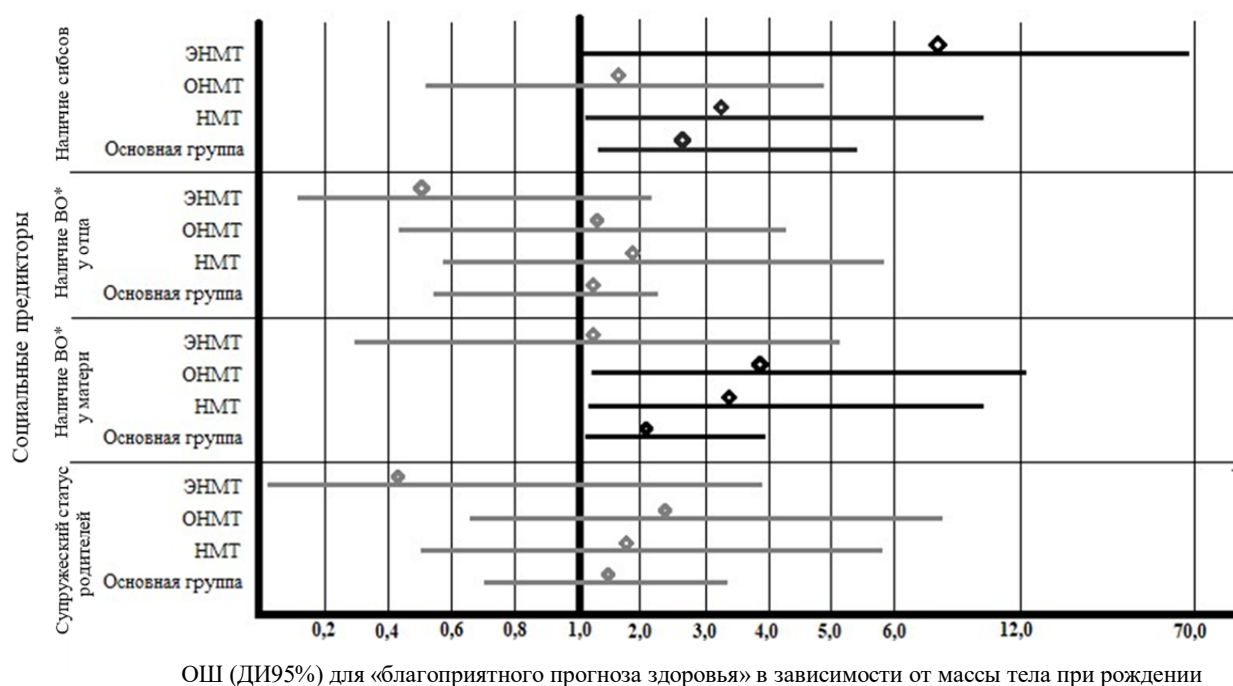


Рисунок 3 - Социальные предикторы «благоприятного прогноза здоровья» недоношенных детей в раннем детском возрасте

Примечание: * - высшее образование.

При этом согласно модели логистической регрессии, с увеличением количества детей в семье, увеличивалась вероятность «благоприятного прогноза здоровья» для недоношенного ребенка (ОШ=14,2 [1,7 – 118,8], $p=0,007$). Другим фактором, ассоциированным с состоянием здоровья недоношенных детей,

является наличие высшего образования у матери (увеличивает шанс «благоприятного прогноза здоровья» у новорожденных с ОНМТ при рождении в четыре раза (ОШ=3,9 [95%ДИ 1,2–12,2], $p=0,018$) и с НМТ при рождении в три раза (ОШ=3,4 [95%ДИ 1,2–9,9], $p=0,025$)) – Рисунок 3.

Социальные и биологические предикторы, ассоциированные с развитием патологических отклонений у недоношенных детей в раннем детском возрасте. По результатам проведенного исследования к дополнительным биологическим факторам риска развития неврологических заболеваний, офтальмологической патологии, анемии, персистирования БЛД у недоношенных детей в период раннего детского возраста относятся размер, малый сроку гестации (у детей с НМТ при рождении увеличивает вероятность недостаточности питания (ОШ=5,1 [95%ДИ 1,0–25,8], $p=0,033$) и ЗПМР (ОШ=16,0 [95%ДИ 1,6–155,0], $p=0,003$) в один год, а также неврологического диагноза (ОШ=8,7 [95%ДИ 1,3–58,9], $p=0,014$) в три года), дилатация боковых желудочков (ассоциирована с гипотиреозом (ОШ=4,6 [95%ДИ 1,1–20,2, $p=0,034$) у детей с ЭНМТ при рождении), тяжелая анемия (у детей с ОНМТ при рождении увеличивает вероятность совокупности 4 и более патологических отклонений по разным системам организма (ОШ=4,3 [95%ДИ 1,3–13,9], $p=0,012$) в один год и неврологического диагноза (ОШ=4,7 [95%ДИ 1,1–22,7], $p=0,043$) в два года).

Выявлены социальные факторы родительского анамнеза (возраст родителей более 35 лет, ИМТ матери более 25 кг/м^2 , отсутствие высшего образования у матери и курение родителей) ассоциированные с состоянием здоровья недоношенных младенцев на протяжении раннего детского возраста. Например, ИМТ матери более 25 кг/м^2 и отсутствие высшего образования, независимо друг от друга, увеличивают вероятность сочетания четырех и более патологических отклонений по разным системам организма (ОШ=3,8 [95%ДИ 1,1–13,3], $p=0,047$ и ОШ=4,2 [95%ДИ 1,2–15,4], $p=0,026$, соответственно) у новорожденных с ЭНМТ при рождении. В том числе ИМТ матери более 25 кг/м^2 увеличивает вероятность ЗПМР (ОШ=3,7 [95%ДИ 1,0–13,1], $p=0,037$), патологии органа зрения (ОШ=6,6 [95%ДИ 1,8–23,2], $p=0,002$) и БЛД (ОШ=5,4 [95%ДИ 1,5–19,0], $p=0,013$) в один год у детей с ЭНМТ при рождении.

Наличие такой вредной привычки у матери, как табакокурение, является фактором, ассоциированным с увеличением вероятности персистенции БЛД (ОШ=4,7 [95%ДИ 1,5–15,3], $p=0,007$), патологии зрения (ОШ=4,1 [95%ДИ 1,3–12,6], $p=0,013$) и анемии (ОШ=3,5 [95%ДИ 1,2–10,7], $p=0,023$) в возрасте одного года.

Возраст более 35 лет со стороны обоих родителей ассоциирован с увеличением вероятности развития гипотиреоза в раннем детском возрасте у детей с НМТ при рождении (в возрасте двух лет: если матери более 35 лет -

ОШ=18,8 [95%ДИ 2,7-130], $p<0,001$, если отцу более 35 лет – ОШ=17,1 [95%ДИ 1,7-172], $p=0,004$; в возрасте трех лет: если обоим родителям более 35 лет - ОШ=16,3 [95%ДИ 2,5-105,7], $p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые реализовано комплексное крупное когортное исследование роли социальных и биологических предикторов состояния здоровья недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении на основании результатов трехлетнего проспективного катамнестического наблюдения.

В ходе исследования установлено, что 23% детей с массой тела при рождении менее 1,5 кг в возрасте трех лет отнесены к IV и V группам здоровья, при этом 25% детей с ЭНМТ при рождении имеют совокупность четырех и более патологических отклонений по разным системам, что свидетельствует о недостаточном объеме профилактических и реабилитационных мероприятий в когорте недоношенных младенцев. Выявлено, что в возрасте двух и трех лет среди детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении увеличивается распространенность неврологической патологии, отставания в физическом развитии в сравнении с первым годом жизни, сохраняется высокая потребность в госпитализации, что говорит о необходимости дополнительного наблюдения в специализированных отделениях катамнеза на протяжении всего раннего детского возраста.

Также установлен низкий охват вакцинацией когорты недоношенных детей вне зависимости от массы тела при рождении, выявлена высокая частота необоснованных отсрочек от прививок. Учитывая, что старт вакцинации детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении приходится в среднем на 4-6 месяц фактического возраста, то существует необходимость в составлении индивидуального догоняющего плана вакцинации в рамках осуществления методологической помощи специализированного отделения катамнестического наблюдения до трех лет жизни.

Таким образом, рекомендовано внедрить план комплексного обследования и диспансерного наблюдения для детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении на протяжении всего раннего детского возраста, а также продлить период катамнестического наблюдения в специализированных отделениях медицинских организаций третьего уровня минимум до трех лет.

Полученные в ходе исследования данные по эхо-структурным особенностям сердца и головного мозга, а также изменениям гематологических показателей в раннем детском возрасте, у недоношенных детей носят фундаментальный характер и могут быть использованы для пересмотра референтных значений для когорты недоношенных младенцев. Выявленные особенности структуры патологических отклонений, а также прогностически значимых предикторов

состояния здоровья недоношенных детей, особенно с ЭНМТ при рождении, могут быть использованы с целью профилактики заболеваний, как на этапе прегравидарной подготовки, так и обеспечения условий для своевременной комплексной реабилитации недоношенных новорожденных, в рамках реализации здоровьесберегающих технологий. Таким образом, полученные эпидемиологические данные в ходе диссертационной работы имеют важное практическое значение для педиатрии.

ВЫВОДЫ

1. На протяжении периода раннего детского возраста у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении зафиксированы меньшие размеры структур сердца согласно результатам ЭхоКГ: 67,6% детей с массой тела при рождении менее 1,5 кг имеют аорту с диаметром равным и менее 10 процентиля относительно фактической массы тела, что в пять раз чаще по сравнению с детьми с НМТ при рождении (ОШ=4,9 [95%ДИ 1,5–15,7]). Несмотря на анатомические особенности ССС у недоношенных детей показатели функционирования сердечной мышцы (основные параметры ЭКГ и ФВ левого желудочка по ЭхоКГ) не выходят за пределы референтных значений вне зависимости от массы тела при рождении.
2. Дети с ЭНМТ при рождении имеют повышенный риск развития дилатации боковых желудочков по данным НСГ в возрасте одного года (ОШ=3,4 [95%ДИ 1,7-6,7], $p<0,001$), даже если при первичном обследовании в неонатальном периоде не установлено расширения ликворных пространств.
3. Недоношенные дети с ЭНМТ при рождении в раннем детском возрасте имеют уровень гемоглобина выше, чем дети с массой тела при рождении более 1 кг, несмотря на то, что в первые сутки жизни установлена обратная корреляционная связь между массой тела при рождении и количеством эритроцитов ($r=0,428$, $p<0,001$). Более высокие показатели «красной крови» наблюдаются у детей с ЭНМТ при рождении, которые в раннем детском возрасте не имеют отклонений в физическом развитии, что может свидетельствовать о вкладе алиментарного фактора и «догоняющего роста» в эритропоэз.
4. Дети с ЭНМТ при рождении на протяжении раннего детского возраста чаще имеют сочетание четырех и более патологических отклонений, чем недоношенные дети с массой тела более 1 кг: в один год в семь раз (ОШ=6,7 [95%ДИ 3,5-13,1], $p<0,001$), в два года в шесть раз (ОШ=6,3 [95%ДИ 2,3-16,9], $p<0,001$), в три года в пять раз (ОШ=4,5 [95%ДИ 1,5-14,1], $p=0,006$). Дети с ЭНМТ при рождении статистически значимо чаще имеют отклонения со стороны нервной, эндокринной систем, офтальмологическую патологию, патологию легких, чем недоношенные новорожденные с НМТ и ОНМТ при рождении на протяжении раннего детского возраста.

5. Перинатальными предикторами отсроченной вакцинации являются: продолжительность госпитализации более 50 койко-дней (ОШ=2,6 [95%ДИ 1,1-6,2], $p=0,024$), необходимость проведения ИВЛ (ОШ=2,4 [95%ДИ 1,1-5,8], $p=0,043$), тяжелая степень РДСН (ОШ=6,0 [95%ДИ 1,3-28,6], $p=0,013$) и перенесенный сепсис (ОШ=13,8 [95%ДИ 1,8-107,6], $p=0,002$).

6. «Благоприятный прогноз здоровья» имеют 71,4% недоношенных детей с ЭНМТ при рождении, что сопоставимо с детьми с НМТ (72,9%, $p>0,05$) и ОНМТ при рождении (68,2%, $p>0,05$). К модифицируемым прогностически значимым предикторам состояния здоровья недоношенных детей относятся: отсутствие высшего образования у матери, наличие вредных привычек (табакокурение) у родителей, ИМТ матери более 25 кг/м².

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные социальные предикторы состояния здоровья недоношенных новорожденных в раннем детском возрасте должны быть использованы для составления профилактических образовательных программ для населения в рамках осуществления прегравидарной подготовки. Рекомендовано недоношенных детей от матерей с ИМТ более 25 кг/м² относить группам риска развития неврологических и эндокринных заболеваний для проведения дополнительного осмотра неврологом в возрасте двух лет и эндокринологом в один, два и три года.

2. Недоношенным детям с НМТ при рождении, имеющим установленные биологические предикторы развития патологических отклонений в неонатальном периоде жизни (тяжелая анемия, размер, малый сроку гестации, дилатация боковых желудочков), рекомендовано проводить нейросонографию в один год, дополнительный осмотр неврологом в возрасте двух лет.

3. Рекомендовано внедрить в план комплексного обследования и диспансерного наблюдения для всех детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении на протяжении всего раннего детского возраста дополнительные осмотры врачей специалистов: невролога (каждые шесть месяцев), эндокринолога (ежегодно), офтальмолога (в возрасте двух лет), психиатра (в возрасте трех лет), пульмонолога (ежегодно), а также продлить период катamnестического наблюдения в специализированных отделениях медицинских организаций третьего уровня минимум до трех лет.

4. Установленные особенности уровня гемоглобина, количества эритроцитов и тромбоцитов могут быть использованы для уточнения норм и референтных значений гематологических показателей в раннем детском возрасте в зависимости от массы тела при рождении.

5. Для достижения целевых показателей охвата вакцинацией недоношенных новорожденных, помимо уменьшения количества необоснованных медицинских отводов, необходимо использование образовательных программ для родителей и

законных представителей, имеющими установленные факторы риска отложенной вакцинации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЛД - Бронхолегочная дисплазия

ДИ - Доверительный интервал

ЗПМР - Задержка психомоторного развития

ИВЛ – Инвазивная вентиляция легких

ИМТ - Индекс массы тела

НМТ - Низкая масса тела при рождении

НСГ - Нейросонография

ОНМТ - Очень низкая масса тела при рождении

ОШ - Отношение шансов

РДСН – Респираторный дистресс-синдром

ССС – Сердечно-сосудистая система

ФВ - Фракция выброса левого желудочка

ЭНМТ - Экстремально низкая масса тела при рождении

ЭКГ - Электрокардиография

ЭхоКГ - Эхокардиография

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Ходкевич, П.Е. Эхоструктурные и функциональные особенности органов и систем у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (обзор литературы) / П.Е. Ходкевич, К.В. Куликова, В.В. Горев, И.А. Деев. – DOI 10.15690/rpj.v1i3.2170 // **Российский педиатрический журнал.** – 2020. – Т. 1, № 3. – С. 11-17. ИФ (РИНЦ): 0,498, К-1.
2. Заболеваемость и развитие детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в первые годы жизни / П.Е. Ходкевич, К.В. Куликова, И.А. Деев [и др.]. – DOI 10.20953/1726-1678-2022-3-108-115 // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 108–115. ИФ (РИНЦ): 1,798, К-2.
3. Особенности физического и нервно-психического развития детей с массой тела при рождении менее 2500 г в разные возрастные периоды жизни: обзор исследований за последние 10 лет / К.В. Куликова, П.Е. Ходкевич, С.Д. Стрельникова [и др.]. – DOI 10.24110/0031-403X-2022-101-4-132-136 // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.** – 2022. – Т. 101, № 4. – С. 132–136. ИФ (РИНЦ): 0,679, К-2.
4. Вакцинация недоношенных новорожденных: реальная клиническая практика / П.Е. Ходкевич, К.В. Куликова, И.А. Деев [и др.]. – DOI 10.20953/1729-9225-2022-3-50-58 // **Инфекционные болезни.** – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 50–58. ИФ (РИНЦ): 0,895, К-1.

5. Ходкевич, П.Е. Своевременность вакцинации недоношенных новорожденных против кори / П.Е. Ходкевич, К.В. Куликова // Всероссийская конференция с международным участием «Молодые лидеры в медицинской науке» (Томск, 17-18 мая 2023 г.): сборник материалов – Томск: Изд-во СибГМУ, 2023. – С. 113-114.
6. Ходкевич, П.Е. Оценка своевременности вакцинации недоношенных новорожденных против туберкулёза / П.Е. Ходкевич, К.В. Куликова, О.С. Фёдорова, И.А. Деев // Материалы XXII ежегодного конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» / Детские инфекции. 2023. – С. 93-95.
7. Кардиологический профиль недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 2500 граммов в раннем детском возрасте / П.Е. Ходкевич, К.В. Куликова, О.С. Федорова [и др.]. – DOI 10.24110/0031-403X-2024-103-1-30-38 // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского**. – 2024. – Т. 103, № 1. – С. 30-38. ИФ (РИНЦ): 0,679, К-2.
8. Ходкевич, П.Е. Оценка распространенности патологических отклонений нервной системы у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 2500 г в раннем детском возрасте / П.Е. Ходкевич, К.В. Куликова, О.С. Федорова, И.А. Деев // Сборник тезисов XXV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2024. – С. 174.
9. Ходкевич, П.Е. Оценка распространенности и структуры неврологической патологии у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 2500 грамм / П.Е. Ходкевич, К.В. Куликова // Материалы II Всероссийской конференции с международным участием «Молодые лидеры в медицинской науке» - Томск: Изд-во СибГМУ, 2024. – С. 60-63.
10. Ходкевич, П.Е. Особенности гематологических показателей у недоношенных новорожденных в раннем детском возрасте / П.Е. Ходкевич, О.С. Федорова, К.В. Куликова, И.А. Деев. – DOI 10.24287/1726-1708-2024-23-4-84-89 // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии**. – 2024. – Т. 23, №4. – С. 84-89. ИФ (РИНЦ): 0,448, К-4.
11. Ходкевич, П.Е. Перинатальные и социальные предикторы, определяющие состояние здоровья недоношенных детей в раннем детском возрасте: результаты когортного многоцентрового исследования / П.Е. Ходкевич, О.С. Федорова, К.В. Куликова, И.А. Деев. – DOI 10.20538/1682-0363-2025-1-114-123 // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2025. – Т. 24, №1. – С. 114-123. ИФ (РИНЦ): 0,724, К-4.

Подписано в печать « ____ » _____ 2025 г.
Усл. авт. листов 1.
Отпечатано в издательстве СибГМУ 634050,
г. Томск, Московский тракт, 2
Заказ № ____ Тираж 100 экземпляров