

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Федорова Ольга Сергеевна,
доктор медицинских наук,
профессор

Томск - 2025

Оглавление:

Ведение.....	4
Глава 1. Состояние здоровья недоношенных детей в катамнезе и факторы, ассоциированные с ним: результаты когортных исследований (обзор литературы).....	16
1.1 Особенности функционирования органов у недоношенных детей.....	16
1.2 Эхо-структурные особенности органов у недоношенных детей.....	20
1.3 Особенности гематологических показателей у недоношенных детей.....	23
1.4 Особенности состояния здоровья и структуры заболеваемости недоношенных детей.....	24
1.5 Особенности вакцинопрофилактики недоношенных детей.....	30
1.6 Факторы, ассоциированные с клиническим прогнозом и развитием заболеваний у недоношенных детей.....	33
Глава 2. Методология и методы исследования.....	39
2.1 Клинические группы и протокол исследования.....	39
2.2 Методы исследования.....	46
Глава 3. Клиническая характеристика детей, включенных в исследование...	56
3.1 Характеристика анамнестических данных родителей	58
3.2 Клиническая характеристика недоношенных детей, имевших низкую массу тела при рождении (Группа 1а, НМТ).....	62
3.3 Клиническая характеристика детей, имевших очень низкую массу тела при рождении (Группа 1б, ОНМТ).....	74
3.4 Клиническая характеристика детей, имевших экстремально низкую массу тела при рождении (Группа 1в, ЭНМТ).....	79
3.5 Клиническая характеристика детей, включенных в группу сравнения (Группа 2).....	85
3.6 Сравнительная клиническая характеристика групп в период новорожденности и в раннем детском возрасте.....	87

Глава 3.7 Охват и своевременность вакцинопрофилактики в раннем детском возрасте	95
Глава 4. Особенности эхо-структурного развития и функции органов в раннем детском возрасте у недоношенных детей	108
4.1 Эхо-структурные особенности и функционирование сердца в раннем детском возрасте	108
4.2 Эхо-структурные особенности головного мозга в раннем детском возрасте.....	115
4.3 Особенности основных гематологических показателей в раннем детском возрасте у недоношенных детей.....	117
Глава 5. Оценка биологических и социальных факторов, ассоциированных с состоянием здоровья недоношенных детей в раннем детском возрасте.....	126
5.1 Социальные и биологические факторы прогноза состояния здоровья недоношенных детей в раннем детском возрасте.....	126
5.2 Биологические факторы, ассоциированные с развитием патологических отклонений у недоношенных детей в раннем детском возрасте.....	135
5.3 Социальные и биологические факторы родительского анамнеза, ассоциированные с развитием патологических отклонений у недоношенных детей в раннем детском возрасте.....	140
5.4 Социальные и биологические факторы, ассоциированные с отстроченной и/или отсутствующей вакцинопрофилактикой у недоношенных детей в раннем детском возрасте.....	144
Глава 6. Обсуждение полученных результатов.....	147
Заключение.....	161
Выводы.....	162
Практические рекомендации.....	164
Список сокращений и условных обозначений.....	166
Список литературы.....	167

Введение

Актуальность темы исследования

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 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 [1, 2, 3]. 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 [4, 5, 6].

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 [7, 8, 9].

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 [9, 10, 11, 12]. В настоящее время проводится ряд зарубежных когортных исследований: CIPTO («The Cohort of Indonesian Preterm Infants for Long-term Outcomes study») в Индонезии, «NASCITA» в Италии, целью которых является оценка состояния здоровья детей, поиск социальных и экономических факторов риска развития заболеваний и создание программы профилактических мероприятий для когорты

недоношенных новорожденных [13, 14]. Однако, полученные результаты нельзя будет в дальнейшем экстраполировать на российскую выборку ввиду разности социально-экономического положения и стандартов оказания медицинской помощи. 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 [15]. В ряде других отечественных работах получены данные по лабораторным предикторам ближайшего и отдаленного неблагоприятного клинического прогноза когорты глубоко недоношенных новорожденных [16, 17, 18]. Фурман Е.Г. с соавт. (2020, n=38) в сравнительном проспективном исследовании установили, что гипопроотеинемия, 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 [16]. 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 [18].

Особую важность представляет исследование возможных социальных, экономических и дополнительных биологических предикторов, оказывающих влияние на развитие и заболеваемость недоношенных детей в долгосрочной перспективе. Также не установлены факторы, улучшающие клинический прогноз и увеличивающие охват вакцинопрофилактикой детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

В рамках соблюдения стратегии здоровьесбережения приоритетным является проведение профилактических мероприятий, для перинатологии – это обеспечение прегравидарной подготовки [19, 20]. 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

В рамках инициированного «Национального проспективного когортного исследования новорожденных» исследовательским коллективом СибГМУ проведена оценка нервно-психического и физического развития недоношенных детей [9]. 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 низкую массу тела (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 (ИВЛ), наличие перивентрикулярной лейкомаляции) летального исхода в неонатальном периоде и инвалидности в возрасте до трех лет [8, 12, 16, 17]. 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 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

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: ИМТ матери более 25 кг/м² ассоциирован с увеличением вероятности у детей с ЭНМТ при рождении задержки психомоторного развития в возрасте одного года (ЗПМР, 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

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 с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой при рождении до достижения трехлетнего возраста. 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, n=226). За каждым ребенком было проведено катамнестическое наблюдение в течение первых трёх лет жизни. В соответствии с зарегистрированным протоколом исследования включены дети, родители или официальные представители которых подписали информированное согласие на участие ребенка в когортном проспективном исследовании.

В ходе динамического наблюдения проведены два заочных и пять очных визитов: Визит -2 – оценка анамнестических данных отца, Визит -1 – оценка анамнестических данных матери, Визит 0 – первичный осмотр в первые сутки жизни, Визит 1 – осмотр в постконцептуальном возрасте 40 недель, Визит 2 – осмотр в один год, Визит 3 – осмотр в два года, Визит 4 – осмотр в три года.

В ходе проведения исследования использованы следующие клинические и параклинические методы:

1. Клинико-анамнестические:

- сбор анамнестических данных матери и отца;
- антропометрия, оценка физического развития в соответствии с рекомендациями ВОЗ (INTERGROWHT-21st, ВОЗ Anthro);
- оценка нервно-психического развития (согласно тестированию по шкале LASH Пальчик А.Б., 2007);
- динамическое наблюдение за состоянием здоровья детей путем осмотра с интервалом в один год;

- определение группы здоровья согласно Приказу Минздрава РФ 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 (GE Logiq e, GE Healthcare, США);
- электрокардиография (SE-12 Express, Edan, Китай);
- эхокардиография (GE Logiq e, GE Healthcare, США).

4. Статистический:

- обработка данных при помощи пакета компьютерных программ Statistica for Windows 13.0.

Положения, выносимые на защиту диссертационной работы

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 сибсов (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

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).

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, заполнении индивидуальных регистрационных карт, интерпретации клинических, лабораторных и инструментальных данных), проведении статистического анализа, обсуждении результатов исследования, написании и публикации научных статей.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия и направлениям исследования: п. 1 «Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста», п. 4 «Совершенствование научных, методических и организационных принципов иммунопрофилактики, в том числе активной и пассивной иммунизации здоровых детей и пациентов детского возраста с особыми потребностями».

Публикации

По материалам проведенного исследования опубликовано 11 научных публикаций, из них 7 полнотекстовых статей в журналах, индексируемых в базах данных ВАК, Scopus.

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.

Глава 1. Состояние здоровья недоношенных детей и факторы, ассоциированные с ним: результаты когортных исследований (обзор литературы)

Согласно данным официальной статистики ВОЗ (2023) около 6-15% детей рождаются недоношенными и/или маловесными, в Российской Федерации показатели преждевременных родов вне зависимости от региона сопоставимы с мировыми данными [1, 3]. В интранатальном и неонатальном периодах на недоношенного младенца действует целый ряд неблагоприятных, а зачастую травмирующих, факторов, которые впоследствии могут быть причиной структурных и функциональных изменений в тканях и органах развивающегося организма [4, 10, 11].

В настоящее время в мире накоплены данные по результатам ряда крупных когортных исследований, отражающие состояние здоровья недоношенных детей, как в неонатальном, так и в более старшем возрасте, также авторы корреспондируют о ряде биологических факторов, оказывающих влияние на формирование здоровья когорты преждевременно рожденных младенцев.

1.1 Особенности функционирования органов у недоношенных детей

Недоношенность и масса тела при рождении менее 2,5 кг являются отдельными факторами риска по развитию различных патологических отклонений в состоянии здоровья в постнатальном периоде жизни. Многие авторы корреспондируют о неоднородности данных в отношении состояния здоровья детей с разной массой тела при рождении и сроком гестации [7, 10, 11]. Согласно результатам, полученным в ходе многоцентрового проспективного когортного исследования новорожденных (<http://www.ssmu.ru/ru/nauka/projekts/nrkin/>), установлено, что масса тела при рождении менее 1 кг была ассоциирована с увеличением шанса наличия трех и более заболеваний у одного ребенка в неонатальном периоде жизни [9]. Различия

в развитии между доношенными новорожденными и крайне и глубоко недоношенными младенцами сохраняются не только в детском возрасте, но и на протяжении всей жизни [21, 22]. Однако, механизмы, которые бы объясняли ассоциацию тяжести структурных и функциональных отклонений в органах с массой тела при рождении и сроком гестации, на сегодняшний день изучены недостаточно, а имеющиеся данные неоднородны. Также в мировой и отечественной литературе обсуждается вопрос о влиянии высоких прибавок в массе тела у недоношенных новорожденных, характерных в первые годы жизни, на физическое развитие и формирование метаболического синдрома [21]. Ряд исследований продемонстрировали, что недоношенность и низкая масса тела при рождении оказывают влияние на последующее развитие и функционирование, таких систем, как нервная и сердечно-сосудистая [8, 22, 23, 24, 25].

1.1.1 Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей

При изучении особенностей развития сердечно-сосудистой системы (ССС) у недоношенных детей, ряд исследователей установили изменение в функционировании сердечной мышцы. Ciccone M.M. et al. (2016) провели анализ данных результатов эхокардиографии (ЭхоКГ) у недоношенных новорожденных с ОНМТ при рождении в возрасте от трех до пяти лет, и сравнили их с результатами детей из группы контроля [26]. Авторы установили увеличение параметров диастолического объема левого желудочка, при этом размеры других камер сердца и магистральных сосудов были сопоставимы. В другом исследовании (2024, n=155) получены противоположные результаты: у подростков, рожденных недоношенными, размеры конечного диастолического объема левого желудочка статистически значимо меньше, чем аналогичный параметр у доношенных сверстников ($50,8 \pm 10,1$ против $56,9 \pm 10,0$ мл/м², $p < 0,001$) [26]. Несмотря на неоднозначные сведения о геометрии сердечной мышцы,

исследователи пришли к выводу о сохранности систолической функции и нарушении диастолической функции левого желудочка.

У недоношенных новорожденных отмечается отставание в созревании нервных волокон проводящей системы сердца, что является одним из значимых факторов нарушения функционирования ССС, которое может проявляться аритмией у недоношенных детей. На сегодняшний день нет единого мнения относительно основных электрокардиографических (ЭКГ) характеристик между молодыми взрослыми, родившимися доношенными и преждевременно. В ряде исследований установлено, что данные результатов основных параметров ЭКГ в подростковом и более старшем возрастах статистически сопоставимы вне зависимости от массы тела при рождении [28, 29]. Kojima A. et al. (2018) изучали данные реполяризации миокарда (вариабельность интервала QT) в зависимости от срока гестации, в исследование были включены 209 детей (из них 28 недоношенных младенцев и 181 здоровых доношенных). Авторы установили отрицательную корреляционную связь между продолжительностью интервала QT в возрасте одного месяца и сроком гестации, полученные результаты могут свидетельствовать о незрелости проводящей системы сердца у недоношенных новорожденных [30].

Во всем мире по данным ВОЗ (2023) с высокой частотой фиксируется артериальная гипертензия среди взрослого населения, а частота летальных исходов от осложнений данного заболевания свидетельствует о необходимости ранней диагностики патологии и формировании групп риска повышенного артериального давления с целью проведения ранних профилактических и лечебных мероприятий [31]. Авторы многих зарубежных и отечественных исследований в своих работах отмечают повышенное артериальное давление среди взрослых, рожденных недоношенными [23, 24, 32, 33]. В одном национальном когортном исследовании недоношенных новорожденных (2020, n=4193069) во взрослом возрасте, установили, что крайне преждевременные роды связаны с повышенным риском развития артериальной гипертензии [32]. В возрасте от 18 до 29 лет, молодые люди вне зависимости от пола, рожденные на

22-27 недели гестации, в два раза чаще имели диагноз гипертоническая болезнь, чем взрослые, рожденные доношенными (ОШ=2,4 [95%ДИ 1,2-1,4]) [32]. Согласно крупному метанализу, проведенному в 2019 году и включающему 43 исследования, недоношенные дети во взрослом возрасте имеют более высокое систолическое артериальное давление ($p<0,001$) [34]. В многонациональном когортном исследовании (2023, $n=8012433$, Дания, Швеция, Финляндия) выявили, что преждевременные роды ассоциированы с повышенным риском развития фибрилляции предсердий в детском и старшем возрасте [35].

1.1.2 Особенности функционирования нервной системы у недоношенных детей

В ряде зарубежных и отечественных исследований установлено, что недоношенные новорожденные относятся к группе риска по задержке нервно-психического развития в дошкольном и школьном возрасте, даже при отсутствии данных за органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) [36, 37]. Отклонения в функционировании нервной системы среди недоношенных детей по данным разных авторов имели от 16% до 57% изучаемой когорты, а частота встречаемости патологических состояний отрицательно коррелирует со сроком гестации [5, 38].

Электроэнцефалограмма является одним из простых и доступных инструментов исследования функционирования ЦНС. В ряде отечественных и зарубежных исследований установлены особенности основных показателей электроэнцефалограммы среди недоношенных новорожденных, как в рамках оценки созревания межнейронных связей растущего головного мозга, так и отклонений от нормативных значений [39, 40, 41]. Meijer E.J. et al. (2016) провели анализ данных электроэнцефалограммы у 36 здоровых детей, рожденных на сроке гестации от 27 до 37 полных недель в возрасте до пяти лет. Авторы установили, что медианное значение временного запаздывания проведения импульса во всех биполярных каналах значительно снижалось с возрастанием срока гестации [39].

В ряде работ продемонстрированы данные о прогностической значимости результатов электроэнцефалографии у недоношенных детей в неонатальном периоде, авторы корреспондируют о взаимосвязи между низкой амплитудностью в период новорожденности с плохими навыками грамотности у недоношенных детей в младшем школьном возрасте [40, 43].

1.2 Эхо-структурные особенности органов у недоношенных детей

1.2.1 Эхо-структурные особенности сердца у недоношенных детей

В ряде зарубежных исследований установлены структурные особенности сердца по данным ЭхоКГ у недоношенных детей, особенно среди новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении [43, 44, 45]. В одной работе (2018, n=176) провели анализ основных параметров ультразвукового исследования сердца среди крайне недоношенных детей в возрасте шести лет и установили, что в данной когорте новорожденных отмечались статистически значимо меньший диаметр корня аорты и размер левого желудочка, чем у доношенных младенцев [44]. В результате многих исследований, установлена положительная корреляционная связь между массой тела при рождении и основными эхокардиографическими параметрами размеров сердца, при этом показатели, отражающие адекватное функционирование сердечной деятельности, были в пределах референтных значений [43, 45, 46, 47].

В крупном когортном исследовании (2022, n=1570) авторы установили, что масса тела при рождении имеет положительную корреляционную связь с размерами основных структур сердца, однако, фракция выброса левого желудочка (ФВ), как показатель адекватного функционирования сердечной мышцы была в пределах референтных значений вне зависимости от пола и массы тела при рождении [45]. В ряде зарубежных исследований представлены новые нормативы основных показателей ЭхоКГ у недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении и срока гестации в неонатальном возрасте [47, 49]. Например,

Allard E. et al. (2018, n=376) представили основные параметры ультразвукового исследования сердца и магистральных сосудов у новорожденных со сроком гестации менее 32 недель [47].

Однако, большинство имеющихся исследований основных эхокардиографических параметров в когорте недоношенных новорожденных в более старшем возрасте проведены на малой выборке и ограничены малым сроком наблюдения, что не может в полной мере отразить дальнейшее структурное развитие сердца у недоношенных детей.

1.2.2 Эхо-структурные особенности головного мозга у недоношенных детей

Учитывая частоту встречаемости неврологической патологии среди недоношенных детей, особый интерес представляют исследования, посвященные структурным особенностям головного мозга в данной когорты новорожденных. Andescavage N.N. et al. (2016, n=166) проводили магнитно-резонансную томографию головного мозга у здоровых плодов во втором и третьем триместрах беременности, на основе результатов инструментального исследования были построены диаграммы с референтными значениями объемов желудочков головного мозга, размеров структур ствола головного мозга, мозжечка и паренхимы больших полушарий головного мозга [50]. Полученные данные могут служить одними из маркеров ранних отклонений в развитии головного мозга у недоношенных детей.

Основным инструментальным методом обследования головного мозга у новорожденных, является нейросонография (НСГ), данный способ доступный и малоинвазивный, что позволяет его использовать в качестве скринингового, а также для динамического наблюдения за развитием головного мозга детей в возрасте до одного года [51]. Чугунова Л.А. с соавт. (2017, n=40) в своей работе проводили анализ результатов НСГ у недоношенных детей с разным сроком гестации и установили ряд особенностей развития головного мозга у глубоко и

крайне недоношенных детей, степень определения отдельных борозд и извилин больших полушарий зависели от срока гестации [52]. В другом исследовании (2023, n=223) провели ретроспективный анализ ультразвуковых картин НСГ глубоко недоношенных новорожденных и установили, что головной мозг данной когорты детей имел слабое развитие борозд и извилин, широкие ликворные пространства, а также отдельные участки повышенной эхогенности в белом и сером веществе больших полушарий [53]. Полученные результаты демонстрируют структурную незрелость головного мозга недоношенных младенцев, но нельзя исключать, что в дальнейшем они могут быть использованы как предикторы неблагоприятного неврологического исхода в более старшем возрасте. Например, в исследовании, проведенном в Южной Корее (2019, n=197), авторами было определено, что умеренно недоношенные дети, у которых по данным НСГ в 39 недель постконцептуального возраста диагностировано расширенное субарахноидальное пространство, статистически значимо чаще имели отклонения в нервно-психическом развитии в скорректированном возрасте двух лет, чем недоношенные дети с нормальным результатом НСГ (27,2% и 12,1%, $p=0,007$) [54].

В ходе большого количества зарубежных и отечественных исследований установлено, что частота встречаемости внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) обратно пропорциональна массе тела при рождении и сроку гестации [55]. Развитие ВЖК у недоношенных детей связано не только с действием неблагоприятных перинатальных факторов, но и с особенностями сохранения герминативного матрикса у данной когорты детей [51, 56]. Liu A.R. et al. (2022, n=233) установили, что в конце раннего неонатального периода у 14,2% недоношенных детей со сроком гестации менее 32 недель имелись патологические отклонения по результатам НСГ (ВЖК I и II степени тяжести, перивентрикулярная эхогенность), несмотря на то, что в возрасте трех дней данных отклонений зафиксировано не было [57]. Однако, большинство исследований ограничены определением особенностей структуры головного мозга у недоношенных детей только в период новорожденности, данные по

дальнейшей ультразвуковой картине развития головного мозга малочисленны и выполнены на малой выборке.

1.3 Особенности гематологических показателей у недоношенных детей

Ряд зарубежных и отечественных исследований гематологического профиля в когорте недоношенных новорожденных направлен на оценку основных показателей общеклинического анализа крови (ОАК): уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов в неонатальном периоде, а также их роли в качестве предикторов летального исхода и развития отдельных заболеваний.

Большинство авторов сходятся во мнении, что по основным гематологическим показателям недоношенные новорожденные имеют более низкие значения, чем доношенные младенцы [58, 59, 60]. В ходе исследования авторы (2018, n=30) установили, что в когорте недоношенных детей со сроком гестации от 27 до 31 недели уровень гемоглобина, количество эритроцитов и тромбоцитов с первых по 18 сутки жизни статистически значимо ниже, чем в группе контроля [61]. В другой отечественной работе (2017, n=90) проанализированы гематологические показатели на протяжении первого года жизни и установлено, что при рождении уровень гемоглобина, лейкоцитов и нейтрофилов у глубоко недоношенных детей был ниже, чем у доношенных младенцев, прирост количества тромбоцитов в когорте детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении наблюдался к четвертому месяцу жизни, что совпадало со снижением уровня гемоглобина в результате развития поздней анемии недоношенных [60]. Согласно данному исследованию, основные гематологические показатели, кроме уровня нейтрофилов, в группе детей с ЭНМТ при рождении стабилизировались к шести месяцам жизни. В другой работе (2017, n=129) установлено снижение количества тромбоцитов и тромбокрита в пуповинной крови недоношенных детей, при этом средний объем кровяных телец был одинаков [58]. В зарубежном исследовании (2020, n=300) в когорте поздних

недоношенных младенцев не выявили различий по количеству и объему тромбоцитов, тромбокриту с группой доношенных младенцев, однако, установили, что малые размеры сроку гестации, мужской пол и гипертония у матери были ассоциированы с низкими показателями тромбоцитов крови [62]. Ряд авторов изучали перинатальные факторы, которые влияют на гематологические показатели в неонатальном периоде: установлено, что гестационный возраст, тяжелая асфиксия и высокая концентрация кислорода во вдыхаемой воздушной смеси определяют морфофункциональное состояние тромбоцитов [63]. Одним из факторов более низких показателей «красной» крови у недоношенных младенцев является наличие ВЖК [64].

Таким образом современные исследования гематологического профиля недоношенных детей сконцентрированы на показателях неонатального периода, работ, направленных на изучение динамики основных параметров ОАК в раннем детском возрасте в зарубежной и отечественной литературе не описано.

1.4 Особенности состояния здоровья и структуры заболеваемости недоношенных детей

Для группы маловесных и/или недоношенных новорожденных, особенно с ЭНМТ при рождении, характерно развитие целого ряда тяжелых хронических и инвалидизирующих заболеваний, например, ретинопатии недоношенных (РН), БЛД, ВЖК, нейросенсорной тугоухости и других [65]. Такие патологические отклонения в состоянии здоровья во многом обуславливают дальнейшее развитие недоношенных детей, как в раннем детском, так и в более старшем возрасте, а также требуют больших экономических затрат на лечение и длительную реабилитацию [66]. С 2011 года в Российской Федерации отмечается рост распространенности общей детской инвалидности в основном за счет неврологических заболеваний, несмотря на то, что с начала 2004 года наблюдалось устойчивое снижение уровня данного показателя, этот факт, вероятно, ассоциирован с увеличением выживаемости недоношенных

новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении после внедрения новых критериев живорожденности [67]. От 17% до 40% крайне недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1 кг в возрасте до одного года имеют инвалидность [68, 69].

Недоношенные новорожденные на протяжении всего периода раннего детского возраста имеют повышенную потребность в госпитализации с целью диагностики и лечения большого спектра заболеваний, вне зависимости от наличия врожденных пороков развития и инвалидности. В зарубежном популяционном когортном исследовании (2021, n=1018136) установлено, что недоношенные дети имеют повышенный риск госпитализации, в том числе в связи с инфекционными заболеваниями, преимущественно респираторными инфекциями, в возрасте до 10 лет [70]. При этом дети с гестационным возрастом менее 28 недель, статистически значимо чаще были госпитализированы в связи с развитием бронхолитита (ОШ=11,7 [95%ДИ 10,2-13,8]) и пневмонии (ОШ=9,5 [95%ДИ 7,9-11,3]), чем недоношенные дети, рожденные после 28 недели беременности [70]. В другом исследовании (2020, n=211) установлено, что 56% детей, рожденных недоношенными, в возрасте до двух лет минимум один раз обращались за стационарной помощью, при этом крайне недоношенные младенцы в возрасте до шести месяцев имели повышенный риск повторной госпитализации, в сравнении с поздними недоношенными детьми ($p=0,010$) [71]. Miller J.E. et al. (2016, n=719311) выявили, что частота обращений в стационар среди недоношенных детей увеличивалась на 12% на каждую неделю снижения срока гестации (отношение рисков (ОР)=1,1 [95%ДИ 1,12-1,13]) и на 19% на каждые 500 грамм снижения веса при рождении (ОР=1,2 [95%ДИ 1,18-1,21]) [38]. Многие авторы отмечают, что корреляционная связь между частотой госпитализаций и сроком гестации с возрастом слабеет [71, 72].

Одной из основных проблем в отклонении здоровья в когорте недоношенных детей в раннем детском и дошкольном возрасте, являются неврологические заболевания: от ЗПМР и нарушения речевого развития до такой группы инвалидизирующих состояний, как детский церебральный паралич (ДЦП)

[73]. В неонатальном периоде патология ЦНС по данным Таранушенко Т.Е. (2018, n=110) занимает второе место после дыхательных нарушений в структуре общей заболеваемости [74]. В структуре инвалидности недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1,5 кг именно неврологические заболевания находятся на первом месте [66]. В ходе другого отечественного исследования установлено, что все дети с ЭНМТ при рождении на первом году жизни имеют отклонения в развитии нервной системы [75]. В других отечественных исследованиях авторы выявили патологию ЦНС в 98,9% случаев среди недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении при проведении катамнестического наблюдения, при этом у 15% детей с массой тела при рождении менее 1 кг в раннем детском возрасте сохранялись тяжелые неврологические заболевания [76, 77].

Одним из основных заболеваний ЦНС, приводящим к инвалидности, в детском возрасте является ДЦП, данное отклонение в возрасте одного года зафиксировано у 23% детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении [78]. По данным крупного метанализа (2019) установлено, что крайне недоношенные дети, имеющие ВЖК, относятся к группе высокого риска развития ДЦП, в отличие от детей, не имеющих кровоизлияний ($OR=3,4$ [95%ДИ 1,6-7,2]), вне зависимости от степени тяжести кровоизлияния [79]. Сахарова Е.С. с соавт. (2015, n=2860) в ходе исследования сравнивали частоту заболеваемости ДЦП у недоношенных детей в периоды 1997-2007гг. и 2008-2013гг. в возрасте трех лет, и установили статистически значимое снижение данного показателя ($p=0,002$) [80]. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении методов выхаживания недоношенных новорожденных и совершенствовании медицинских технологий. В метанализе (2018), включающем 30 исследований, установили, что ДЦП встречается у 6,8% недоношенных детей, а частота данного диагноза ассоциирована со снижением массы тела при рождении и уменьшением срока гестации [81, 82].

Еще одними отклонениями в развитии нервной системы, которые в значительной мере влияют на качество жизни, и могут быть причиной инвалидности, являются расстройства аутистического спектра (РАС). Ряд исследований демонстрирует более высокий риск развития РАС у недоношенных

детей в сравнении с доношенными младенцами [83, 84, 85]. В проспективном исследовании недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 32 недель (2019, n=246) установлено, что диагноз РАС в возрасте пяти лет имели 7,7% детей [85]. В другой работе (2020, n=416) выявлена отрицательная корреляция между частотой развития аутизма и сроком гестации, достоверный диагноз РАС был зафиксирован у 10,3% исследуемых недоношенных детей в возрасте до 14 лет [86]. В ходе целого ряда зарубежных и отечественных исследований установлена высокая частота встречаемости нарушений речевого развития среди недоношенных детей. Согласно Сафиной А.И. с соавт. (2020, n=97) данная патология диагностирована у 39,3% глубоко недоношенных новорожденных [75]. В трехлетнем возрасте частота встречаемости задержки речевого развития по данным разных авторов варьирует от 4,8% до 41,8% [76, 80, 86].

Основным отклонением в развитии ССС, встречающимся в когорте недоношенных новорожденных, являются врожденные пороки сердца (ВПС), а именно функционирующие фетальные коммуникации, такие как открытый артериальный проток (ОАП). Частота встречаемости данной патологии обратно пропорциональна массе тела при рождении и сроку гестации [87]. Для купирования ОАП в период новорожденности применяются медикаментозные и хирургические методы коррекции [88]. Большинство детей, получавших консервативное лечение ОАП, в динамике имели закрытие или уменьшение размеров протока к одному году жизни [89, 90]. Персистирующий гемодинамически значимый ОАП в неонатальном периоде повышает риск развития других тяжелых патологических отклонений, осложняющих течение периода новорожденности [91, 92]. В одном исследовании (2022, n=494) установлено, что недоношенные новорожденные с ВПС имели повышенную вероятность неонатальной смертности (ОШ=7,4 [95%ДИ 4,4-12,5], $p<0,001$), более высокий шанс развития сепсиса (ОШ=1,7 [95%ДИ 1,2-2,3], $p=0,001$) и некротического энтероколита (НЭК, ОШ=2,4 [95%ДИ 1,3-4,5], $p=0,005$) по сравнению с группой контроля [92].

Недоношенность является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [46, 93]. Одной из наиболее распространенных кардиологических патологий, встречающихся у взрослых, рожденных преждевременно, является артериальная гипертензия. В крупном национальном когортном исследовании (2020, $n=4193069$), проведенном в Швеции, авторами установлено, что данное заболевание в возрасте от 18 до 29 лет было ассоциировано с недоношенностью [94]. В структуре смертности взрослого населения наравне с гипертонической болезнью, лидирующие позиции занимает ишемическая болезнь сердца: в крупном когортном исследовании (2019, $n=2141709$) установлено, что риск развития данного заболевания в возрасте от 30 до 43 лет имел отрицательную корреляцию со сроком гестации [95].

Одним из тяжелых хронических заболеваний легких среди недоношенных новорожденных, особенно с ЭНМТ при рождении, является БЛД, что ассоциировано, в том числе с большей заболеваемостью респираторными инфекциями и их тяжелым течением в данной когорте детей. В ходе отечественного исследования (2017, $n=61$) установлено, что респираторные заболевания в два раза чаще встречались среди детей со сроком гестации менее 32 недель, имеющих БЛД, в сравнении с новорожденными того же срока гестации без данной патологии [96]. Наиболее значимым инфекционным агентом развития заболеваний дыхательной системы у недоношенных новорожденных, страдающих БЛД, является респираторно-синцитиальный вирус [97]. В крупном одномоментном исследовании (2020, $n=3322$) авторы установили, что недоношенные дети, рожденные на 33-36 неделе беременности, чаще были госпитализированы при инфицировании данным вирусом и развитии бронхоолита, чем дети из группы контроля ($35,8 \pm 13,0$ и $19,6 \pm 4,1$ на 1000 детей соответственно, $p=0,009$), а продолжительность стационарного лечения была дольше ($4,8 \pm 7,0$ койко-дней и $3,9 \pm 4,9$ койко-дней соответственно, $p=0,003$) [98]. Согласно результатам другого исследования (2019, $n=3916$) развитие бронхоолита было ассоциировано с риском развития повторных эпизодов свистящего дыхания в грудном возрасте, а тяжелое течение данной инфекции в раннем детском

возрасте увеличивало вероятность развития бронхиальной астмы в 1,6 раз в возрасте до пяти лет [99]. В проспективном наблюдательном исследовании (2019, n=232) установили, что среди детей со сроком гестации 32-35 недель бронхиальная астма в школьном возрасте была диагностирована чаще, чем среди доношенных детей (23,3% и 6,9% соответственно, $p=0,020$) [100]. В подобной работе (2019, n=6364) выявлено, что преждевременные роды ассоциированы с риском развития данного заболевания в раннем детском возрасте ($OR=1,5$ [95%ДИ 1,0-2,0]) [101].

Патология органа зрения занимает одно из ведущих мест в структуре патологических отклонений и инвалидирующих состояний в когорте недоношенных новорожденных. Наиболее значимым офтальмологическим заболеванием является РН. В крупном когортном исследовании (2019, n=17588) установлено, что 1 из 1000 недоношенных младенцев со сроком гестации менее 32 недель имел инвалидность в связи с РН [102]. По результатам отечественного исследования (2020, n=97) 4,9% детей с ЭНМТ в возрасте трех лет имели слепоту в результате тяжелого течения РН [8]. Необходимо отметить, что недоношенные новорожденные без РН в неонатальном периоде, также нуждаются в более тщательном и частом наблюдении офтальмологов, в виду развития у них других патологий органа зрения. Среди взрослых, рожденных с массой тела менее 1,5 кг, отмечалась более низкая острота зрения, чем среди детей группы контроля, даже при отсутствии в анамнезе РН [103].

Другим инвалидирующим заболеванием среди недоношенных детей является нейросенсорная тугоухость. По результатам отечественного исследования (2018, n=411) данное отклонение диагностировано у 2,1% детей с ЭНМТ и 1,1% детей с ОНМТ при рождении ($p<0,05$) [104]. По результатам другой работы (2020, n=97) нейросенсорная тугоухость встречалась у 0,8% детей с ЭНМТ при рождении [8]. Частота встречаемости поражения органа слуха у недоношенных детей обусловлена, в том числе, постнатальными факторами (длительное нахождение в отделении реанимации, ИВЛ, применение ототоксичных препаратов) [105, 106]. Согласно исследованию (2019, n=239) дети,

имеющие патологию органа слуха, дольше находились в палате интенсивной терапии (132 ± 67 дней), чем новорожденные без данного отклонения (59 ± 7 дней, $p < 0,001$) [105]. Несмотря на высокую значимость факторов, действующих на развитие органа слуха в неонатальном периоде, все исследователи подтверждают факт, что сам по себе малый срок гестации является предиктором нейросенсорной тугоухости. Дети со сроком гестации менее 28 недель имели повышенный риск потери слуха, в сравнении с детьми, рожденными на 29 и более неделе беременности ($p = 0,014$) [106]. При этом, некоторые исследования свидетельствуют об обратной корреляционной связи между массой тела при рождении, сроком гестации и частотой встречаемости нейросенсорной тугоухости [107].

Необходимо отметить, что недоношенные дети являются не только группой риска по развитию отдельных заболеваний и нарушений по отдельным системам организма, но и по мультиморбидности: подростки (от 10 до 18 лет), рожденные недоношенными, чаще имеют сочетание четырех и более хронических заболеваний (ОШ=4,2 [95%ДИ 3,7-4,9]), чем дети, рожденные в срок [108, 109].

Таким образом, масса тела при рождении и срок гестации определяют состояние здоровья детей не только в неонатальном периоде, но и в более старшем возрасте. В ряде исследований установлена обратная корреляционная связь между частотой и продолжительностью повторных госпитализаций, риском развития большого спектра заболеваний с массой тела при рождении, гестационным возрастом. Когорта недоношенных детей с ЭНМТ при рождении имеет наибольшую частоту встречаемости неврологической патологии, заболеваний органов чувств, дыхания в разном возрасте.

1.5 Особенности вакцинопрофилактики недоношенных детей

Активная иммунизация населения является одним из самых простых и финансово выгодных способов профилактики инфекционных заболеваний, а также методом контроля над распространением инфекционной патологии [110].

Благодаря вакцинопрофилактики на сегодняшний день можно избежать развития более двух десятков тяжелых инфекций [111]. В зависимости от страны и региона охват населения вакцинацией сильно варьирует, по данным ВОЗ от 6% до 90% детей имеют прививки против отдельных видов инфекционных заболеваний [112].

В конце 2021 года в Российской Федерации был утвержден обновленный «Национальный календарь профилактических прививок, календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядок проведения профилактических прививок» (приказ Министерства Здравоохранения РФ от 06.12.2021 № 1122н). Согласно данному приказу первая вакцинация новорожденных производится в первые сутки жизни, основной «пул» активной иммунизации детей согласно календарю профилактических прививок приходится на первые два года жизни, в дальнейшем проводится ревакцинация и вакцинация по эпидемическим показаниям против отдельных видов инфекций. К сожалению, далеко не все дети получают полный объем активной иммунизации, рекомендованный национальным календарем профилактических прививок, что может быть связано, как с решением неонатолога или педиатра отсрочить вакцинацию, так и отказом законных представителей ребенка от проведения процедуры [111, 113].

Согласно инструкциям к применению иммунизирующих препаратов среди противопоказаний к проведению вакцинации отмечена низкая масса тела ребенка на момент процедуры, например, прививка БЦЖ возможна при достижении массы тела более 2,5 кг, БЦЖ-М - более 2 кг, однако, ни у одного препарата в качестве противопоказания не указана недоношенность [113]. Согласно рекомендациям Союза педиатров России, вакцинация недоношенных новорожденных должна проводиться в соответствии с фактическим возрастом согласно срокам, рекомендованным национальным календарем профилактических прививок [113]. Ряд исследований демонстрирует высокую иммуногенность и безопасность вакцинации недоношенных новорожденных [114, 115]. В крупном метанализе (2019), который включал 40 исследований, установлено, что ранняя

вакцинация против туберкулеза у недоношенных детей имела схожий профиль безопасности и реактогенности, что и отсроченная вакцинация, а частота поствакцинальных осложнений была сопоставима вне зависимости от сроков проведения активной иммунизации [116]. Несмотря на достоверные данные, полученные в подавляющем большинстве зарубежных и отечественных исследований, о безопасности вакцинации недоношенных новорожденных, одной из основных причин нарушения сроков вакцинопрофилактики являются не истинные противопоказания, а страх перед побочными эффектами от проведения процедуры.

Недоношенные дети, особенно с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, являются группой риска по развитию различных заболеваний, в том числе инфекционных, несмотря на это, родители и законные представители, а нередко, и медицинские работники, откладывают проведение активной иммунизации данной когорты детей по причинам, не относящимся к абсолютным или относительным противопоказаниям [113, 117, 118]. Ряд авторов, отмечают, что частота проведения своевременной активной иммунизации детей положительно коррелирует с массой тела при рождении и сроком гестации, а отсрочка от проведения вакцинации часто не связана с медицинскими противопоказаниями [119, 120]. Nakatudde I. et al. (2019, n=350) установили, что только 42,6% недоношенных детей, получили все вакцины согласно рекомендованным срокам [121]. В ряде зарубежных исследований выявлено, что своевременное начало вакцинации среди детей с ЭНМТ при рождении встречается реже, чем среди недоношенных детей с массой тела более 1 кг [122, 123]. В зарубежном систематическом обзоре (2017), который включал 14 исследований, установлено, что наибольшие задержки в сроках проведения вакцинации имели новорожденные с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, данный показатель положительно коррелировал с продолжительностью нахождения детей на первом и втором этапах выхаживания недоношенных новорожденных [119]. Согласно другому систематическому обзору (2023), проведенному в Бразилии, значимым фактором отсрочки от проведения вакцинации, являлась недостаточная

осведомленность населения о безопасности и эффективности вакцин у недоношенных новорожденных [124].

Таким образом, по данным отечественных и зарубежных исследований, проблема своевременности и охвата вакцинопрофилактикой недоношенных детей остается серьезной проблемой амбулаторной педиатрии [115, 125, 126]. В качестве способов решения данной проблемы многие авторы предлагают использование комбинированных вакцин и персонализированного подхода к составлению календаря профилактических прививок [127, 128]. Однако, в мировой литературе нет данных по факторам риска, ассоциированным с необоснованной отсрочкой вакцинации когорты недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

1.6 Факторы, ассоциированные с клиническим прогнозом и развитием заболеваний у недоношенных детей

В России Указом Президента Российской Федерации от 06.06.2019г. № 254 утверждены основные этапы развития здравоохранения на период до 2025 года, в том числе большое внимание уделено технологиям здоровьесбережения на разных этапах развития человека. Согласно концепции «фетального программирования», здоровье человека – это результат генетической программы под влиянием перинатальных факторов, в связи с этим дети с ОНМТ и ЭНМТ являются наиболее уязвимыми группами населения [19, 20]. Ряд исследований подтверждают значимый вклад в нарушение состояния здоровья и развития хронических заболеваний и инвалидности недоношенных детей факторов риска позднего фетального и неонатального периодов [129, 130, 131, 132, 133].

В ряде зарубежных и отечественных исследований установлено, что гестационный возраст менее 28 недель и масса тела при рождении менее 1 кг, являются неблагоприятными предикторами развития хронической патологии и инвалидизирующих состояний у недоношенных новорожденных [8, 129]. Например, согласно Нефедьевой Д.Л. с соавт. (2019, n=149) установлена

отрицательная корреляционная связь между массой тела при рождении и степенью РН ($r=-0,48$, $p<0,05$), и степенью тяжести БЛД ($r=-0,49$, $p<0,05$) [129].

В настоящее время опубликованы данные по ряду перинатальных факторов, ухудшающих неврологический прогноз в когорте недоношенных новорожденных. Наиболее значимыми предикторами неблагоприятного неврологического исхода согласно мировой литературе является наличие ВЖК III степени, перивентрикулярная лейкомаляция, гидроцефалия [8, 129, 134, 135]. В проспективном когортном исследовании недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1,5 кг (2023, $n=1342$) установлено, что кистозная перивентрикулярная лейкомаляция являлась фактором риска развития эпилепсии в возрасте после одного года ($ОШ=16,2$ [95%ДИ 6,8-38,4], $p<0,001$) [135]. В другом проспективном исследовании (2023, $n=1927$) с длительностью наблюдения два года выявлено, что ВЖК III степени тяжести присутствовали у 22% младенцев со сроком гестации менее 26 недель, данная патология увеличивала вероятность летального исхода в 14 раз ($ОШ=14$ [95%ДИ 9,0-21,9]) [136].

В ряде работ изучены дополнительные перинатальные предикторы неблагоприятного неврологического прогноза, например, в ходе ретроспективного когортного исследования (2024, $n=2015$) выявлена связь между течением НЭК и использованным методом лечения данного заболевания и неврологическим исходом: в группе детей, потребовавших хирургическое лечение, наблюдался повышенный риск развития умственной отсталости и ДЦП [137]. Другие авторы корреспондируют о значении продолжительности и тяжести дыхательных нарушений в неонатальном периоде для развития неврологических отклонений среди недоношенных детей, например, выявлено, что дети с гестационным возрастом менее 29 недель, страдающие БЛД, чаще имели умеренные и тяжелые неврологические нарушения в возрасте 18 – 24 месяцев жизни по шкале Бейли, чем младенцы без БЛД ($ОШ=5,9$ [99,9%ДИ 1,3-46,8]) [138, 139, 140].

Еще одним важным предиктором неврологического прогноза по результатам некоторых исследований являются показатели роста и физического

развития в грудном и раннем детском возрасте [141, 142, 143]. Salas A.A. et al. (2024, n=5393) корреспондируют, что для детей с ЭНМТ при рождении прогностически значимым фактором когнитивных нарушений в возрасте двух лет являлись низкие показатели окружности головы в постконцептуальном возрасте 36 недель согласно шкалам INTERGROWTH-21st [141]. В другом исследовании (2023, n=1400) авторы установили ассоциацию малых прибавок в весе и росте после выписки из родовспомогательного учреждения с более низкими баллами по шкалам интеллектуального развития в возрасте одного и двух лет [142].

В последнее десятилетие часть когортных исследований недоношенных новорожденных, направленных на поиск предикторов клинического исхода, посвящены изучению патологии и воспалительных изменений плаценты [133, 144, 145, 146]. В ретроспективном популяционном когортном исследовании (2022, n=2228280) изучена роль хориоамнионита в развитии неврологических нарушений и установлено, что данный инфекционный процесс во время беременности увеличивал вероятность ДЦП у недоношенных детей в семь раз (ОШ=7,4 [95%ДИ 5,9-9,4]) и умственной отсталости в два раза (ОШ=1,9 [95%ДИ 1,5-2,6]) [133]. В другом исследовании (2019, n=1031) авторы корреспондируют о том, что гистологически подтвержденный хориоамнионит и преждевременные роды в совокупности увеличивали вероятность синдрома дефицита внимания в три раза (ОШ=2,8 [95%ДИ 1,6-4,9]), чем в группе контроля [144].

В настоящее время ряд исследований посвящен поискам лабораторных предикторов неблагоприятного клинического исхода и летальности у недоношенных новорожденных в неонатальном периоде и отдаленной перспективе [16, 17, 18, 147]. Фурман Е.Г. с соавт. (2020, n=38) в сравнительном проспективном исследовании выявили, что анемия, гипопротеинемия и гипоальбуминемия в первые сутки жизни в когорте недоношенных новорожденных с ЭНМТ при рождении, являются предикторами летального исхода в неонатальном периоде (причиной смерти была врожденная пневмония) [16]. В другом отечественном ретроспективном исследовании (2021, n=166) установлено, что у детей с массой тела при рождении менее 1,5 кг с летальным

исходом, в первые сутки жизни по данным ОАК зафиксированы более низкие показатели абсолютного числа нейтрофилов, чем у выживших детей [17]. Так же в данной работе представлены результаты общеклинических и биохимических показателей крови матери, которые можно отнести к предикторам летального исхода в данной когорте детей: более низкий уровень гемоглобина, более высокий уровень тромбоцитов и низкий уровень мочевины крови в сравнении с группой контроля. Другой современной работой по поиску лабораторных и молекулярных предикторов клинического исхода у недоношенных детей со сроком гестации 26-32 недели является проспективное исследование с динамическим четырехлетним наблюдением, выполненное Павлиновой Е. Б. с соавт. (2024, n=151), авторы оценивали уровень мозгового натрийуретического пропептида в пуповинной крови и антител к NR2-субъединице N-метил-D-аспартат рецептора глутамата на 21 сутки жизни и установили, что данные показатели повышены у недоношенных детей, которые впоследствии имели неврологический диагноз в скорректированном возрасте одного года и четырех лет [18]. В одном крупном многоцентровом исследовании (2024, n=1506), включающем изучение влияния перинатальной инфекции на дальнейшее развитие детей, рожденных крайне недоношенными, не установлена взаимосвязь между уровнем белков острой воспалительной реакции и развитием таких хронических заболеваний, как бронхиальная астма и ожирение, в возрасте 10-15 лет [147].

Часть современных зарубежных исследований посвящена поиску социальных, экономических и средовых факторов, ассоциированных с развитием хронических заболеваний у младенцев в детском возрасте. В ряде работ установлена взаимосвязь между ожирением матери до и вовремя беременности и клиническим исходом новорожденных [148, 149, 150, 151]. В крупном систематическом обзоре (2024), включающем 15 исследований, выявлена связь материнского ожирения со структурными и функциональными изменениями мозга у детей по данным магнитно-резонансной томографии, чаще всего в префронтальной коре и лимбической системе [148]. В другом исследовании (2020) показана взаимосвязь избыточной массы тела и наличия сахарного диабета

у матери с развитием РАС и синдромом гиперактивности и дефицита внимания у детей [150]. В зарубежном обзоре корреспондируют о материнском ожирении, как о факторе риска развития сахарного диабета 2 типа с периферической инсулинорезистентностью и дисфункцией β -клеток и сердечно-сосудистых заболеваниях у детей [151].

Таким образом, в настоящее время имеется дефицит отечественных данных по результату комплексной оценки состояния здоровья недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении на протяжении всего раннего детского возраста и предикторах клинического прогноза данной когорты младенцев. Представленные работы демонстрируют биологические факторы риска неблагоприятного клинического исхода преждевременно рожденных детей либо по отдельным системам организма (большинство работ посвящены неврологическому прогнозу), либо ограничены малым сроком наблюдения (неонатальный период, грудной возраст). Ряд зарубежных авторов изучают социальные предикторы, ассоциированные с развитием патологий нервной системы у недоношенных детей, однако, результаты подобных исследований нельзя экстраполировать на российскую выборку. Также в мировой литературе не описаны работы, направленные на поиск социальных предикторов клинического исхода, в том числе факторов, улучшающих состояние здоровья недоношенных детей, особенно с ОНМТ и ЭНМТ тела при рождении.

Выводы

Таким образом, дети из когорты недоношенных новорожденных имеют ряд особенностей в структурном развитии и функционировании органов в более старшем возрасте, которые во многом определяют состояние здоровья изучаемой когорты детей в течение всей последующей жизни. В ряде исследований доказана взаимосвязь между преждевременными родами и развитием большого спектра заболеваний во взрослом возрасте.

В отечественной литературе имеется дефицит данных по результатам комплексной оценки состояния здоровья когорты недоношенных детей в раннем детском возрасте, представленные работы чаще ограничены периодом наблюдения до одного года. Также представляет научный интерес определение особенностей вакцинации группы преждевременно рожденных маловесных детей.

В настоящее время ведется активный поиск биологических (в том числе молекулярных, генетических), социальных и экономических предикторов клинического исхода (развития хронических заболеваний, инвалидности, летального исхода) в неонатальном периоде жизни, а также в более старшем возрасте, в когорте недоношенных младенцев. Однако, в отечественной и зарубежной литературе не представлены результаты анализа факторов, ассоциированных с благоприятным клиническим прогнозом в когорте глубоко и крайне недоношенных детей. Таким образом, проведенные исследования не позволяют полноценно и комплексно оценить состояние здоровья недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении на протяжении раннего детского возраста.

В этой связи нами запланировано и выполнено исследование в целях установления физиологических и эхо-структурных особенностей органов (сердце, головной мозг) у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, распространенности заболеваний по отдельным функциональным системам, охвата вакцинопрофилактикой, а также установления факторов (биологических и социальных), ассоциированных с клиническим прогнозом у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении для формирования групп с углубленным диспансерным наблюдением и проведения профилактических мероприятий.

Глава 2. Методология и методы исследования

2.1 Клинические группы и протокол исследования

2.1.1 База проведения исследования и объект исследования

Данная диссертационная работа проведена в рамках многоцентрового проспективного когортного исследования новорожденных с продолжительностью наблюдения пять лет, инициированного в г. Томске на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н. Е.С. Куликов). Клинической базой для реализации исследования являлись ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко» (главный врач – И.А. Степанов), ОГАУЗ «Родильный дом №4» (главный врач – Е.Ю. Агаркова) и ОГАУЗ «Детская больница №1» (главный врач – А.Л. Солнышко).

Нами исследованы особенности органов (сердце, головной мозг) у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в течение первых трёх лет жизни, а также выявлены особенности распространенности заболеваний, определены объемы охвата и своевременности вакцинации недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении, а также установлены социальные и биологические предикторы, ассоциированные с состоянием здоровья данной когорты детей.

При планировании размера выборки исследования использовались данные аналогичных современных исследований, как отечественных, так и зарубежных [66, 77, 85, 121]. Работа проведена в рамках «Национального проспективного когортного исследования новорожденных», на основе сплошной выборки по принципу исследования «случай-контроль» сформированы четыре группы. Общая численность детей, включенных в данное исследование, составила 302.

Группа 1 (основная группа) - недоношенные дети с массой тела при рождении менее 2,5 кг и сроком гестации менее 37 полных недель (n=226). Все

дети, входящие в основную группу, были стратифицированы в зависимости от массы тела при рождении на подгруппы:

Группа 1а – дети с низкой массой тела при рождении (НМТ, n=78);

Группа 1б – дети с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ, n=76);

Группа 1в – дети с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ, n=72);

Группа 2 (группа сравнения) – здоровые доношенные новорожденные со сроком гестации от 37 полных недель до 42 недель с массой тела при рождении более 2,5 кг (n=76).

При проведении анализа данных установлено, что в исследование включено 180 мальчиков и 122 девочки (Рисунок 1).

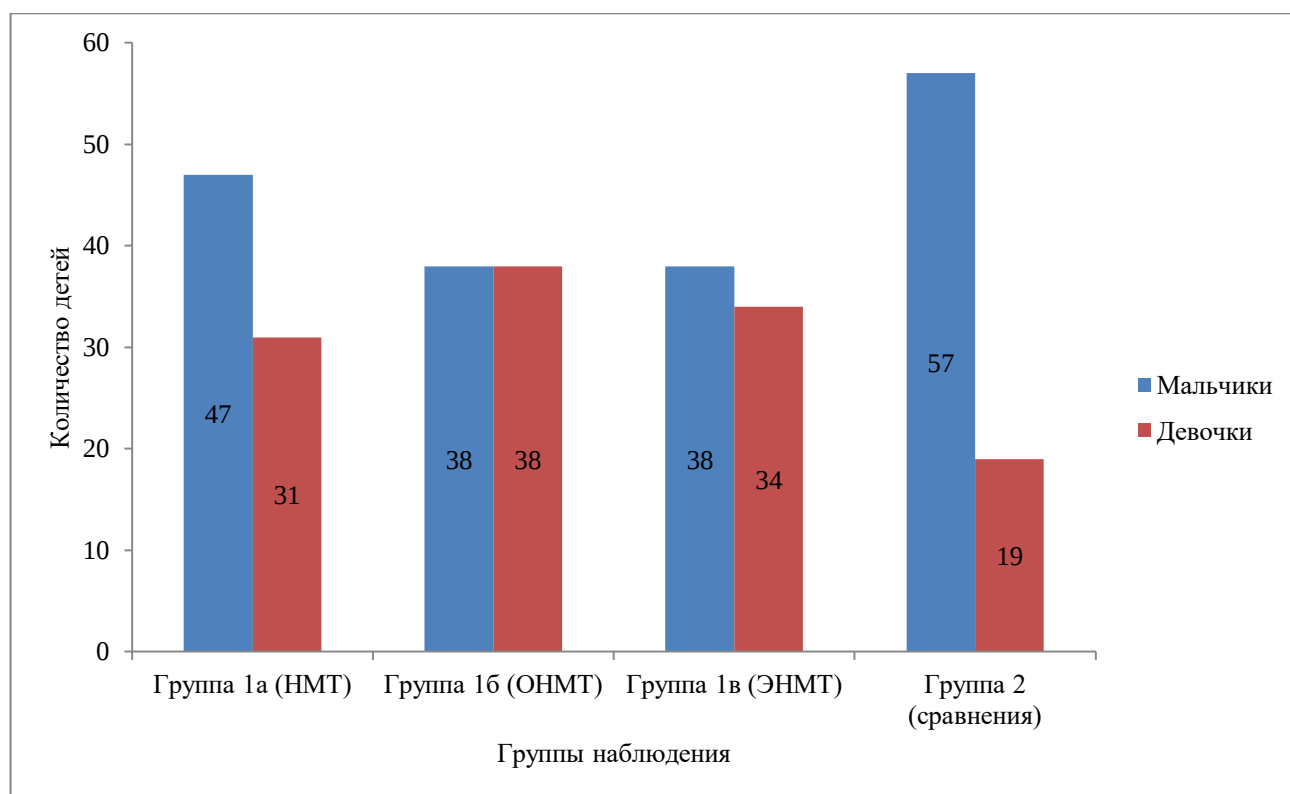


Рисунок 1 - Количество детей (n), включённых в исследование, в зависимости от группы наблюдения и пола

Работа выполнена в дизайне проспективного когортного наблюдательного исследования новорожденных. За каждым ребёнком было проведено динамическое катamnестическое наблюдение в течение первых трёх лет жизни (Рисунок 2).

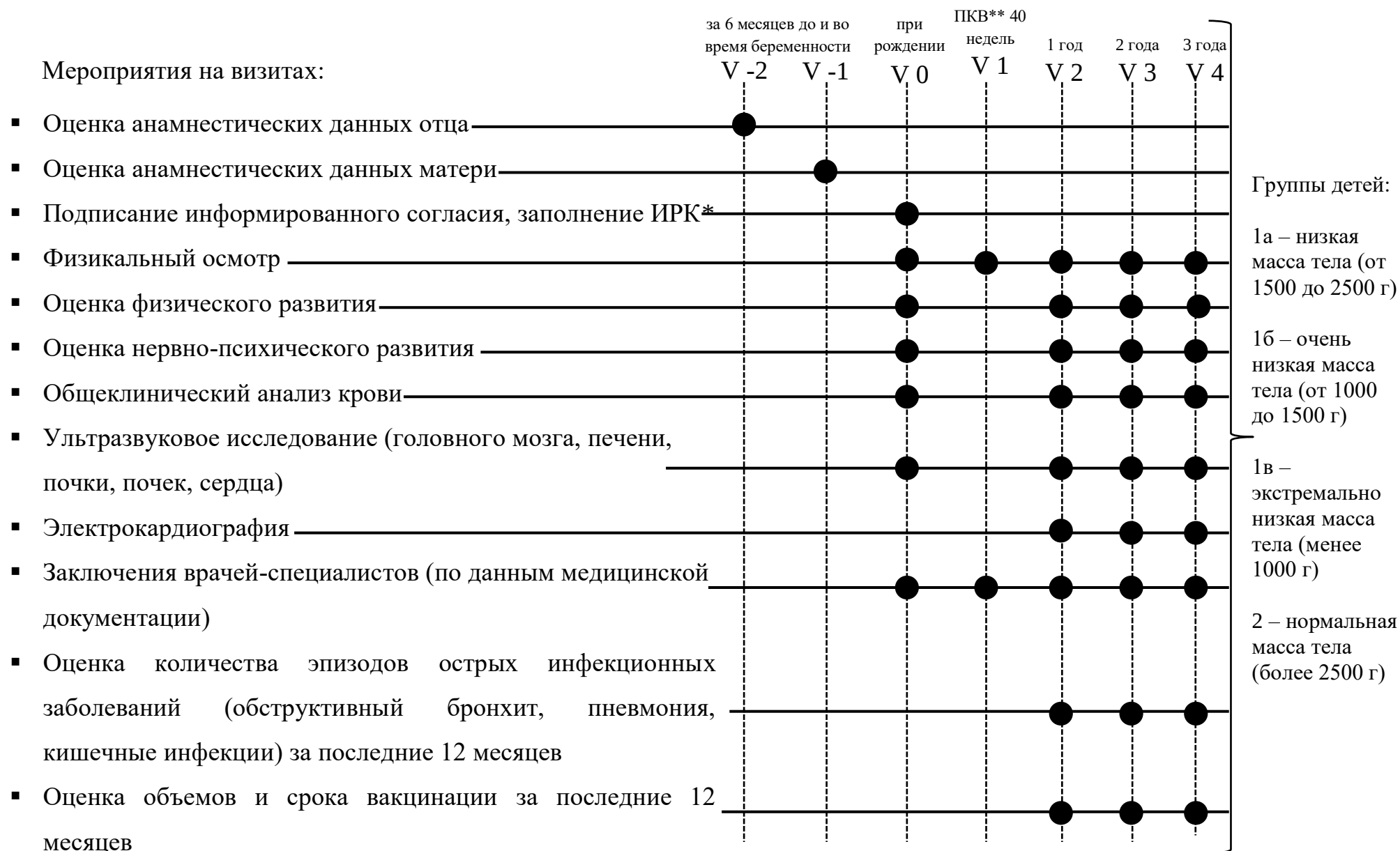


Рисунок 2 - Схема исследования

Примечание: * - индивидуальная регистрационная карта; ** - постконцептуальный возраст.

2.1.2 Этическая экспертиза

До начала проведения исследования было получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России г. Томска (заключение 7937 от 28.10.2019). Письменное информированное согласие получено от законных представителей каждого ребёнка до начала его участия и включения в исследование. Родитель или законный представитель ребёнка был достаточно проинформирован о цели и задачах, ходе проведения исследования, мог задать любой интересующий вопрос касательно исследования и участия ребенка в нем, было предоставлено достаточно времени для ознакомления и изучения добровольного информированного согласия. Добровольное информированное согласие было подписано в двух экземплярах, один экземпляр оставался у исследователя, второй экземпляр выдавался на руки родителю или законному представителю ребенка. В ходе проведения исследования на любом из этапов законный представитель ребенка мог отказаться от продолжения участия ребенка в исследовании.

2.1.3 Критерии включения и исключения из исследования

Критериями включения для основной группы (Группа 1) являлись:

1. Срок гестации при рождении менее 37 полных недель;
2. Масса тела при рождении менее 2,5 кг;
3. Подписание добровольного информированного согласия родителем и/или законным представителем на участие ребенка в исследовании;
4. На момент подписания добровольного информированного согласия родитель или законный представитель ребенка мог контактировать/посещать исследовательский центр в течение 5 лет.

Критериями включения для детей основной подгруппы с низкой массой тела при рождении (Группа 1а) являлись:

1. Срок гестации при рождении менее 37 полных недель;

2. Масса тела при рождении менее 2,5 кг и более или равное 1,5 кг;
3. Подписание добровольного информированного согласия родителем и/или законным представителем на участие ребенка в исследовании;
4. На момент подписания добровольного информированного согласия родитель или законный представитель ребенка мог контактировать/посещать исследовательский центр в течение 5 лет.

Критериями включения для детей основной группы с очень низкой массой тела при рождении (Группа 1б) являлись:

1. Срок гестации при рождении менее 37 полных недель;
2. Масса тела при рождении менее 1,5 кг и более или равное 1 кг;
3. Подписание добровольного информированного согласия родителем и/или законным представителем на участие ребенка в исследовании;
4. На момент подписания добровольного информированного согласия родитель или законный представитель ребенка мог контактировать/посещать исследовательский центр в течение 5 лет.

Критериями включения для детей основной группы с экстремально низкой массой тела при рождении (Группа 1в) являлись:

1. Срок гестации при рождении менее 37 полных недель;
2. Масса тела при рождении менее 1 кг;
3. Подписание добровольного информированного согласия родителем и/или законным представителем на участие ребенка в исследовании;
4. На момент подписания добровольного информированного согласия родитель или законный представитель ребенка мог контактировать/посещать исследовательский центр в течение 5 лет.

Критериями включения для детей группы сравнения (Группа 2) являлись:

1. Срок гестации при рождении равный или более 37 полных недель;
2. Масса тела при рождении равный или более 2,5 кг;
3. Подписание добровольного информированного согласия родителем и/или законным представителем на участие ребенка в исследовании;

4. На момент подписания добровольного информированного согласия родитель или законный представитель ребенка мог контактировать/посещать исследовательский центр в течение 5 лет.

Критерии исключения для всех групп наблюдения:

1. Несоответствие пациента критериям включения;
2. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного;
3. Грубые врожденные пороки развития;
4. Хромосомные и геномные генетические заболевания;
4. Декомпенсированные состояния (шок, необходимость проведения реанимационных мероприятий) до стабилизации состояния ребенка;
5. Отказ родителя или законного представителя от дальнейшего участия в исследовании.

2.1.4 Мероприятия, проводимые на визитах

Визит -2 – ретроспективная оценка анамнестических данных отца.

Визит -1 – ретроспективная оценка анамнестических данных матери.

Визит 0 – подписание добровольного информированного согласия одного из родителей или законных представителей; проверка на соответствие критериям включения; оценка состояния здоровья ребенка на момент рождения; физикальное обследование; оценка физического развития при рождении в соответствии со стандартами INTERGROWTH-21st, нервно-психического развития; оценка данных первичного параклинического обследования в первые сутки жизни (общий анализ крови, ультразвуковое исследование головного мозга, эхокардиография).

Визит 1 - сбор данных относительно течения неонатального периода в постконцептуальном возрасте 40 недель (заключения врачей-специалистов: невролога, кардиолога, хирурга, эндокринолога, окулиста, генетика).

Визит 2 - оценка состояния здоровья ребенка в один год паспортного возраста для группы сравнения и скорректированного для основной группы;

физикальное обследование; оценка физического развития согласно стандартам INTERGROWTH-21st, нервно-психического развития; оценка соответствия фактических профилактических прививок национальному календарю (при нарушении сроков или отсутствии прививки – указание причины); оценка данных параклинического обследования (общий анализ крови, ультразвуковое исследование головного мозга, эхокардиография, электрокардиография); оценка количества эпизодов острых инфекционных заболеваний за последние 12 месяцев; заключения врачей-специалистов (невролога, кардиолога, хирурга, эндокринолога, окулиста, генетика, гастроэнтеролога, оториноларинголога, пульмонолога) по данным медицинской документации за последние 12 месяцев.

Визит 3 - оценка состояния здоровья ребенка в два года паспортного возраста для группы сравнения и скорректированного для основной группы; физикальное обследование; оценка физического развития согласно стандартам ВОЗ Anthro, нервно-психического развития; оценка соответствия фактических профилактических прививок национальному календарю (при нарушении сроков или отсутствии прививки – указание причины); оценка данных параклинического обследования (общий анализ крови, эхокардиография, электрокардиография); оценка количества эпизодов острых инфекционных заболеваний за последние 12 месяцев; заключения врачей-специалистов (невролога, кардиолога, хирурга, эндокринолога, окулиста, генетика, гастроэнтеролога, оториноларинголога, пульмонолога) по данным медицинской документации за последние 12 месяцев.

Визит 4 - оценка состояния здоровья ребенка в три года паспортного возраста; физикальное обследование; оценка физического развития согласно стандартам ВОЗ Anthro, нервно-психического развития; оценка соответствия фактических профилактических прививок национальному календарю (при нарушении сроков или отсутствии прививки – указание причины); оценка данных параклинического обследования (общий анализ крови, эхокардиография, электрокардиография); оценка количества эпизодов острых инфекционных заболеваний за последние 12 месяцев; заключения врачей-специалистов (невролога, кардиолога, хирурга, эндокринолога, окулиста, генетика,

гастроэнтеролога, оториноларинголога, пульмонолога) по данным медицинской документации за последние 12 месяцев.

2.1.5 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 сохранении 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).

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-anamnestические методы

Анамнестический метод

С целью уточнения анамнеза матери проводился анализ данных медицинской документации (обменная карта беременной Ф113/У) и интервьюирование отца и матери в соответствии с индивидуальной регистрационной картой (возраст, этническая группа, антропометрические данные, супружеский статус, уровень образования, трудовая занятость, ежемесячный доход, наличие вредных привычек до и во время беременности,

наличие хронических заболеваний, наличие острых инфекционных заболеваний во время беременности, применение лекарственных препаратов, в том числе биологически активных добавок, акушерский анамнез матери и значимые факторы настоящей беременности, семейный анамнез родителей на наличие преждевременных родов в 1, 2 и 3 поколениях).

На Визите 0 в индивидуальную регистрационную карту были внесены анамнестические данные по течению родов (способ родоразрешения, гестационный срок, антропометрические данные, оценка по шкале Апгар на первой и пятой (при наличии 10, 15, 20) минутах жизни, введение препаратов сурфактанта и их доза).

На Визите 1 были зарегистрированы данные по течению неонатального периода: заключения врачей узких специальностей (невролога, хирурга, кардиолога, эндокринолога, офтальмолога, при наличии генетика, оториноларинголога), наличие анемии и степень тяжести, проведение гемотрансфузии, проведение инвазивной вентиляции легких и ее продолжительность, тип вскармливания, проведение профилактических прививок, результаты аудиологического скрининга, продолжительность госпитализации.

Все дети, включенные в исследование, проходили профилактические медицинские осмотры в поликлинике по месту жительства в соответствии с Приказом от 10 августа 2017 г. N 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» на протяжении всего раннего детского возраста и в отделении катamnестического наблюдения в ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко» в возрасте до одного года. В ходе проспективного наблюдения (Визиты 2, 3, 4) проводился сбор анамнестических сведений согласно данным медицинских карт формы 112/у на каждом последующем очном визите: заключения узких специалистов (невролога, хирурга, кардиолога, эндокринолога, офтальмолога, при наличии генетика, оториноларинголога и других), характер вскармливания, также регистрировалась информация о перенесенных ребенком эпизодах острых инфекционных заболеваний (острые респираторные инфекции, обструктивные бронхиты,

пневмонии, острые кишечные инфекции, инфекции мочевыделительной системы), оперативных вмешательствах, госпитализации. В индивидуальную регистрационную карту были внесены данные о вакцинации и сроках ее проведения, также обозначение своевременности процедуры согласно национальному календарю профилактических прививок (для детей группы сравнения и с НМТ при рождении срок проведения вакцинации, который не превышал 28 дней от рекомендованного фактического возраста, для детей с ОНМТ – не более двух месяцев, и для детей с ЭНМТ при рождении - не более трех месяцев), наличии медицинских отводов от иммунопрофилактики согласно данным медицинских карт формы 112/у и сертификатов профилактических прививок формы 156/у-93, а также осуществлялся опрос родителей о причинах отсроченной вакцинации и отсутствия прививок. В ходе исследования согласно утвержденному протоколу была проведена оценка проведения вакцинопрофилактики, которая согласно национальному календарю должна быть выполнена в возрасте до двух лет: первая прививка против туберкулёза, три прививки против вирусного гепатита В, две вакцинации и одна ревакцинация против пневмококковой инфекции, три прививки и одна ревакцинация против дифтерии, коклюша и столбняка, три вакцинации и две ревакцинации против полиомиелита, первая вакцинация против кори, краснухи и эпидемического паротита.

Антропометрический метод

Антропометрические измерения выполнялись врачами-исследователями, согласно Методическим рекомендациям «Оценка физического развития детей и подростков» (Москва, 2017).

Взвешивание проводили на настольных электронных чашечных весах (на Визитах 0, 2, 3) с погрешностью измерения ± 10 грамм и напольных электронных весах (на Визите 4) с погрешностью измерения ± 10 грамм. Измерение массы тела ребенка проводилось по следующей методике: на чашечные и напольные весы

стелили одноразовую пелёнку таким образом, чтобы её края не свешивались и не закрывали шкалу весов, затем весы тарировали, ребенка (на Визитах 0 и 2 полностью раздевали, на Визитах 3 и 4 допускалось оставить ребенка в нижнем белье) укладывали в положение лежа, сидя либо стоя в зависимости от возраста и состояния ребенка, затем фиксировали данные, отображенные на электронном табло весов. Данные заносились в регистрационную карту с точностью до 10 грамм.

Измерение длины тела проводили с помощью стандартного детского горизонтального ростомера в положении лежа (на Визитах 0, 2) и измерение роста проводили с использованием стандартного вертикального ростомера в положении стоя (на Визитах 3 и 4). При измерении длины тела на горизонтальный ростомер стелилась одноразовая пеленка, затем ребёнка (на Визитах 0 и 2, а также 3 и 4, если ребенок не стоит) укладывали на спину на горизонтальный ростомер (на Визитах 0 и 2 ребенка полностью раздевали, на Визитах 3 и 4 допускалось наличие нижнего белья), следя за тем, чтобы голова плотно прилегала к неподвижной планке ростомера (голова ребёнка фиксировалась в положении так, чтобы наружный край глазницы и козелок уха находились в одной вертикальной плоскости), выпрямляли колени и плотно прижимали подвижную планку ростомера под пятки. При измерении роста (на Визитах 3 и 4) ребенка без обуви ставили ногами на площадку ростомера (предварительно застеленной одноразовой пеленкой) спиной к шкале, следя за тем, чтобы тело было выпрямлено, пятки, ягодицы, межлопаточная область и затылок касались вертикальной стойки ростомера, голова при этом фиксировалась так, чтобы наружный край глазницы и верхний край козелка уха находились в одной горизонтальной плоскости, затем с помощью подвижной планки фиксировался рост ребенка. Длину тела и рост заносили в регистрационную карту с точностью до 0,1 см.

Измерение окружности головы и грудной клетки выполняли с помощью медицинской сантиметровой лентой. Измерение окружности головы проводилось в положении лежа (на Визите 0) и в положении сидя (на Визитах 2, 3, 4), ленту

накладывали через надбровные дуги и затылочные бугры, плотно прижимая волосы. Измерение окружности грудной клетки проводилось в положении лежа (на Визите 0) и в положении сидя (на Визитах 2, 3, 4), ленту накладывали через углы лопаток сзади и соски спереди. Полученные данные заносились в регистрационную карту с точностью до 0,1 см.

Оценка физического развития

Согласно протоколу исследования оценка физического развития на Визитах 0 и 2 проводилась с помощью центильных кривых параметров развития в зависимости от гестационного и постнатального возраста INTERGROWTH-21st, на Визитах 3 и 4 с помощью компьютерной программы ВОЗ Anthro. В результате сравнения антропометрических данных ребенка (рост/длина тела, масса тела, индекс массы тела, окружность головы, окружность груди) с нормативными значениями для скорректированного возраста (для детей основной группы до двух лет включительно) или фактического возраста (в три года) фиксировалось заключение о степени физического развития и его гармоничности (по результатам SDS ИМТ): физическое развитие соответствует возрасту, низкорослость (отставание роста ребенка на два и более сигмальных отклонения), недостаточность питания разной степени тяжести (ИМТ меньше нормы на два и более сигмальных отклонения), избыточное питание (ИМТ выше нормы на одно сигмальное отклонение), ожирение (ИМТ выше нормы на два и более сигмальных отклонения).

Оценка нервно-психического развития

Согласно протоколу исследования оценка нервно-психического развития на Визите 0 была проведена согласно стандартной методике неврологического осмотра новорожденного («Неонатология. Национальное руководство в 2-х томах. Том 1» под ред. Володина Н.Н., 2023). Неврологический осмотр

проводился врачом-неонатологом или неврологом, обладающими соответствующими компетенциями. Неврологический осмотр проводился в спокойной обстановке, в присутствии законного представителя, температура помещения составляла 24-26 градусов Цельсия, для доношенных детей и недоношенных новорожденных с массой тела более 1,5 кг на пеленальном столике, либо открытой реанимационной системе в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, для недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении в кувезе с температурой 32-35 градусов Цельсия.

Неврологический осмотр в неонатальном периоде включал в себя оценку следующих показателей:

- поведение, реакция на осмотр, оценка состояния сознания;
- окружность головы, размеры большого, при наличии, малого и боковых родничков;
- двигательная сфера (мышечный тонус, спонтанная двигательная активность, безусловные рефлексы, патологические движения);
- функция черепных нервов.

Поведенческие состояния новорожденного зависели от срока гестации, соматического статуса, чем меньше срок гестации, тем дольше продолжается период сна и меньше период бодрствования. Фиксировались следующие состояния: глубокий сон, поверхностный сон, спокойное бодрствование, активное бодрствование. Реакция на осмотр также зависела от степени недоношенности новорожденного, она могла быть адекватная (сосредоточение на голос, контакт «глаза в глаза», смена выражения лица, усиление двигательной активности, изменения характера крика, успокоение при взятии ребенка на руки), негативная (продолжительный, болезненный, монотонный плач, гримаса боли), сниженная (ребенок не открывает глаза, плач тихий непродолжительный, нет усиления двигательной активности). Оценка состояния сознания оценивалась по совокупности реакции на осмотр и поведения (ребенок в сознании, сомноленция, оглушенность, сопор, кома).

При оценке двигательной активности учитывались положение ребенка (флексорная, полуфлексорная, атоничная поза), мышечный тонус (физиологический, повышенный тонус в отдельных группах мышц, сниженный тонус в отдельных группах мышц либо повсеместная мышечная гипотония), спонтанная двигательная активность (достаточная, сниженная, гипервозбудимость).

Анализ безусловных рефлексов на Визите 0 включал в себя оценку следующих рефлексов: поискового, сосательного, хоботкового, верхнего и нижнего хватательного рефлексов, рефлекса Бабкина, рефлекса Моро, рефлекса опоры и автоматической ходьбы, защитного рефлекса, рефлекса ползания. Рефлекторный статус зависела от гестационного срока (у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении рефлексы ослаблены либо угнетены).

При первичном неврологическом осмотре также фиксировались патологические движения: тремор, гиперкинезы, судороги.

В рамках данного исследования оценка нервно-психического развития на Визитах 2 и 3 проводилась согласно тестированию по шкале LASH (Пальчик А.Б., 2007) в соответствии с скорректированным возрастом для основной группы, на Визите 4 в соответствии с фактическим возрастом для всех групп [152]. Данная методика включает в себя определение моторного развития (оценка мелкой и крупной моторики, манипуляторную деятельность рук и пальцев) и психического развитие (оценка доречевых и речевых способностей, эмоциональности, коммуникабельности, социальных навыков, а также остроты зрения и слуха).

После оценки нервно-психического развития фиксировалось заключение: опережающее развитие, развитие в пределах нормы, отставание развития (согласно критериям шкалы LASH (Пальчик А.Б., 2007)).

Физикальный осмотр

В рамках проведенного исследования на очных визитах проводилось регулярное мониторинговое наблюдение текущего состояния здоровья ребенка путем

динамического объективного осмотра с интервалом 12 месяцев с определением группы здоровья согласно Приказу Минздрава РФ от 10 августа 2017 г. N 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». Физикальное обследование во время каждого из очных визитов проводилось одним и тем же специалистом для каждого конкретного ребенка. Все значимые отклонения в состоянии объективного статуса ребенка были занесены в индивидуальную регистрационную карту.

2.2.2 Лабораторные методы

Во время Визита 0 всем детям был проведен общеклинический анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе, согласно инструкции (Horiбa ABX Micros 60, производитель Horiбa Medical, Франция).

В рамках проведения Визитов 2, 3 и 4 фиксировались заключение общеклинического анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе (Horiбa ABX Micros 60, производитель Horiбa Medical, Франция) по данным медицинской документации (история развития ребенка – Ф112/у).

В проведенном исследовании были зафиксированы следующие параметры общеклинического анализа крови: уровень гемоглобина (г/л), гематокрит (%), общее количество эритроцитов ($\cdot 10^{12}/л$), общее количество лейкоцитов ($\cdot 10^9/л$), общее количество тромбоцитов ($\cdot 10^9/л$).

2.2.3 Инструментальные методы

Ультразвуковое исследование сердца и головного мозга

Во время Визита 0 всем детям было проведено ультразвуковое исследование головного мозга и сердца одним и тем же специалистом с помощью аппарата ультразвуковой диагностики (GE Logiq e, производитель GE Healthcare, США) согласно инструкции. Нейросонография включала в себя оценку наличия

дилатации ликворных систем, размеры боковых и третьего желудочков, наличие или отсутствие перивентрикулярного отека, признаков незрелости, наличия патологических включений и образований в головном мозге. По данным ультразвукового исследования сердца были зарегистрированы основные размеры (диаметр корня аорты, диаметр легочной артерии, размер левого и правого желудочков, левого и правого предсердий, толщина межжелудочковой перегородки) и ультразвуковые параметры (ударный объем левого желудочка, фракция выброса левого желудочка), а также наличие патологических отклонений (действующие фетальные коммуникации, аномально расположенные хорды) в изучаемом органе.

При проведении Визита 2 проводилась нейросонография (GE Logiq e, производитель GE Healthcare, США), на Визитах 2, 3 и 4 в отделении катamnестического наблюдения «ОПЦ им. И.Д. Евтушенко» проводилось ультразвуковое исследование сердца (GE Logiq e, производитель GE Healthcare, США).

Электрокардиография

При проведении Визитов 2, 3 и 4 фиксировались данные основных параметров и заключение электрокардиографии (SE-12 Express, производитель Edan, Китай) по данным медицинской документации (история развития ребенка – Ф112/у). В индивидуальную регистрационную карту были перенесены результаты частоты сердечных сокращений, продолжительности основных интервалов и зубцов, снятых в первом стандартном отведении. Оценку полученных результатов производил один специалист.

2.2.4 Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ данных проведен с помощью пакета компьютерных программ Statistica for Windows, 13.0 (Statsoft, USA). При описании

количественных показателей данные были 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 качественных признаков был использован критерий χ^2 Пирсона, в случае количества явлений менее 10 в одной из ячеек четырехпольной таблицы был использован критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. При необходимости вычислялось отношение шансов. С помощью метода логистической регрессии был проведен однофакторный и многофакторный анализы для зависимой переменной. Уровень статистической значимости во всех тестах был принят равным 0,05, представленные доверительные интервалы – 95%-процентные.

Глава 3. Клиническая характеристика детей, включенных в исследование

Всего в ходе исследования проанализированы медицинские данные 302 детей. Основная группа (Группа 1) составила 226 младенцев (123 мальчика и 103 девочки, 54,4% и 46,6% соответственно), группа сравнения (Группа 2) - 76 человек (57 мальчиков и 19 девочек, 75% и 25% соответственно). При динамическом катamnестическом наблюдении все дети, включенные в исследование, были осмотрены на последующих очных визитах в один, два и три года. Данные по некоторым детям в ходе наблюдения получить не удалось по объективным причинам и носило случайных характер: отказ законных представителей ребенка от дальнейшего участия в исследовании, смена места жительства (Таблица 1).

Таблица 1 - Количество детей, включённых в исследование

Визит	Основная группа			Группа сравнения, n (%)	ВСЕГО, N (%)
	НМТ, n (%)	ОНМТ, n (%)	ЭНМТ, n (%)		
Визит 0	78 (25,8)	76 (25,2)	72 (23,8)	76 (25,2)	302 (100)
Визит 2	70 (26,7)	66 (25,2)	63 (24,0)	63 (24,0)	262 (100)
Визит 3	41 (30,8)	36 (27,1)	44 (33,1)	12 (9,0)	133 (100)
Визит 4	38 (29,5)	35 (27,1)	44 (34,1)	12 (9,3)	129 (100)

Дети разных групп на момент проведения Визита 0 имели статистически значимые различия по основным показателям физического развития новорожденных и сроку гестации (Таблица 2).

Таблица 2 - Основные антропометрические показатели при рождении и срок гестации детей основной группы

Показатель	НМТ (N=78)	ОНМТ (N=76)	ЭНМТ (N=72)	p* (сравнение между группами)
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

Продолжение Таблицы 2

Показатель	НМТ (N=78)	ОНМТ (N=76)	ЭНМТ (N=72)	p* (сравнение между группами)
Длина тела, см (Me (Q1-Q3))	44 (43-46)	39 (37-40)	34 (31-36)	<0,001
Окружность головы, см (Me (Q1-Q3))	31 (29-32)	28 (26-29)	24 (23-25)	<0,001
Окружность грудной клетки, см (Me (Q1-Q3))	28 (27-29)	25 (24-26)	22 (21-23)	<0,001
Срок гестации, недели (Me (Q1- Q3))	33 (32-34)	30 (29-31)	26 (25-28)	<0,001

Примечание: * - критерий Манна-Уитни.

Во время проведения всех очных визитов дети изучаемой когорты были отнесены к определенной группе здоровья согласно Приказу Минздрава РФ от 10 августа 2017 г. N 514н. При распределении новорожденных, включенных в исследование, по группам здоровья в зависимости от массы тела при рождении, выявлено, что в большинство недоношенных детей были отнесены к III группе здоровья (n=109, 48,2%) - Таблица 3.

Таблица 3 - Распределение детей, включенных в исследование, по группам здоровья

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)

Продолжение Таблицы 3

Возраст	Группа здоровья	Основная группа % (n)	НМТ % (n)	ОНМТ % (n)	ЭНМТ % (n)	Группа сравнения % (n)
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 группам сравнения, НМТ и ОНМТ при рождении (критерий χ^2 Пирсона); ## - $p < 0,05$ относительно группам сравнения и НМТ при рождении (критерий χ^2 Пирсона).

3.1 Характеристика анамнестических данных родителей

В соответствие с протоколом исследования проведен анализ основных характеристик социального и биологического анамнеза родителей (Визит -1, -2), которые могут быть ассоциированы с состоянием здоровья недоношенных детей в раннем детском возрасте.

В ходе исследования установлено, что средний возраст матерей и отцов детей основной группы был сопоставим с возрастом родителей детей группы сравнения. Анализ антропометрических данных показал более низкие значения массы тела, роста, а также ИМТ у матерей и более высокие показатели массы и

ИМТ отцов недоношенных детей (Таблица 4). При этом, по количеству матерей с ИМТ более 25 кг/м^2 группы были сопоставимы (36,3% в основной группе и 38,2% в группе сравнения, $p=0,769$).

Таблица 4 – Средние значения антропометрических данных и возраста родителей

Параметр	Основная группа				Группа сравнения, n=76	p*, при сравнении Групп 1 и 2
	Всего, n=226	НМТ, n=78	ОНМТ, n=76	ЭНМТ, n=72		
Возраст отца, лет (Me (Q1-Q3))	32 (29-37)	35 (30-38)	32 (29-36)	30 (28-37)	35 (27-38)	0,559
Вес отца, кг (Me (Q1-Q3))	80 (75-91)	80 (74-92)	80 (75-87)	82 (73-90)	67 (67-75)	<0,001
Рост отца, см (Me (Q1-Q3))	176 (172-183)	175 (172-180)	179 (173-184)	176 (173-183)	176 (176-178)	0,916
ИМТ отца, кг/м^2 (Me (Q1-Q3))	25,7 (23,8-28,6)	26,5 (24,1-29,7)	24,9 (23,2-28,4)	25,6 (24,2-28,7)	21,7 (21,0-24,5)	<0,001
Возраст матери, лет (Me (Q1-Q3))	30 (27-34)	31 (28-35)	30 (27-34)	29 (25-34)	30 (27-30)	0,117
Вес матери, кг (Me (Q1-Q3))	69 (59-80)	70 (60-81)	70 (59-80)	64 (59-80)	78 (69-90)	<0,001
Рост матери, см (Me (Q1-Q3))	164 (159-168)	164 (160-168)	164 (159-170)	163 (158-165)	165 (160-176)	0,009
ИМТ матери, кг/м^2 (Me (Q1-Q3))	22,8 (20,1-26,8)	22,8 (19,3-28,1)	22,7 (20,1-26,5)	22,9 (20,3-27,4)	24,4 (20,7-32,8)	0,008

Примечание: * - критерий Манна-Уитни.

По результатам анализа социального анамнеза установлено, что родители доношенных детей, чаще к моменту рождения ребенка имели высшее образование, чем родители недоношенных младенцев, для данного показателя среди матерей установлена статистическая значимость различий. По уровню занятости (учеба и/или трудовая занятость) установлено, что матери недоношенных детей, чаще были домохозяйками ($n=44$, 19,5%), чем матери доношенных новорожденных ($n=2$, 2,6%, $p=0,001$) – Таблица 5. Родители младенцев основной группы чаще имели такую вредную привычку, как курение, чем родители доношенных детей, при этом, стаж курения отцов недоношенных новорожденных был статистически значимо дольше, чем родителей детей группы сравнения (12,4 (6-20) лет и 8,3 (8-10) лет, соответственно, $p<0,001$), по данному показателю среди матерей различий не установлено (8,6 (4-15) лет и 5,8 (1-10) лет, соответственно, $p=0,076$).

Таблица 5 – Характеристика социального анамнеза родителей в зависимости от группы наблюдения

Параметр	Основная группа, % (n)	Группа сравнения, % (n)	p*
Наличие высшего образования у отца	36,7 (83)	42,1 (32)	0,099
Отсутствие трудовой занятости отца	3,5 (8)	0 (0)	-
Табакокурение отца	59,3 (134)	32,9 (25)	0,002
Приема алкоголя отцом	58,4 (132)	48,7 (37)	0,518
Наличие высшего образования у матери	56,2 (127)	71,1 (54)	<0,001
Отсутствие трудовой занятости матери	19,5 (44)	2,6 (2)	0,001
Табакокурение матери	27,4 (62)	11,8 (9)	0,006
Прием алкоголя матерью	19,5 (44)	10,5 (8)	0,178

Примечание: * - критерий χ^2 Пирсона.

Согласно анализу данных состояния здоровья и акушерско-гинекологического анамнеза матерей выявлено, что в группе сравнения женщины имели большее среднее количество беременностей (3 (3-4)), чем в основной группе (2 (1-4), $p=0,005$), при этом среднее количество родов было сопоставимо (2 (1-2) и 1 (1-2), соответственно, $p=0,703$). Также установлено, что у матерей недоношенных младенцев чаще в анамнезе встречались преждевременные роды, чем среди матерей группы сравнения ($n=58$, 25,7% и $n=2$, 2,6%, соответственно, $p<0,001$). При оценке состояния здоровья женщин выявлено, что 67,7% ($n=153$) матерей недоношенных младенцев имели на момент наступления беременности хотя бы одно хроническое заболевание, что статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (38,2%, $n=29$) – Таблица 6.

Таблица 6 – Наличие заболеваний у матерей во время беременности в зависимости от группы наблюдения

Заболевание	Основная группа, % (n)	Группа сравнения, % (n)	p^*
Патология щитовидной железы	14,6 (33)	6,6 (5)	0,068
Гипертоническая болезнь	13,7 (31)	14,5 (11)	0,516
Анемия	39,4 (89)	9,2 (7)	0,001
Сахарный диабет	7,5 (17)	3,9 (3)	0,413
Патология печени	0,9 (2)	0 (0)	-
Хронический пиелонефрит	4,4 (10)	1,3 (1)	0,284
Хориоамнионит	1,8 (4)	0 (0)	-
Плацентарная недостаточность	5,8 (13)	5,2 (4)	0,897

Примечание: * - критерий χ^2 Пирсона.

3.2 Клиническая характеристика детей, имевших низкую массу тела при рождении (Группа 1а, НМТ)

Общее количество недоношенных детей, включенных в исследование, с массой тела при рождении от 1,5 кг до 2,5 кг (Группа 1а) составило 78 новорожденных, из них 47 (60,3%) мальчиков и 31 девочка (39,7%). Средний срок гестации был равен 33 (32-34) недели, а средняя масса тела при рождении 1,895 (1,690-2,180) кг. Статистически значимых различий по основным антропометрическим показателям в зависимости от пола не установлено (Таблица 7). При оценке физического развития на момент рождения установлено, что 17 детей (21,8%) Группы 1а имели малые размеры к сроку гестации, из них девять мальчиков (52,9%) и восемь девочек (47,1%). Средний срок гестации детей с низкими антропометрическими параметрами составлял 35 (34-35) недель, что статистически значимо больше, чем детей с НМТ при рождении, соответствующих сроку гестации (32 (32-34) недель, $p < 0,001$), по массе тела при рождении группы сопоставимы (1,880 (1,680-1,970) кг и 1,900 (1,700-2,230) кг, $p = 0,164$).

Таблица 7 - Основные антропометрические показатели детей с низкой массой тела при рождении (Визит 0)

Антропометрические показатели	Среднее значение показателей			p* (сравнение мальчиков и девочек)
	Все (n=78)	Мальчики (n=47)	Девочки (n=31)	
Масса, кг (Me (Q1-Q3))	1,895 (1,690-2,180)	1,960 (1,700-2,200)	1,820 (1,650-2,180)	>0,05
Длина тела, см (Me (Q1-Q3))	44 (43-46)	44 (43-46)	44 (43-46)	>0,05
Окружность головы, см (Me (Q1-Q3))	31 (29-32)	31 (30-32)	30 (29-32)	>0,05
Окружность грудной клетки, см (Me (Q1-Q3))	28 (27-29)	28 (27-30)	28 (27-29)	>0,05

Примечание: * - критерий Манна-Уитни.

В зависимости от способа родоразрешения установлено преобладание оперативного метода над естественным путем (73,1% и 26,9%). Статистически значимых различий по средней массе тела при рождении в зависимости от способа родоразрешения не установлено (Таблица 8).

Таблица 8 – Масса тела детей при рождении в зависимости от способа родоразрешения

Группа	Среднее значение массы тела при естественных родах, кг (Me (Q1-Q3))	Среднее значение массы тела при оперативных родах, кг (Me (Q1-Q3))	p *
Группа сравнения	3,360 (3,210-3,520)	3,200 (3,050-3,350)	<0,05
Группа НМТ	1,750 (1,65-2,180)	1,950 (1,710-2,180)	>0,05
Группа ОНМТ	1,260 (1,200-1,460)	1,340 (1,190-1,430)	>0,05
Группа ЭНМТ	0,750 (0,695-0,955)	0,790 (0,650-0,937)	>0,05

Примечание: * - критерий Манна–Уитни.

При анализе данных выявлено, что средний балл по шкале Апгар на первой минуте жизни составлял 7 (7-8) баллов, на пятой минуте – 8 (7-8) баллов, статистически значимых различий между мальчиками и девочками по данному показателю не установлено ($p > 0,05$). При этом, дети малые сроку гестации на первой минуте жизни имели большее количество баллов по шкале Апгар (8 (7-8) баллов), чем дети соответствующие сроку гестации (7 (7-8) баллов, $p = 0,015$), на пятой минуте показатели были сопоставимы (8 (8-8) и 8 (7-8), $p = 0,162$).

По данным Визита 1 53,1% ($n = 43$) детей с НМТ при рождении в неонатальном периоде имели отклонения в состоянии здоровья. В данной когорте новорожденных респираторный дистресс-синдром (РДСН) был диагностирован у 14,1% ($n = 11$) новорожденных (Таблица 9).

Таблица 9 - Распространенность патологических состояний у детей в зависимости от массы тела при рождении (Визит 1)

Сопутствующие состояния	Группа сравнения		Группа НМТ		Группа ОНМТ		Группа ЭНМТ	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Без сопутствующих состояний	65	85,5	35*	46,1	11*	14,5	0	0
Респираторный дистресс-синдром	0	0	11	14,1	45**	59,2	63**	87,5
Стеноз носослезного канала	4	5,3	5	6,4	3	3,9	3	4,2
Ангиопатия сосудов сетчатки	5	6,6	3	3,9	0	0	1	1,4
ВЖК I степени	0	0	10	12,8	13	17,1	17	23,6
ВЖК II степени	0	0	3	3,9	1	1,3	1	1,4
ВЖК III степени	0	0	1	1,3	0	0	8	11,1
Субэпендимальные кисты	3	3,9	1	1,3	2	2,6	0	0
Кисты сосудистого сплетения	0	0	1	1,3	1	1,3	0	0
ППЦНС гипоксически-ишемического генеза	0	0	3	3,9	2	2,6	6	8,3
Судорожный синдром	0	0	8	10,3	3	3,9	15	20,8* **
Перивентрикулярная лейкомаляция	0	0	0	0	0	0	1	1,4
Бронхолегочная дисплазия	0	0	2	2,6	9	11,8	36#	50,0
Ретинопатия недоношенных	0	0	1	1,3	15	19,7	53#	73,6
Транзиторный гипотиреоз	0	0	6	7,7	13	17,1	36**	50,0
Некротический энтероколит	0	0	0	0	1	1,3	9	12,5
Остеопения недоношенных	0	0	0	0	1	1,3	7	9,7
Патология сердечно-сосудистой системы	0	0	10	12,8	27	35,5	42	58,2
Гемодинамически значимый ОАП	0	0	0	0	3	3,9	11***	15,3
Сепсис	0	0	3	3,8	1	1,3	8***	11,1

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

В неонатальном периоде в выборке недоношенных детей с НМТ при рождении в 12,8% случаев (n=10) были диагностированы ВЖК I степени, в 3,9% случаев (n=3) ВЖК II степени и в 1,3% случаев (n=1) ВЖК III степени. Также по данным НСГ в данной когорте новорожденных был зафиксирован один случай (1,3%) наличия субэпидимальных кист и кист сосудистого сплетения (Таблица 9).

Среди сопутствующих патологических состояний у двоих детей зафиксирована (2,6%) БЛД, у шести новорожденных (7,7%) - транзиторный гипотиреоз, у троих детей (3,9%) диагностировано перинатальное поражение ЦНС (ПП ЦНС) гипоксически-ишемического генеза, у восьми новорожденных (10,3%) по данным электроэнцефалограммы подтвержден судорожный синдром. Среди офтальмологической патологии у недоношенных детей с НМТ при рождении, диагностирован один случай развития РН (1,3%), пять случаев стеноза носослезного протока (6,4%) и три случая ангиопатии сосудов сетчатки (3,9%).

В структуре сердечно-сосудистой патологии в период новорожденности преобладал гемодинамически незначимый открытый артериальный проток (10,3%, n=8), было диагностировано по одному случаю дефекта межжелудочковой перегородки (1,3%) и нарушения ритма сердца (1,3%).

В группе детей с НМТ при рождении в неонатальном периоде три ребенка (3,8%) перенесли сепсис (Таблица 9).

Заболеваний со стороны пищеварительной системы в период новорожденности зарегистрировано не было (Таблица 9).

19 младенцев 1а группы (24,4%) во время госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии нуждались в проведении инвазивной вентиляции легких, средняя продолжительность ИВЛ составляла 4 дня (2-7) – Таблица 10.

Таблица 10 – Продолжительность инвазивной вентиляции легких

Группы	Продолжительность ИВЛ, дни (Me (Q1-Q3))			p* (при сравнении мальчиков и девочек)
	Все	Мальчики	Девочки	
Группа сравнения	0	0	0	-
Группа НМТ (n=19)	4 (2-7)	3 (2-10)	4 (2-4)	p>0,05
Группа ОНМТ (n=18)	4,5 (1-10)	4 (1-10)	5 (1-14)	p>0,05
Группа ЭНМТ (n=48)	26** (7-42,5)	23,5** (7-42)	29,5** (6-43)	p>0,05

Примечание: * - критерий Манна-Уитни; ** - p<0,05 при сравнении показателя с другими группами (критерий Манна-Уитни).

Средняя продолжительность госпитализации детей с НМТ при рождении в родовспомогательном учреждении составила 23 (16-29) дня (Таблица 11).

Таблица 11 - Продолжительность госпитализации детей, включенных в исследование, в зависимости от группы наблюдения

Группы	Продолжительность госпитализации, дни (Me (Q1-Q3))			p* (при сравнении мальчиков и девочек)
	Все	Мальчики	Девочки	
Группа сравнения (n=76)	5 (4-7)	5 (4-6)	7 (5-7)	p<0,05
Группа НМТ (n=73)	23 (16-29)	22 (14-29)	25 (17-28)	p>0,05
Группа ОНМТ (n=70)	45 (32-54)	46 (35-52)	42 (29-58)	p>0,05
Группа ЭНМТ (n=70)	88** (72-102)	87** (72-95)	90** (72-108)	p>0,05

Примечание: * - критерий Манна-Уитни; ** - p<0,05 при сравнении показателя средней госпитализации в группе ЭНМТ в сравнении с другими группами (критерий Манна-Уитни).

При анализе данных по состоянию соматического и нервно-психического здоровья детей с НМТ при рождении в раннем детском возрасте, установлено, что

в 88,6% (n=62) случаев в возрасте одного года у детей наблюдалось отклонение хотя бы по одной функциональной системе, в возрасте двух лет – в 53,7% (n=22) случаев, в три года – в 65,8% (n=25) случаев. При этом, в возрасте одного года семь (10,0%) детей имели совокупность четырех или/и более патологий, в два и в три года - три ребенка (7,3% и 7,9% соответственно) – Таблица 12.

Таблица 12 - Структура патологических отклонений в исследуемой когорте детей в раннем детском возрасте

Патологические отклонения	Основная группа		Группа НМТ		Группа ОНМТ		Группа ЭНМТ		Группа сравнения	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1 год										
Наличие 4 патологических отклонений и более	63	31,7	7**	10	18**	27,3	38	60,3	0	0
Недостаточность питания (всего)	34#	17,1	7	10	9#	13,6	18#	28,6	1	1,6
I степень	30	15,1	5	7,1	8	12,1	17	26,9	1	1,6
II степень	3	1,5	1	1,4	1	1,5	1	1,6	0	0
III степень	1	0,5	1	1,4	0	0	0	0	0	0
Сердечно-сосудистая патология	42	21,1	15	21,4	12	18,2	15	23,8	0	0
Неврологическая патология	48	24,1	15	21,4	12	18,2	21	33,3	4	6,4
Задержка психомоторного развития	19	9,6	3**	4,3	4**	6,1	12	19,1	1**	1,6
Синдром двигательных нарушений	33#	16,6	11#	15,7	11#	16,7	11#	17,5	2	3,2
ДЦП	5	2,5	1	1,4	1	1,5	3	4,8	0	0
Эндокринная патология	104	52,3	15*	21,4	37**	56,1	52	82,5	3***	4,8
Гипотиреоз	103	51,8	15*	21,4	36**	54,6	52	82,5	2***	3,2
Офтальмологическая патология	47#	23,6	9**	12,9	7**	10,6	31	49,2	6**	9,5
Ретинопатия недоношенных	14	7,0	1	1,4	0	0	13	20,6	0	0
Миопия недоношенных	14	7,0	1	1,4	1	1,5	11	17,5	0	0
Пупочная и/или паховая грыжа	50	25,1	15	21,4	13	19,7	22	34,9	0	0
Патология легких (БЛД)	38	19,1	1**	1,4	4**	6,1	33	52,4	0	0
Патология мочеполовой системы	27	13,6	10	14,3	12	18,2	5	7,9	0	0
Заболевания желудочно-кишечного тракта	10	5,0	3	4,3	3	4,6	4	6,4	0	0
Аллергические заболевания	11	5,5	2	2,9	6	9,1	3	4,8	2	3,2
Тугоухость	8	4,0	0	0	0	0	8	12,7	0	0

Продолжение Таблицы 12

Патологические отклонения	Основная группа		Группа НМТ		Группа ОНМТ		Группа ЭНМТ		Группа сравнения	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1 год										
Рахит	2	1,0	0	0	1	1,5	1	1,6	0	0
Анемия	76	38,2	26	37,1	29	43,9	21	33,3	4	6,4
2 года										
Наличие 4 патологических отклонений и более	24	19,9	3**	7,3	4**	11,1	17	38,6	0	0
Недостаточность питания (всего)	20	16,5	5	12,2	3	8,3	12	27,3	0	0
I степень	14	11,6	3	7,3	3	8,3	8	18,2	0	0
II степень	6	3,3	2	4,9	0	0	4	9,1	0	0
Сердечно-сосудистая патология	16	13,2	5	12,2	2	5,6	9	20,5	0	0
Неврологическая патология	48	39,7	11**	26,8	12**	33,3	25	56,8	0	0
Задержка психомоторного развития	7	5,8	0	0	1	2,8	6	13,6	0	0
Синдром двигательных нарушений	20	16,5	4**	9,8	2**	5,6	14	31,8	0	0
Нарушения речевого развития	26	21,5	6	14,6	7	19,4	13	29,6	0	0
ДЦП	5	4,1	0	0	1	2,8	4	9,1	0	0
Эндокринная патология	51	42,2	7**	17,1	13**	36,1	31	70,5	2**	16,7
Гипотиреоз	50	41,3	7**	17,1	12**	33,3	31	70,5	0	0
Офтальмологическая патология	21	17,4	4	9,8	3	8,3	14	31,8	1	8,3
Пупочная и/или паховая грыжа	10	8,3	2	4,9	2	5,6	6	13,6	2	16,7
Патология легких	16	13,2	0	0	4	11,1	12	27,3	0	0
БЛД	15	12,4	0	0	3**	8,3	12	27,3	0	0
Патология мочеполовой системы	9	7,4	2	4,9	4	11,1	3	6,8	1	8,3

Продолжение Таблицы 12

Патологические отклонения	Основная группа		Группа НМТ		Группа ОНМТ		Группа ЭНМТ		Группа сравнения	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
2 года										
Заболевания желудочно-кишечного тракта	22	18,2	7	17,1	7	19,4	8	18,2	1	8,3
Аллергические заболевания	9	7,4	1	2,4	4	11,1	4	9,1	1	8,3
Анемия	2	1,7	0	0	0	0	2	4,5	0	0
3 года										
Наличие 4 патологических отклонений и более	16	13,7	3**	7,9	2**	5,7	11	25	0	0
Недостаточность питания (всего)	8	6,8	0	0	4	11,4	4	9,1	0	0
I степень	4	3,4	0	0	3	8,6	1	2,3	0	0
II степень	4	3,4	0	0	1	2,9	3	6,8	0	0
Сердечно-сосудистая патология	11	9,4	2	5,3	3	8,6	6	13,6	0	0
Неврологическая патология	40	34,2	10	26,3	10	28,6	20	45,5	3	25
Синдром двигательных нарушений	9	7,7	2	5,3	2	5,7	5	11,4	0	0
Нарушения речевого развития	28	23,9	6	15,8	8	22,9	14	31,8	2	16,7
ДЦП	4	3,4	0	0	1	2,9	3	6,8	0	0
Психические расстройства	8	6,8	1	2,6	0	0	7	15,9	1	8,3
Эндокринная патология	40	34,2	7**	18,4	10**	28,7	24	54,6	2**	16,7
Гипотиреоз	34	29,1	6**	15,8	9**	25,7	23	52,3	0	0
Ожирение	3	2,6	2	5,3	1	2,9	0	0	1	8,3
Офтальмологическая патология	18	15,4	2**	5,3	4	11,4	12	27,3	0	0
Пупочная и/или паховая грыжа	6	5,1	2	5,3	2	5,7	2	4,6	1	8,3
Патология легких	5	4,3	0	0	1	2,9	4	9,1	0	0
БЛД	3	2,6	0	0	0	0	3	6,8	0	0

Продолжение Таблицы 12

Патологические отклонения	Основная группа		Группа НМТ		Группа ОНМТ		Группа ЭНМТ		Группа сравнения	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
3 года										
Патология мочеполовой системы	10	8,6	3	7,9	4	11,4	3	6,8	3	25,0
Заболевания желудочно-кишечного тракта	17	14,5	6	15,8	4	11,4	7	15,9	1	8,3
Аллергические заболевания	9	7,7	1	2,6	2	5,7	6	13,6	1	8,3

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

При оценке антропометрических данных в раннем детском возрасте установлено, что в один год 75,8% (n=53) детей с НМТ при рождении не имели отклонений в физическом развитии, в возрасте двух и трех доля таких детей увеличилось до 80,5% (n=33) и 81,6% (n=31) соответственно (Рисунок 3). Следует отметить, что большинство детей малых сроку гестации (82,4%, n=14) в возрасте одного года имели физическое развитие, соответствующее скорректированному возрасту, два ребенка (11,7%) имели недостаточность питания, один ребенок (5,9%) был ростом ниже среднего, в возрасте двух лет у одного ребенка диагностирована низкорослость, в возрасте трех лет все дети малые сроку гестации не имели отклонений в физическом развитии.

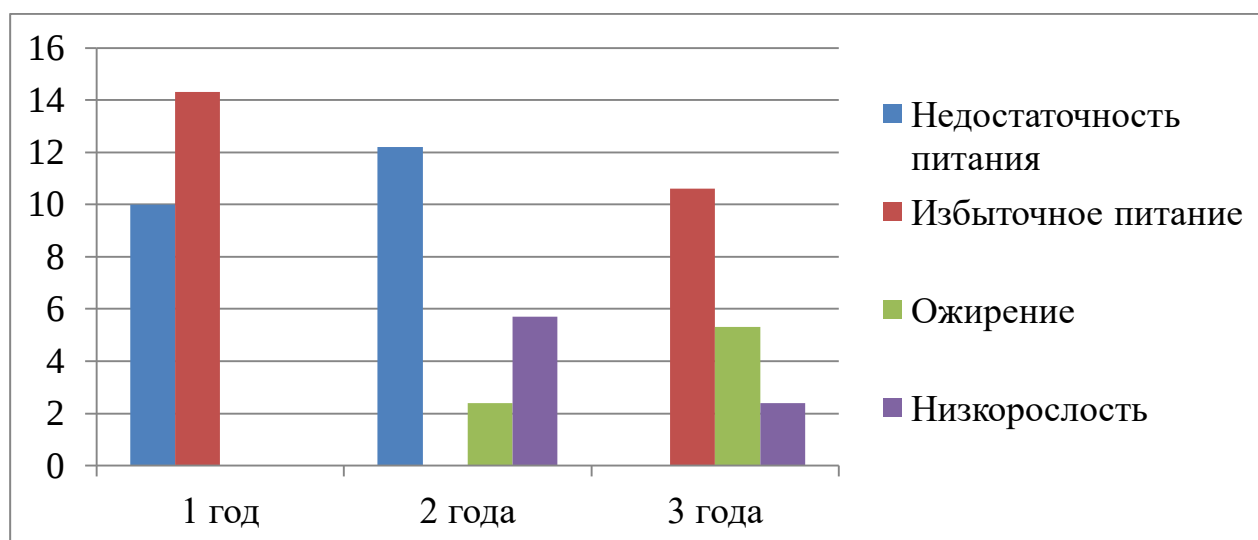


Рисунок 3 – Распространенность отклонений физического развития у недоношенных детей с НМТ при рождении в раннем детском возрасте (%).

В ходе исследования структуры патологических отклонений в раннем детском возрасте установлено, что в группе детей с НМТ при рождении наиболее часто встречались заболевания нервной и эндокринной систем. 21,4% (n=15) детей в возрасте одного года имели неврологический диагноз, в структуре неврологической патологии преобладал синдром двигательных нарушений (n=11, 15,7%), который включал в себя последствия ПП ЦНС с синдромом мышечного гипертонуса, синдромом мышечного гипотонуса, с синдромом гипервозбудимости, у одного ребенка (1,4%) диагностировано ДЦП. В возрасте

двух и трех лет количество детей с неврологическим диагнозом оставалось относительно стабильным ($n=11$, 26,8% и $n=10$, 26,3%, соответственно), наиболее частым отклонением на Визитах 3 и 4 являлись нарушения речевого развития (моторная и сенсорная алалия, дизартрия) – Таблица 12.

При изучении данных по распространенности заболеваний эндокринной системы установлено, что на протяжении всего раннего детского возраста самой частой патологией был гипотиреоз: у одного ребенка по данным ультразвукового исследования щитовидной железы в один год установлена гипоплазия данного органа. С возрастом количество детей, получавших гормональную терапию по поводу гипотиреоза, уменьшалось (с 21,4% в один год до 15,8% в три года) - Таблица 12.

В возрасте одного года в группе детей с НМТ при рождении зарегистрирована высокая частота сердечно-сосудистых отклонений, чаще представленная персистирующими фетальными коммуникациями, однако с возрастом их распространенность имела тенденцию к снижению (Таблица 12).

На Визите 2 у 21,4% ($n=15$) детей 1а группы диагностированы пупочные и/или паховые грыжи (иногда патология носила сочетанный характер), к трем годам жизни грыжи сохранилась у двух детей. Также, у 14,3% ($n=10$) младенцев выявлены отклонения со стороны мочеполовой системы, которые были представлены гидроцеле ($n=4$, 5,7%), гипоспадией ($n=3$, 4,3%), в единичных случаях уретерогидронефрозом, кистой семенного канатика и синехиями малых половых губ, с возрастом частота отклонений со стороны мочеполовой системы уменьшилась и была представлена единичным случаем хронического уретерогидронефроза ($n=1$, 2,6%), осложненного хронической почечной недостаточностью в возрасте трех лет, а также гипоспадией ($n=1$, 2,6%) и кистой семенного канатика ($n=1$, 2,6%) - Таблица 12.

Офтальмологическая патология, выявленная у детей с НМТ при рождении в раннем детском возрасте, была представлена единичными случаями ретинопатии и миопии недоношенных, косоглазия, астигматизма, птоза верхнего века и

ангиопатии сосудов сетчатки (Таблица 12). Ни один ребенок не имел инвалидизирующего заболевания со стороны органа зрения.

На протяжении раннего детского возраста отмечался рост отклонений со стороны функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): в один год 4,3% (n=3) детей с НМТ при рождении имели заболевания ЖКТ, представленные хроническим запором (n=1, 1,4%) и функциональным расстройством кишечника (n=2, 2,9%), к трем годам 15,8% (n=6) детей имели отклонения со стороны пищеварительной системы, в большинстве случаев (n=4, 10,5%) представленными хроническими запорами, выявлен один случай (2,6%) лактазной недостаточности и подтвержден один случай (2,6%) целиакии.

В возрасте одного года у одного ребенка (1,4%) с НМТ при рождении сохранялся диагноз БЛД, в возрасте двух и трех лет ни у одного ребенка не диагностировано хроническое легочное заболевание (Таблица 12).

В грудном возрасте 37,1% (n=26) детей 1а группы имели позднюю анемию недоношенных, при этом в одном случае (1,4%) зафиксирована анемия тяжелой степени, в дальнейшем отклонений со стороны системы крови зарегистрировано не было (Таблица 12).

На протяжении раннего детского возраста установлены единичные случаи аллергических заболеваний, представленных пищевой аллергией (Таблица 12).

3.3 Клиническая характеристика детей, имевших очень низкую массу тела при рождении (Группа 1б, ОНМТ)

Общее количество недоношенных детей, включенных в исследование, с массой тела при рождении от 1 кг до 1,5 кг (Группа 1б) составило 76 новорожденных. Количество мальчиков и девочек в группе детей с ОНМТ при рождении было одинаково (50%, n=38). Средний срок гестации детей был равен 30 (29-31) недель, а средняя масса тела при рождении 1,325 (1,200-1,430) кг. Статистически значимых различий по основным антропометрическим показателям между мальчиками и девочками не установлено (Таблица 13).

Таблица 13 - Основные антропометрические показатели детей с очень низкой массой тела при рождении (Визит 0)

Антропометрические показатели	Среднее значение показателей			p* (сравнение мальчиков и девочек)
	Все (n=76)	Мальчики (n=38)	Девочки (n=38)	
Масса, кг (Me (Q1-Q3))	1,325 (1,200-1,430)	1,335 (1,190-1,420)	1,320 (1,200-1,1460)	>0,05
Длина тела, см (Me (Q1-Q3))	39 (37-40)	39 (38-41)	38 (37-40)	>0,05
Окружность головы, см (Me (Q1-Q3))	28 (26-29)	28 (26-29)	27 (27-29)	>0,05
Окружность грудной клетки, см (Me (Q1-Q3))	25 (24-26)	25 (24-25)	25 (24-26)	>0,05

Примечание: * - критерий Манна-Уитни.

При оценке физического развития на момент рождения установлено, что 11 детей (14,5%) Группы 1б имели низкие показатели физического развития, из них семь мальчиков (63,6%) и четыре девочки (36,4%). Средний срок гестации детей с низкими параметрами физического развития составлял 32 (31-33) недели, что статистически значимо больше, чем у детей, соответствующих сроку гестации (30 (29-31) недель, $p < 0,001$), по массе тела при рождении группы были сопоставимы (1,400 (1,150-1,430) кг и 1,320 (1,200-1,430) кг, $p = 0,641$).

В зависимости от способа родоразрешения в Группе 1б установлено преобладание оперативного метода над естественным путем (80,3%, $n = 61$ и 19,7%, $n = 15$ соответственно) - Таблица 8.

При анализе данных установлено, что средний балл по шкале Апгар на первой минуте жизни составил 7 (6-7) баллов, на пятой минуте – 8 (7-8) баллов, при этом у девочек данный показатель на первой минуте жизни был статистически значимо больше (7 (7-7) баллов), чем у мальчиков (7 (5-7) баллов, $p < 0,05$). При сравнении среднего балла по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни между детьми малыми сроку гестации (7 (5-8) и 8 (6-8) баллов соответственно) и соответствующих сроку гестации (7 (6-7) и 8 (7-8) баллов, соответственно) статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$).

По данным Визита 1 85,5% (n=65) детей с ОНМТ при рождении в неонатальном периоде имели хотя бы одно заболевание (Таблица 9).

В данной когорте новорожденных РДСН был диагностирован у 59,2% (n=45) детей. В неонатальном периоде в Группе 1б в 17,1% (n=13) случаев были зафиксированы ВЖК I степени, в 1,3% случаев (n=1) случаев ВЖК II степени. Также по данным НСГ в данной когорте новорожденных были выявлены два случая (2,6%) субэпендимальных кист и один случай (1,3%) кисты сосудистого сплетения в головном мозге. У двух детей (2,6%) диагностировано ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза, у трёх (3,9%) – подтвержден судорожный синдром по результатам проведения электроэнцефалограммы.

Среди офтальмологической патологии у недоношенных детей с ОНМТ при рождении, включенных в исследование, диагностировано 15 случаев развития РН (19,7%), установлены три случая стеноза носослезного протока (3,9%). В структуре сердечно-сосудистой патологии в Группе 1б в период новорожденности преобладал гемодинамически незначимый открытый артериальный проток (35,5%, n=27). Также у трех детей (3,9%) диагностирован гемодинамически значимый ОАП, в двух случаях проведено медикаментозное закрытие ОАП, в одном - оперативное лечение (Таблица 9).

Среди сопутствующих патологических состояний у девяти детей (11,8%) с ОНМТ при рождении зафиксирована БЛД, у 13 младенцев (17,1%) - транзиторный гипотиреоз, у одного ребенка (1,3%) - НЭК и у одного новорожденного (1,3%) - остеопения недоношенных. В группе детей с ОНМТ при рождении в неонатальном периоде один ребенок (1,3%) перенес сепсис (Таблица 9).

18 новорожденных 1б Группы (23,7%) во время госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии нуждались в проведении инвазивной вентиляции легких, длительность ИВЛ составляла 4,5 дня (1-10) – Таблица 10. Средняя продолжительность госпитализации недоношенных новорожденных в родовспомогательном учреждении составила 45 (32-54) дней (Таблица 11).

При проведении очных визитов детей с ОНМТ при рождении на протяжении раннего детского возраста, установлено, что в 89,4% (n=59) случаев в возрасте одного года у детей наблюдалось отклонение хотя бы по одной функциональной системе, в возрасте двух лет – в 72,2 % (n=26) случаев, в три года – 65,7% (n=23) случаев. При этом, в возрасте одного года 18 (27,3%) детей имели совокупность четырех или/и более патологий, в два года – четыре ребенка (11,1%) и в три года - два ребенка (5,7%) с ОНМТ при рождении имели отклонения по четырем и/или более системам организма (Таблица 12).

При оценке антропометрических данных в раннем детском возрасте установлено, что в один год 72,8% (n=48) детей с ОНМТ при рождении не имели отклонений физического развития, в дальнейшем отмечается снижение данного показателя до 69,5% (n=25) в два года и 65,7% (n=23) в три года за счет увеличения количества детей с избыточным питанием и низкорослостью (Рисунок 4).

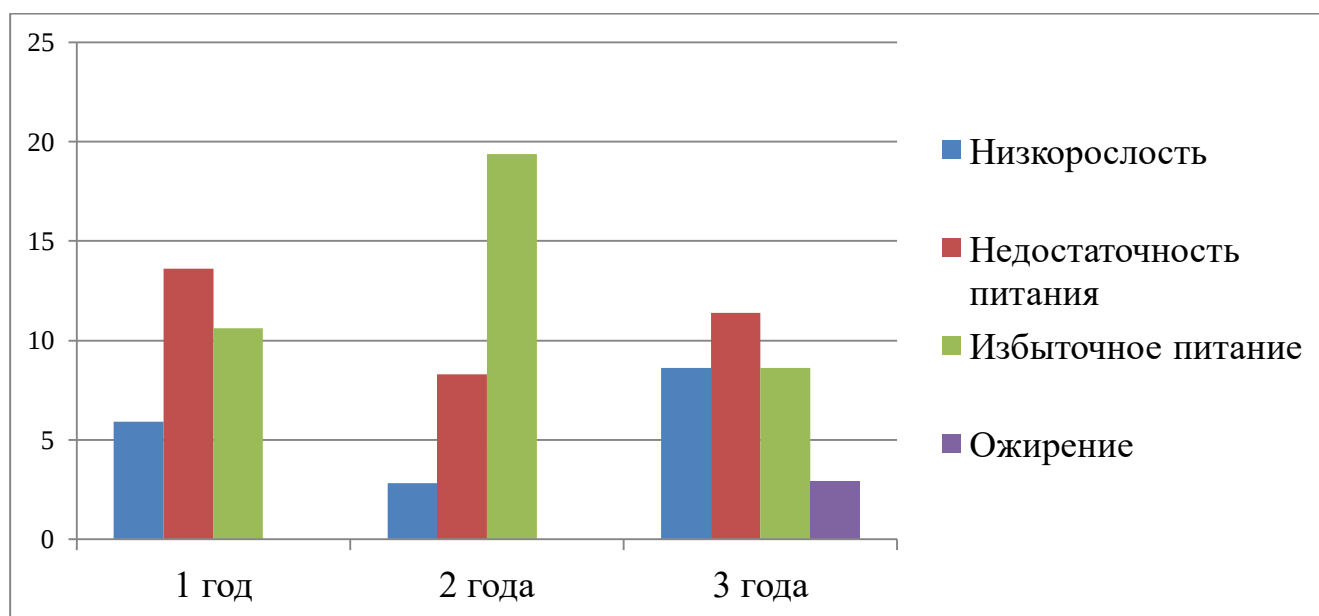


Рисунок 4 – Распространенность отклонений физического развития у недоношенных детей с ОНМТ при рождении в раннем детском возрасте (%).

Следует отметить, что большинство детей малых сроку гестации при рождении (72,7%, n=8) в возрасте одного года не имели отклонений физического развития, два ребенка (18,2%) страдали низкорослостью, один ребенок (9,1%) –

недостаточностью питания, в возрасте двух и трех лет у одного ребенка сохранялось отставание в физическом развитии.

В ходе исследования структуры патологических отклонений в раннем детском возрасте, как и в Группе 1а, среди детей с ОНМТ при рождении наиболее часто встречались заболевания нервной и эндокринной систем. Установлено, что в возрасте одного года 12 (18,2%) младенцев имели неврологическое заболевание, в подавляющем большинстве случаев представленного синдромом двигательных нарушений ($n=11$, 16,7%), зафиксирован один случай (1,5%) ДЦП. В возрасте двух и трех лет отмечался рост распространенности неврологической патологии в основном за счет диагностики нарушений речевого развития (Таблица 12).

При изучении данных по наличию эндокринных заболеваний среди младенцев 1б Группы, установлено, что 36 детей (54,6%) в возрасте одного года имели гипотиреоз, в дальнейшем количество детей с данным диагнозом имело тенденцию к снижению, однако, в возрасте трех лет девять детей (25,7%) нуждались в проведении гормональной терапии (Таблица 12). В три года среди детей, имеющих гипотиреоз, средний объем щитовидной железы по результатам ультразвукового исследования составлял 1,5 (1,3-1,6) см³.

В возрасте одного года у 12 (18,2%) детей зафиксировано кардиологическое отклонение, чаще всего наблюдались персистирующие фетальные коммуникации ($n=8$, 12,1%), в двух случаях (3,0%) диагностированы дефекты перегородок сердечной мышцы и в одном случае (1,5%) – аритмия. В дальнейшем фиксировались единичные случаи ССС заболеваний (Таблица 12).

В раннем детском возрасте в группе детей с ОНМТ при рождении установлены единичные случаи офтальмологической патологии, представленной неинвалидизирующими случаями миопии недоношенных, ангиопатии сосудов сетчатки, птоза верхнего века, астигматизма, распространенность заболеваний органа зрения на протяжении всего периода наблюдения была стабильной. У четырех детей (6,1%) с ОНМТ при рождении в возрасте одного года сохранялся диагноз БЛД, который был снят к трем годам жизни (Таблица 12).

В возрасте одного года у 19,7% (n=13) детей диагностированы грыжи (пупочная и/или паховая), а также у 18,2% (n=12) выявлены отклонения со стороны мочеполовой системы, которые были представлены гидроцеле (9,1%, n=6), в единичных случаях гипоспадией, кистами семенного канатика и синехиями малых половых губ. В возрасте двух и трех лет у двоих детей (5,6%) сохранялись грыжи (пупочная и паховая) и у четверых (11,1%) - отклонения со стороны мочеполовой системы (Таблица 12).

В раннем детском возрасте отмечается рост заболеваний ЖКТ с 4,6% (n=3) в возрасте одного года до 19,4% (n=7) в два года, представленной хронический запором, гастро-эзофагальным рефлюксом, реактивным гепатитом, функциональными расстройствами кишечника, а также энкопрезом и синдромом короткой кишки (Таблица 12).

В ходе исследования установлено, что у 29 младенцев (43,94%) в грудном возрасте диагностирована поздняя анемия недоношенных, при этом в четырех случаях (6,1%) заболевание было тяжелой степени, в два и три года анемии зафиксировано не было (Таблица 12).

На протяжении раннего детского возраста фиксировались единичные случаи аллергических заболеваний, без тенденции к росту распространенности, представленной пищевой аллергией, аллергическим ринитом и дерматитом (Таблица 12).

3.4 Клиническая характеристика детей, имевших экстремально низкую массу тела при рождении (Группа 1в, ЭНМТ)

Общее количество недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1 кг (Группа 1в) составило 72 новорожденных. Количество мальчиков и девочек в группе детей с ЭНМТ при рождении составляло 38 (52,8%) и 34 (47,2%) соответственно. Средний срок гестации детей Группы 1в был равен 26 (25-28) недель, а средняя масса тела при рождении - 0,770 (0,650-0,950) кг. В изучаемой выборке выявлено, что окружность грудной клетки у мальчиков была

статистически значимо больше, чем у девочек (Таблица 14). При оценке физического развития на момент рождения установлено, что 17 детей (23,6%) группы 1в были малыми сроку гестации, из них семь мальчиков (41,2%) и десять девочек (58,8%). Средний срок гестации детей с низкими параметрами физического развития составлял 28 (26-28) недель, что статистически значимо больше, чем детей, соответствующих сроку гестации (25 (25-27) недель, $p=0,001$), по массе тела при рождении группы были сопоставимы (0,700 (0,640-0,850) кг и 0,795 (0,690-0,950) кг, $p=0,072$).

Таблица 14 - Основные антропометрические показатели детей с экстремально низкой массой тела при рождении (Визит 0)

Антропометрические показатели (Me (Q1-Q3))	Среднее значение показателей			p (сравнение мальчиков и девочек) *
	Все (n=72)	Мальчики (n=38)	Девочки (n=34)	
Масса, кг	0,770 (0,650-0,950)	0,810 (0,690-0,960)	0,740 (0,640-0,860)	>0,05
Длина тела, см	34 (31-36)	34 (32-37)	32 (30-35)	>0,05
Окружность головы, см	24 (23-25)	24 (23-26)	23 (23-25)	>0,05
Окружность грудной клетки, см	22 (21-23)	22 (21-24)	21 (20-22)	<0,05

Примечание: * - критерий Манна-Уитни.

В зависимости от способа родоразрешения в подгруппе детей с ЭНМТ при рождении установлено преобладание оперативного метода над естественным путем (72,2% и 27,8% соответственно) - Таблица 8.

При анализе данных установлено, что средний балл по шкале Апгар на первой минуте жизни составил 6 (4-7) баллов, на пятой минуте – 7 (6-8) баллов. При стратификации детей по соответствию физического развития сроку гестации, между группами не установлено статистически значимых различий по среднему баллу по шкале Апгар на первой (6 (3-6) баллов для детей малых сроку гестации и 6 (4-7) баллов для детей соответствующих сроку гестации, $p=0,403$) и пятой минутах (7 (6-8) баллов и 7 (6-8) баллов, $p=0,847$) жизни.

Все недоношенные дети с ЭНМТ при рождении, включенные в исследование, в период новорожденности имели хотя бы одно заболевание или патологическое отклонение (Таблица 9).

В данной когорте новорожденных РДСН был диагностирован у 87,5% (n=63) детей. В неонатальном периоде в Группе 1в в 23,6% (n=17) случаев были диагностированы ВЖК I степени, в 1,4% (n=1) случаев - ВЖК II степени, в 11,1% (n=8) случаев - ВЖК III степени. У шести детей (8,3%) диагностировано ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза, у 15 детей (20,8%) подтвержден судорожный синдром по данным электроэнцефалограммы, у одного ребенка сформировалась перивентрикулярная лейкомаляция (1,4%) – Таблица 9.

Среди сопутствующих патологических состояний у 36 детей (50%) зафиксирована БЛД, у 36 новорожденных (50%) - транзиторный гипотиреоз, у девяти детей (12,5%) - НЭК и у семи младенцев (9,7%) данной когорты новорожденных - остеопения недоношенных. Среди офтальмологической патологии у недоношенных детей с ЭНМТ при рождении преобладала РН, которая была диагностирована в 73,6% (n=53) случаев, также установлены три случая стеноза носослезного протока (4,2%) и один случай (1,4%) ангиопатии сосудов сетчатки (Таблица 9).

В структуре сердечно-сосудистой патологии в Группе 1в преобладал гемодинамически незначимый открытый артериальный проток (56,9%, n=41). У одиннадцати детей (15,3%) был выявлен гемодинамически значимый ОАП, в двух случаях была проведена оперативная коррекция порока, в остальных – консервативная терапия. По данным ЭхоКГ установлен один случай дефекта межжелудочковой перегородки (n=1, 1,4) – Таблица 9.

В группе детей с ЭНМТ при рождении в неонатальном периоде восемь детей (11,1%) перенесли сепсис (Таблица 9).

48 новорожденных 1в Группы (66,7%) во время госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии нуждались в проведении инвазивной вентиляции легких, средняя продолжительность ИВЛ составляла 26 дней (7-42) – Таблица 10.

Средняя продолжительность госпитализации недоношенных новорожденных с ЭНМТ при рождении в родовспомогательном учреждении составила 88 (72-102) дней (Таблица 11).

При оценке соматического и нервно-психического здоровья детей с ЭНМТ при рождении в раннем детском возрасте, установлено, что в 96,7% (n=61) случаев в возрасте одного года у детей наблюдалось отклонение хотя бы по одной функциональной системе, в возрасте двух лет – 93,2% (n=41) случаев, в три года – 88,6% (n=39) случаев. При этом, в возрасте одного года 38 (60,3%) детей имели совокупность четырех или/и более патологий, в два года – 17 детей (38,6%) и в три года – 11 детей (25%) с ЭНМТ при рождении имели отклонения по четырем и/или более системам организма (Таблица 12).

При оценке антропометрических данных в раннем детском возрасте установлено, что в один год 53,9% (n=34) детей с ЭНМТ при рождении не имели отклонений в физическом развитии, низкорослость наблюдалась у троих детей (11,1%), 3,2% (n=2) детей имели избыточное питание, столько же ожирение, 28,6% (n=18) – недостаточность питания разной степени тяжести. В возрасте двух лет физическое развитие, соответствующее возрасту, имели 50% (n=22) детей Группы 1в, низкорослость, как и на предыдущем визите, сохранялась у семерых детей (15,9%), избыточное питание имели 6,8% (n=3), недостаточность питания у 12 детей (27,3%). В возрасте трех лет дети, имеющие низкорослость на предыдущих визитах, так и не догнали сверстников по росту (n=9, 20,5%), у двоих детей (4,6%) с ЭНМТ при рождении в возрасте трех лет отмечалось избыточное питание, у четверых детей (9,1%) выявлена недостаточность питания (Рисунок 5). Следует отметить, дети малые сроку гестации при рождении в возрасте одного года в 82,4% (n=8) случаев не имели отклонений в физическом развитии, два ребенка (11,8%) имели недостаточность питания, один ребенок (5,9%) – низкорослость. В возрасте двух и трех лет низкорослость имели два (11,8%) и три (17,6%) ребенка, соответственно, недостаточность питания имел один ребенок.

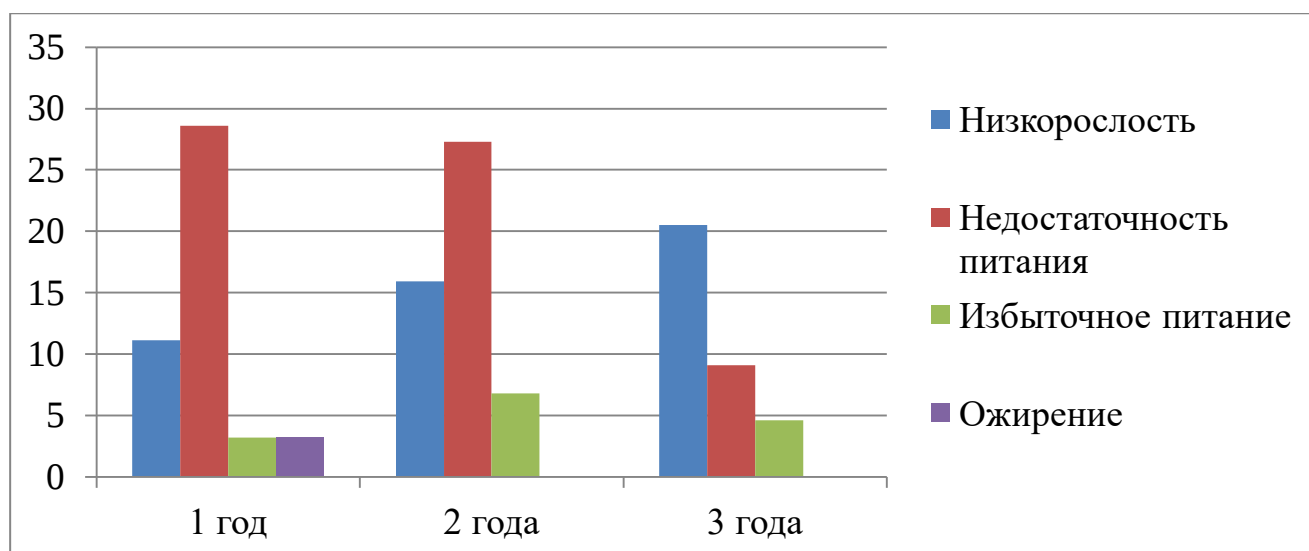


Рисунок 5 – Распространенность отклонений физического развития у недоношенных детей с ЭНМТ при рождении в раннем детском возрасте (%)

В ходе исследования структуры патологических отклонений в раннем детском возрасте установлено, что патология эндокринной системы среди детей 1в Группы стояла на первом месте по частоте встречаемости, выявлено, что 52 ребенка (82,5%) в возрасте одного года имели гипотиреоз, несмотря на тенденцию к снижению распространенности эндокринной патологии с возрастом, более половины детей с ЭНМТ при рождении к трем годам нуждались в продолжении гормональной терапии ($n=23$, 52,3%) - Таблица 12. В возрасте одного года у детей с гипотиреозом средний объем щитовидной железы по данным ультразвукового исследования составлял 0,4 (0,2-0,7) см³, а к трем годам достигал 0,9 (0,8-1,2) см³.

Среди детей с ЭНМТ при рождении на протяжении всего периода наблюдения отмечалась высокая распространенность легочной, неврологической и офтальмологической патологий. В возрасте одного года у 52,4% ($n=33$) детей сохранялся диагноз БЛД, в два года у половины детей данный диагноз был снят и трем годам только три ребенка (6,8%) имели клинические проявления БЛД (Таблица 12).

В возрасте одного года 33,3% ($n=21$) детей с ЭНМТ при рождении имели неврологический диагноз. На первом месте среди неврологической патологии стояла ЗПМР, которая была диагностирована у 12 младенцев (19,1%), вторым по частоте встречаемости являлся синдром двигательных нарушений ($n=11$, 17,5%), у

троих детей (4,8%) с ЭНМТ при рождении был выставлен диагноз ДЦП. В дальнейшем отмечался рост распространенности неврологических заболеваний ($n=25$, 56,8% в два года и $n=20$, 45,5% в три года). Самыми распространенными отклонениями в возрасте двух и трех лет были синдром двигательных нарушений и нарушение речевого развития, также, в данный возрастной период зафиксирован еще один случай ДЦП. Следует отметить, что в возрасте трех лет среди детей с ЭНМТ при рождении отмечался рост распространенности психических расстройств ($n=7$, 15,9%), представленных РАС, синдромом гиперактивности и дефицита внимания, тиками (Таблица 12).

Большое количество отклонений в возрасте одного года в Группе 1в зафиксировано со стороны органа зрения (49,2%, $n=31$), которое в большинстве случаев было представлено РН (20,6%, $n=13$) и миопией недоношенных (17,5%, $n=11$). В дальнейшем сохранялась высокая частота офтальмологической патологии в данной когорте детей, представленная последствиями, перенесенной РН: миопией недоношенных, в том числе у двух детей наблюдалась миопия высокой степени, которая привела к инвалидности, а также единичными случаями косоглазия, астигматизма, ангиопатии сосудов сетчатки (Таблица 12).

В возрасте одного года у 15 младенцев (23,8%) с ЭНМТ при рождении, включенных в исследование, зафиксирована кардиологическая патология, в дальнейшем отмечалось снижение распространенности ССС патологии. Наиболее частым отклонением данного профиля являлись персистирующие фетальные коммуникации, в единичных случаях диагностированы нарушения ритма сердца, дефекты перегородок (Таблица 12).

В 34,9% ($n=22$) случаев у детей Группы 1в в возрасте одного года диагностирована хирургическая патология: пупочная и/или паховая грыжи (иногда встречалась сочетанная патология), в возрасте двух лет у 13,6% ($n=6$) детей сохранялись пупочные грыжи, в три года - у 4,6% ($n=2$) детей (Таблица 12). В раннем детском возрасте у детей с ЭНМТ при рождении встречались единичные случаи патологии мочеполовой системы: гидроцеле, гипоспадии,

пиелозктазии и два случая врожденной аномалии развития почек без развития почечной недостаточности (Таблица 12).

В возрасте одного года четыре ребенка (6,4%) имели функциональные отклонения со стороны ЖКТ: хронический запор ($n=1$, 1,6%), гастро-эзофагальный рефлюкс ($n=2$, 3,2%), реактивный гепатит ($n=1$, 1,6%), в дальнейшем наблюдался рост распространенности патологий пищеварительной системы. В возрасте трех лет семь детей (15,9%) имели функциональные отклонения со стороны ЖКТ, представленные хроническим запором ($n=3$, 6,8%), гастро-эзофагальным рефлюксом ($n=2$, 4,6%) и функциональным расстройством кишечника ($n=2$, 4,6%) – Таблица 12.

В грудном возрасте 21 ребенок (33,3%) с ЭНМТ при рождении перенес позднюю анемию недоношенных, при этом в одном случае (1,6%) заболевание носило тяжелую степень, в два года два ребенка имели железодефицитную анемию (Таблица 12).

На протяжении периода раннего детского возраста фиксировались единичные случаи аллергических заболеваний, представленных пищевой аллергией и аллергическим ринитом (Таблица 12).

3.5 Клиническая характеристика детей, включенных в группу сравнения (Группа 2)

Общее количество доношенных новорожденных, включенных в исследование, с массой тела при рождении 2,5 кг и более (Группа 2), составило 76 человек. Из них 25% ($n=19$) составляли девочки, на долю мальчиков приходило 75% ($n=57$). Средний срок гестации детей составлял 39 (38-40) недель, при этом средняя масса тела при рождении – 3,350 (3,200-3,520) кг. (Таблица 15).

Таблица 15 - Основные антропометрические показатели детей при рождении в группе сравнения (Визит 0)

Антропометрические показатели	Среднее значение показателей			р (сравнение мальчиков и девочек)*
	Все (n=76)	Мальчики (n=57)	Девочки (n=19)	
Масса тела, кг (Ме (Q1-Q3))	3,350 (3,200-3,520)	3,350 (3,200-3,520)	3,300 (3,100-3,520)	> 0,05
Длина тела, см (Ме (Q1-Q3))	52 (52-53)	52 (52-53)	52 (51-53)	> 0,05
Окружность головы, см (Ме (Q1-Q3))	33 (32-34)	33 (32-33)	33 (33-35)	> 0,05
Окружность грудной клетки, см (Ме (Q1-Q3))	33 (32-33)	33 (32-33)	33 (32-34)	> 0,05

Примечание: * - критерий Манна-Уитни.

При определении способа родоразрешения среди детей группы сравнения установлено, что 78,9% (n=60) родов были естественными, 21,1% (n=16) - оперативными. Средняя масса тела доношенных новорожденных, рожденных посредством операции кесарева сечения, была статистически значимо ниже, чем при естественном родоразрешении (3,200 (3,050-3,350) кг и 3,360 (3,210-3,520) кг, соответственно, $p < 0,05$) - Таблица 8. Среди детей в группе сравнения средний балл по шкале Апгар на первой минуте жизни составил 8 (8-9) баллов, на пятой минуте – 9 (9-9) баллов. Диагноз задержка внутриутробного развития являлся одним из критериев исключения из группы здоровых доношенных новорожденных, поэтому среди детей группы сравнения не зафиксировано младенцев малых сроку гестации. Также ни один ребенок из группы новорожденных с нормальной массой тела при рождении в раннем неонатальном периоде не имел таких патологических состояний, как РДСН, анемия, ВЖК, НЭК, сепсис и других тяжелых заболеваний (Таблица 9).

В группе 2 новорожденные дети в 85,5% случаев не имели каких-либо заболеваний на момент Визита 1 (Таблица 9). В данной когорте новорожденных в неонатальном периоде были зафиксированы незначительные отклонения в состоянии здоровья, которые чаще носили транзиторный характер: были

диагностированы пять случаев ангиопатии сосудов сетчатки (6,6%), четыре случая стеноза носослезного канала (5,3%) и у троих детей по данным НСГ выявлены субэпендимальные кисты (3,9%) – Таблица 9. Ни одному ребенку группы сравнения за период нахождения в стационаре не требовалась респираторная поддержка. Средняя продолжительность госпитализации новорожденных детей в родовспомогательном учреждении составила 5 (4-8) дней (Таблица 11).

На протяжении раннего детского возраста у недоношенных детей встречались единичные случаи заболеваний со стороны нервной, эндокринной, мочеполовой систем, офтальмологической патологии, функциональные нарушения ЖКТ. Ни одно из заболеваний не носило тяжелый характер и не привело к инвалидности (Таблица 12).

3.6 Сравнительная клиническая характеристика групп в период новорожденности и в раннем детском возрасте

При анализе данных по способу родоразрешения среди недоношенных новорожденных статистически значимо чаще была использована операция кесарева сечения, чем среди младенцев, рожденных в срок (74,8% и 21,1% соответственно, $p < 0,05$). Анализ среднего значения оценки по шкале Апгар выявил, что как на первой, так и на пятой минутах жизни, дети с ЭНМТ при рождении имели меньшее количество баллов, чем дети из других групп ($p < 0,05$). Установлена прямая корреляционная связь между массой тела при рождении и оценками по шкале Апгар на первой ($r = 0,750$; $p < 0,05$) и пятой минутах ($r = 0,690$; $p < 0,05$).

В результате анализа распространенности патологических отклонений в неонатальном периоде установлено, что дети ЭНМТ при рождении статистически значимо чаще имели РДСН (а в дальнейшем и БЛД), РН, транзиторный гипотиреоз, сепсис и патологию нервной системы, чем дети других групп ($p < 0,05$) – Таблица 9. При анализе структуры неврологической патологии на Визите 0

среди недоношенных новорожденных установлено, что преобладающим заболеванием было ВЖК разной степени тяжести, вне зависимости от массы тела при рождении преобладало ВЖК I степени, при этом среди детей с ЭНМТ при рождении ВЖК было диагностировано статистически значимо чаще, чем среди детей с ОНМТ и НМТ при рождении ($p < 0,05$). Также у детей группы 1 в судорожный синдром был диагностирован статистически значимо чаще, чем у детей с ОНМТ при рождении ($n=15, 20,83\%$ и $n=3, 3,95\%$, $p < 0,01$). Установлено, что вероятность развития судорожного синдрома у детей с ЭНМТ при рождении была в три раза выше, чем среди детей с ОНМТ при рождении ($ОШ=3,24 [95\%ДИ 1,4-7,5]$) – Таблица 9.

При изучении продолжительности ИВЛ в группе недоношенных новорожденных, установлено, что дети с ЭНМТ при рождении нуждались в проведении данной респираторной поддержки дольше, чем дети с НМТ и ОНМТ при рождении (Таблица 10). Установлена обратная корреляционная связь между массой тела при рождении и продолжительностью ИВЛ именно в группе детей с ЭНМТ при рождении ($r=-0,469$, $p < 0,001$).

В ходе исследования установлены статистически значимые различия по продолжительности госпитализации в родовспомогательном учреждении между группами 1 и 2 (Таблица 11). Также выявлена сильная обратная корреляционная связь между массой тела при рождении и длительностью пребывания в стационаре после рождения ($r=-0,816$, $p < 0,001$) – Рисунок 6.

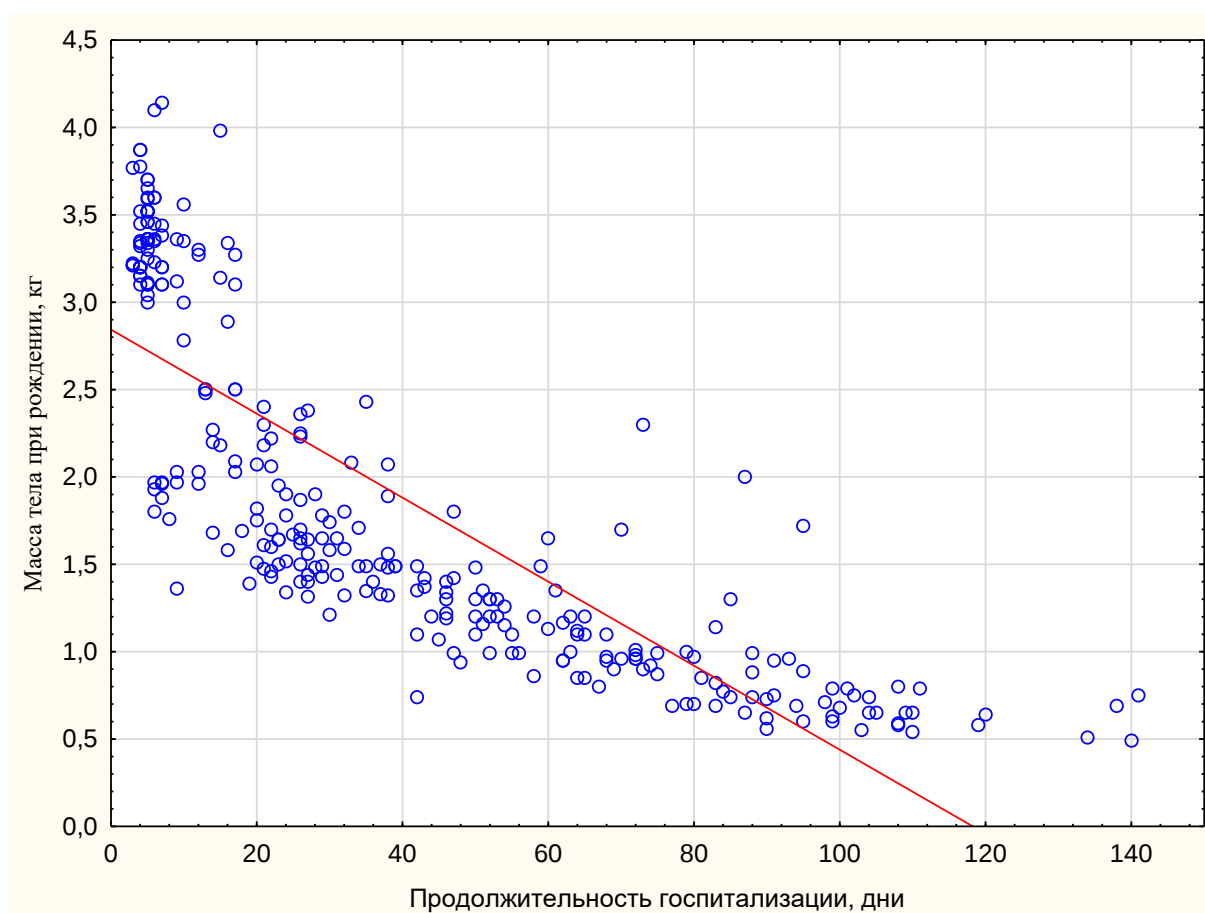


Рисунок 6 - Корреляционная связь* между массой тела при рождении и продолжительностью госпитализации в родовспомогательном учреждении
Примечание: * $r = -0,816$, $p < 0,001$ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

При анализе данных по распространенности патологических отклонений в раннем детском возрасте установлено, что в возрасте одного года младенцы основной группы статистически значимо чаще имели патологические отклонения ($n=181$, 91%), чем доношенные дети ($n=17$, 27%, $p < 0,001$). При анализе данных о наличии совокупности 4 и более патологических отклонений по разным системам организма, выявлено, что дети с ЭНМТ при рождении статистически значимо чаще имели совокупность нескольких патологий, чем недоношенные дети других групп при проведении всех очных визитах (Рисунок 7).

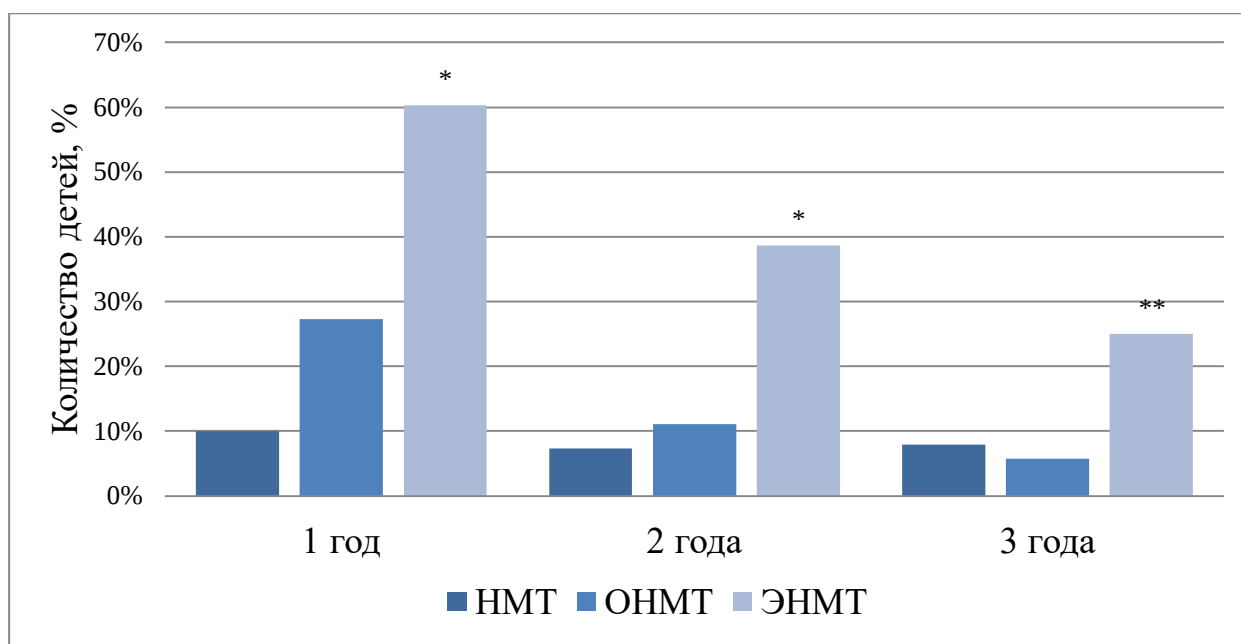


Рисунок 7 - Распространенность совокупности 4 и более патологических отклонений среди детей, включенных в исследование.

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 изучении распространенности недостаточности питания среди детей изучаемой выборки, установлено, что в возрасте одного года дети с ОНМТ ($n=9$, 13,6%, $p=0,017$) и ЭНМТ ($n=18$, 28,6%, $p<0,001$) при рождении статистически значимо чаще имели данное отклонение, чем дети из группы сравнения ($n=1$, 1,6%). Выявлено, что масса тела при рождении менее 1 кг увеличивала вероятность дефицита массы тела в возрасте одного года в 28 раз в сравнении с доношенными детьми (ОШ 27,6 [95%ДИ 3,6-214,1], $p<0,001$). В возрасте двух и трех лет статистически значимых различий не установлено, среди детей группы сравнения данное отклонение в изучаемые возрастные периоды не встречалось (Таблица 12).

В неонатальном периоде в группе детей с ЭНМТ при рождении статистически значимо чаще встречался гемодинамически значимый ОАП, чем у детей с ОНМТ при рождении ($p=0,039$). Среди детей основной группы на протяжении всего периода раннего детского возраста были диагностированы сердечно-сосудистые заболевания, чаще представленные персистирующими

фетальными коммуникациями, при этом пик заболеваемости со стороны ССС среди недоношенных детей приходился на первый год жизни.

При динамическом наблюдении за детьми в раннем детском возрасте, установлено, что в один год 24,1% (n=48) недоношенных детей имели неврологические заболевания, что статистически значимо чаще, чем среди детей, рожденных в срок (6,4%, n=4, $p<0,05$). В группе детей с ЭНМТ при рождении ЗПМР была диагностирована чаще, чем в группе с НМТ при рождении. При анализе данных распространенности патологии нервной системы в два года, установлено, что дети с ЭНМТ при рождении (n=25, 56,8%) чаще имели неврологическую патологию, чем дети с НМТ (n=11, 26,8%, $p=0,010$) и ОНМТ при рождении (n=12, 33,3%, $p=0,037$), при этом синдром двигательных нарушений у детей с ЭНМТ при рождении (31,8%, n=14) встречался чаще, чем среди детей с НМТ (n=4, 9,8%, $p<0,05$) и с ОНМТ (n=2, 5,6%, $p<0,05$) при рождении (Таблица 12). В возрасте трех лет зафиксировано 34,2% (n=40) случаев заболеваний нервной системы среди недоношенных детей, статистически значимых различий между группами новорожденных в зависимости от массы тела при рождении установлено не было (Рисунок 8).

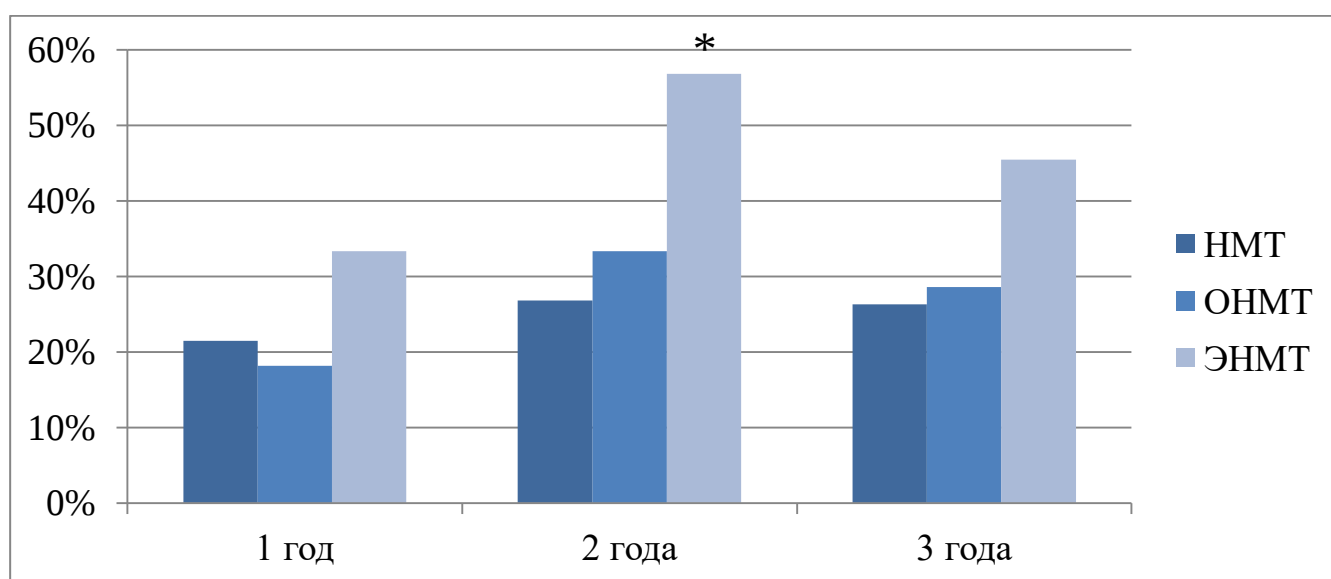


Рисунок 8 - Доля детей, имеющих неврологическую патологию в зависимости от массы тела при рождении и возраста

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

Наиболее часто встречающейся эндокринной патологией среди недоношенных новорожденных на протяжении всего периода раннего детского возраста являлся гипотиреоз. При анализе данных, установлено, что масса тела при рождении менее 1 кг увеличивала вероятность гипотиреоза в восемь раз в возрасте одного года (ОШ 7,9 [95%ДИ 3,8-16,5], $p<0,001$), в семь раз в возрасте двух лет (ОШ 7,3 [95%ДИ 3,2-16,7], $p<0,001$) и в четыре раза в возрасте трех лет (ОШ 4,2 [95%ДИ 1,9-9,6], $p<0,001$) в сравнении с недоношенными детьми с НМТ и ОНМТ при рождении (Таблица 12).

При анализе данных по наличию офтальмологической патологии в раннем детском возрасте, выявлено, что в один год дети с ЭНМТ при рождении статистически значимо чаще имели отклонения со стороны органа зрения ($n=31$, 49,2%), чем дети с НМТ ($n=9$, 12,9%, $p<0,001$) и с ОНМТ ($n=7$, 10,6%, $p<0,001$) при рождении. В возрасте двух лет различий между группами не установлено. В три года офтальмологическая патология встречалась статистически значимо чаще в группе детей с ЭНМТ ($n=12$, 27,3%), чем с НМТ при рождении ($n=2$, 5,3%, $p=0,019$) - Таблица 12.

Основной патологией легких среди недоношенных детей, включенных в исследование, на протяжении всего периода наблюдения, являлась БЛД. В возрасте одного года и двух лет данная патология встречалась статистически значимо чаще в группе детей с ЭНМТ при рождении, чем ОНМТ при рождении.

Позднюю анемию недоношенных в грудном возрасте имели 38,2% ($n=76$) детей основной группы, статистически значимых различий при стратификации по массе тела при рождении внутри не выявлено, при этом анемию тяжелой степени имели шесть недоношенных новорожденных (Таблица 12).

При изучении распространенности заболеваний ЖКТ, мочеполовой системы, аллергических заболеваний статистически значимых различий между группами в раннем детском возрасте не установлено (Таблица 12).

В ходе исследования проводился сравнительный анализ по частоте случаев острых респираторных заболеваний, в том числе пневмоний и обструктивных бронхитов и бронхиолитов, в раннем детском возрасте и потребности в

госпитализации в зависимости от группы наблюдения. Установлено, что на первом году жизни только дети с ОНМТ и ЭНМТ при рождении перенесли пневмонию, при этом в 100% младенцы имели БЛД, в дальнейшем также сохранялась большая распространенность пневмоний именно в группе детей с ЭНМТ при рождении. В возрасте до двух лет дети 1в Группы чаще переносили эпизоды острых обструктивных бронхитов, чем младенцы других групп, к трем годам различий по данному показателю не установлено (Таблица 16). На протяжении всего периода наблюдения отмечалась высокая потребность в госпитализации в группе недоношенных новорожденных, при этом 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%, $p<0,05$) и группы сравнения (n=3, 4,8%, $p<0,05$). В возрасте двух лет сохранялась высокая потребность в госпитализации недоношенных детей (НМТ - n=6, 14,6%, ОНМТ - n=7, 19,4%, ЭНМТ - n=15, 34,1%), различий между группами не установлено.

Таблица 16 – Распространенность острых инфекционных заболеваний в раннем детском возрасте

Группа наблюдения	Более 5 эпизодов острых респираторных заболеваний, % (n)	Пневмония, % (n)	Обструктивный бронхит, % (n)	Отит, % (n)
1 год				
НМТ	8,7 (6)	0 (0)	12,9 (9)	7,1 (5)
ОНМТ	7,3 (5)	2,9 (2)	19,1* (13)	14,8 (10)
ЭНМТ	15,9 (10)	7,9 (5)	30,2** (19)	11,1 (7)
Группа сравнения	3,2 (2)	0 (0)	3,2 (2)	11,1 (7)
2 года				
НМТ	36,6 (15)	7,3 (3)	14,6 (6)	14,6 (6)
ОНМТ	25,0 (9)	5,6 (2)	8,3 (3)	11,1 (4)
ЭНМТ	27,3 (12)	11,4 (5)	25,0 (11)	20,5 (9)
Группа сравнения	16,7 (2)	8,3 (1)	16,7 (2)	8,3 (1)

Продолжение Таблицы 16

Группа наблюдения	Более 5 эпизодов острых респираторных заболеваний, % (n)	Пневмония, % (n)	Обструктивный бронхит, % (n)	Отит, % (n)
3 года				
НМТ	26,3 (10)	10,5 (4)	13,2 (5)	2,6 (1)
ОНМТ	25,7 (9)	2,9 (1)	17,4 (6)	2,9 (1)
ЭНМТ	15,9 (7)	20,5*** (9)	13,6 (6)	6,8 (3)
Группа сравнения	41,7 (5)	0 (0)	16,7 (2)	16,7 (2)

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

По результатам трехлетнего катamnестического наблюдения выявлено, что в возрасте трех лет среди детей с массой тела при рождении менее 1 кг ($n=12$, 27,3%) чаще зафиксированы инвалидизирующие заболевания, чем среди детей с НМТ ($n=2$, 5,3%, $p=0,019$) и ОНМТ при рождении ($n=1$, 2,9%, $p=0,010$). В результате исследования установлено, что основной причиной детской инвалидности вне зависимости от массы тела при рождении были неврологические заболевания (Таблица 17).

Таблица 17 - Структура детской инвалидности в возрасте трех лет

Причина инвалидности	НМТ, n (%)	ОНМТ, n (%)	ЭНМТ, n (%)
ДЦП	0 (0)	1 (2,9)	4 (9,1)
Нейросенсорная тугоухость	0 (0)	0 (0)	3 (6,8)
Патология зрения	0 (0)	0 (0)	2 (4,5)
РАС	1 (2,6)	0 (0)	3 (9,1)
Уретерогидронефроз	1 (2,6)	0 (0)	0 (0)
Всего	2 (5,3)	1 (2,9)	12* (27,3)

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

Глава 3.7 Охват и своевременность вакцинопрофилактики в раннем детском возрасте

Полная достоверная информация по вакцинопрофилактике была получена для 96 детей основной группы (36 с НМТ, 25 с ОНМТ, 35 с ЭНМТ при рождении) и 23 детях группы сравнения. В ходе исследования при проведении анализа данных о наличии завершенного курса вакцинопрофилактики, установлено, что только 13,5% (n=13) основной группы к трем годам получили полный курс прививок в соответствии с национальным календарем, что статистически значимо меньше, чем в группе сравнения (n=8, 34,8%, $p=0,037$). При стратификации недоношенных новорожденных по массе тела при рождении данные по охвату детей вакцинацией были сопоставимы (Рисунок 9).

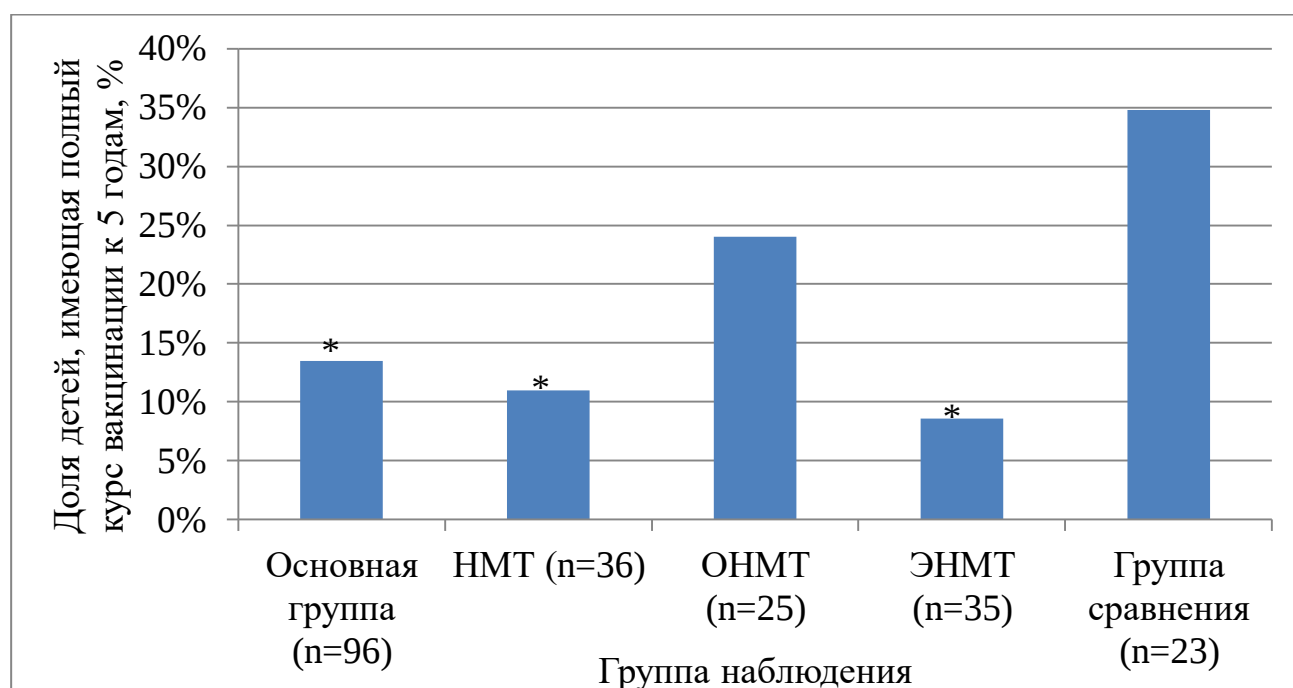


Рисунок 9 - Охват вакцинопрофилактикой

Примечание: * - $p < 0,05$ относительно группы сравнения (критерий χ^2 Пирсона).

В ходе исследования проведен анализ наличия вакцинации по отдельным видам прививок в возрасте до трех лет и оценка сроков постановки прививки (в соответствии или с нарушением сроков, рекомендованных Национальным календарем) - Рисунок 10. При анализе данных по отдельным видам прививок,

установлено, что наилучшие показатели по охвату наблюдаются по вакцинации против туберкулеза и достигают целевых значений: 88,5% (n=80) недоношенных детей и 100% (n=23, $p>0,05$) доношенных новорожденных имели первую прививку БЦЖ или БЦЖ-М в возрасте до трех лет (Рисунок 10).

Группа детей с массой тела при рождении более 2500 грамм

А

Б

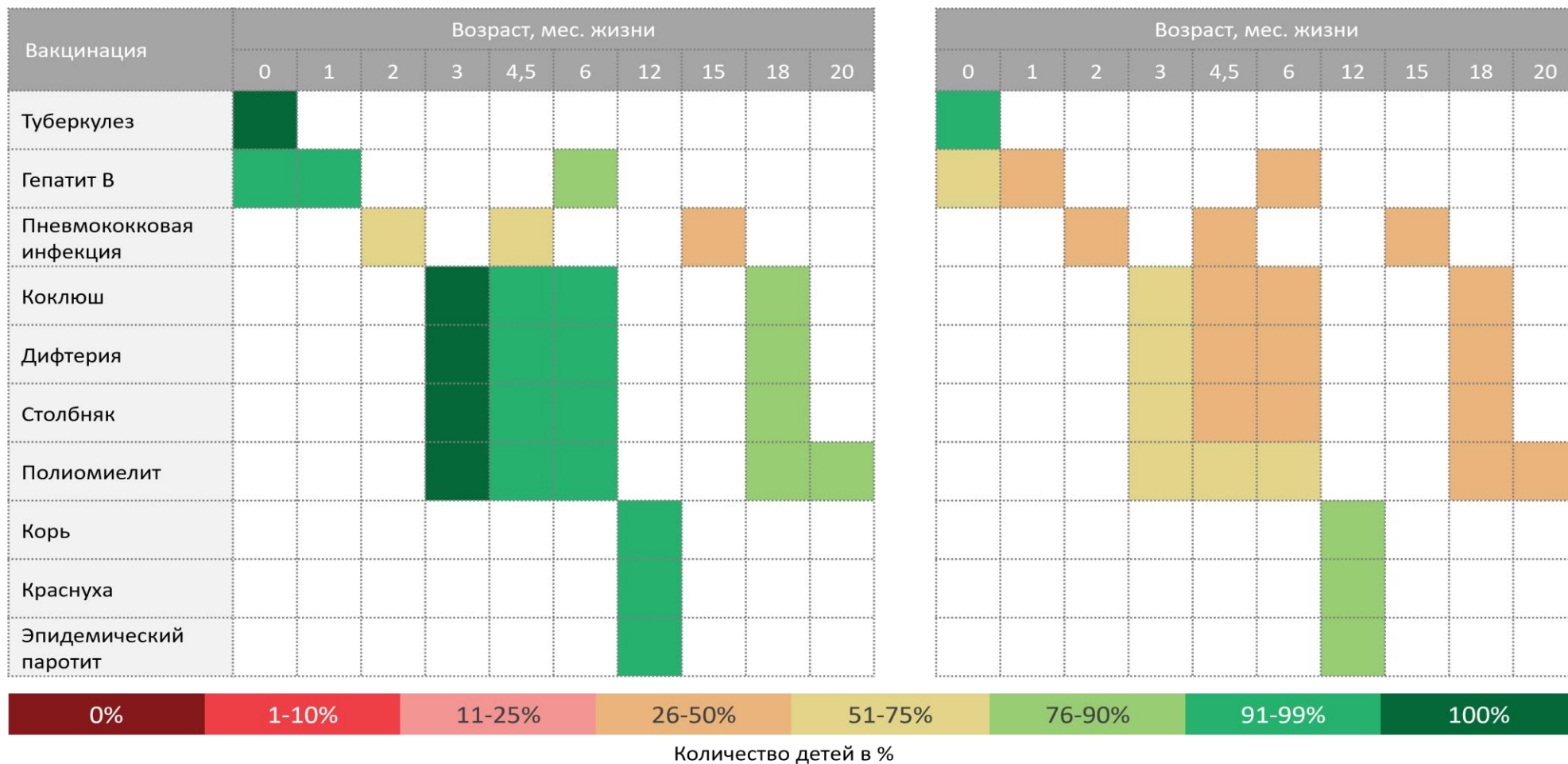
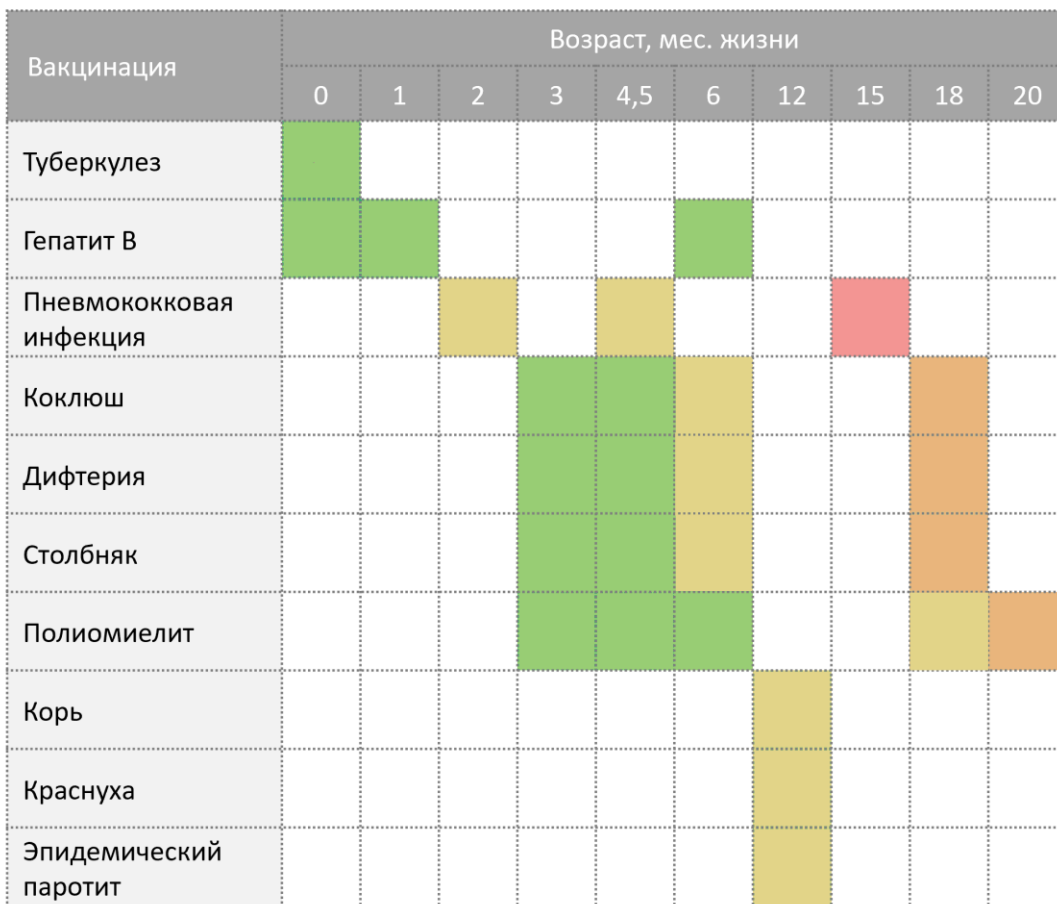


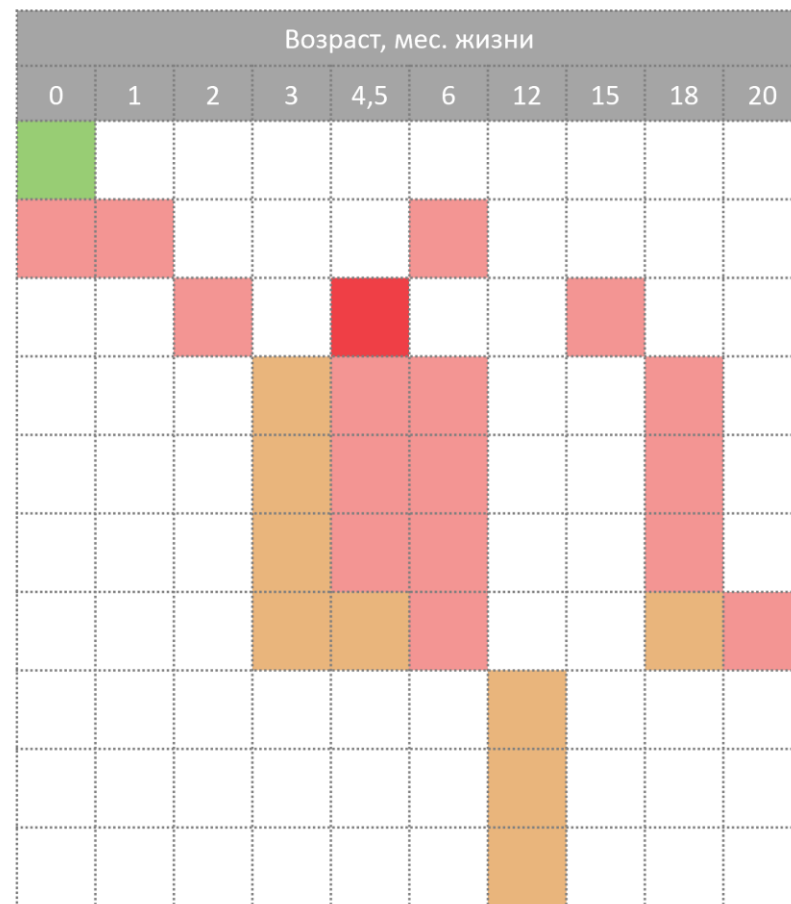
Рисунок 10 - Количество детей (%), прошедших курс вакцинопрофилактики к трем годам жизни (А) и получивших вакцинацию согласно срокам национального календаря прививок (Б)

Группа детей с низкой массой тела при рождении

А



Б



0%

1-10%

11-25%

26-50%

51-75%

76-90%

91-99%

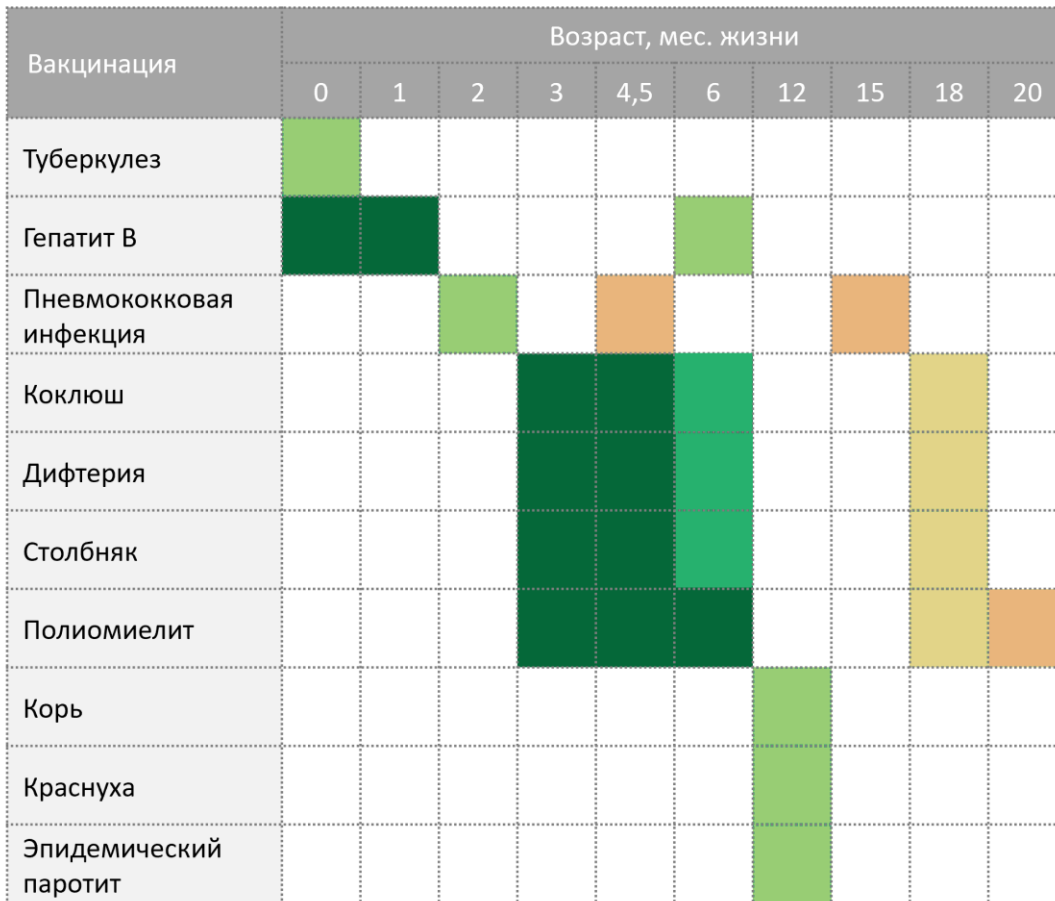
100%

Количество детей в %

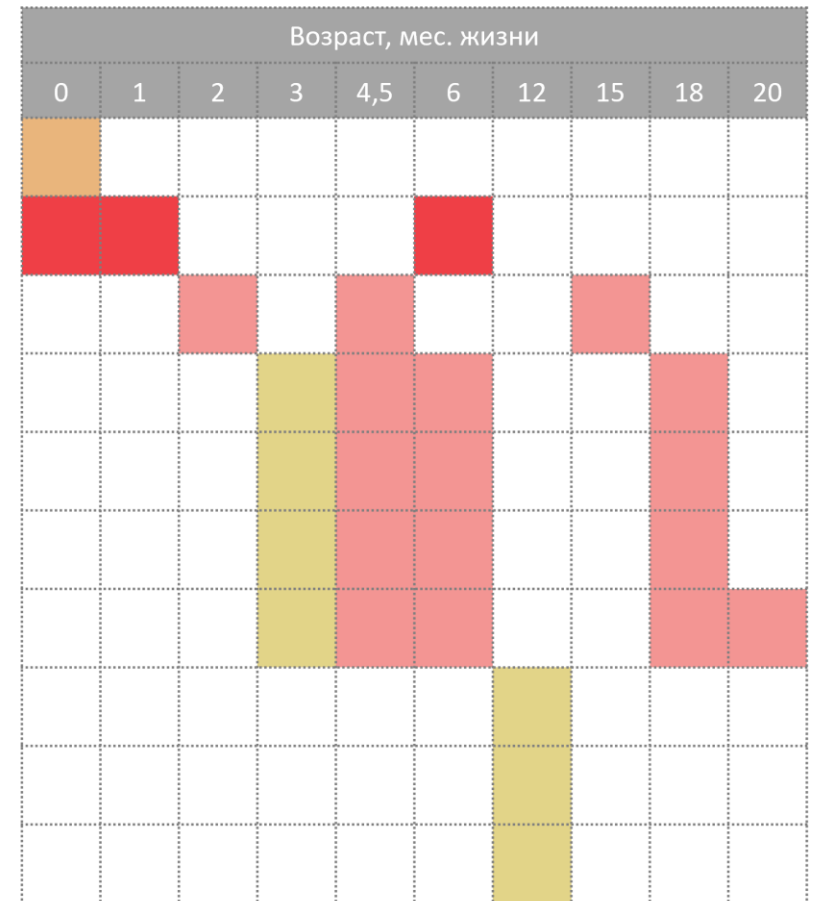
Продолжение Рисунка 10

Группа детей с очень низкой массой тела при рождении

А



Б



0%

1-10%

11-25%

26-50%

51-75%

76-90%

91-99%

100%

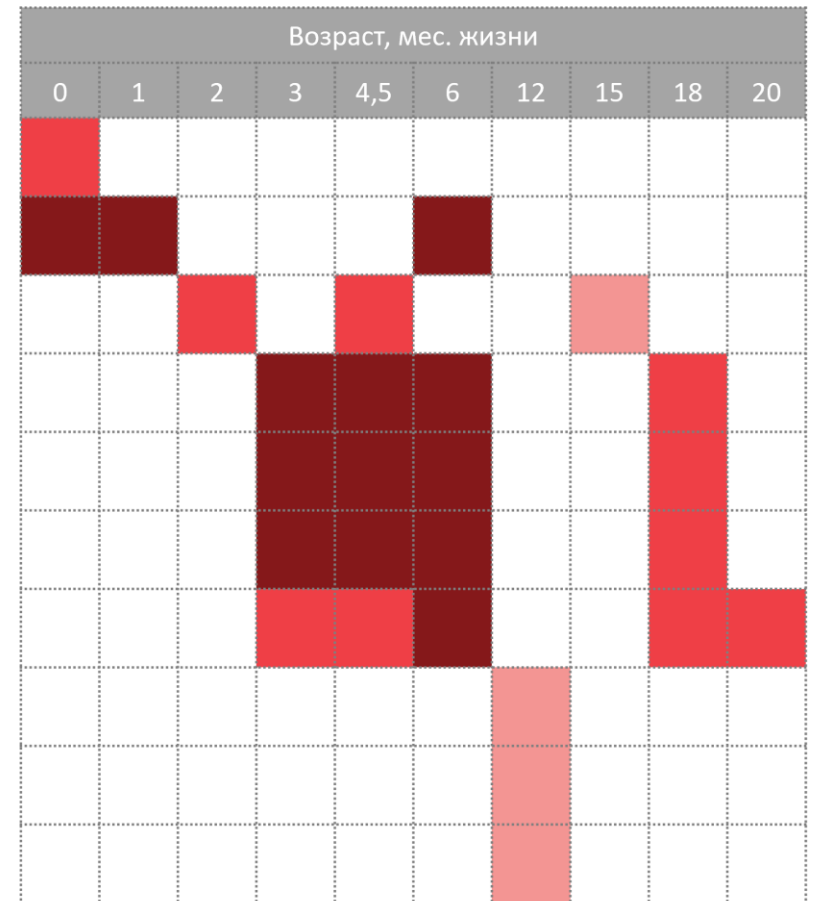
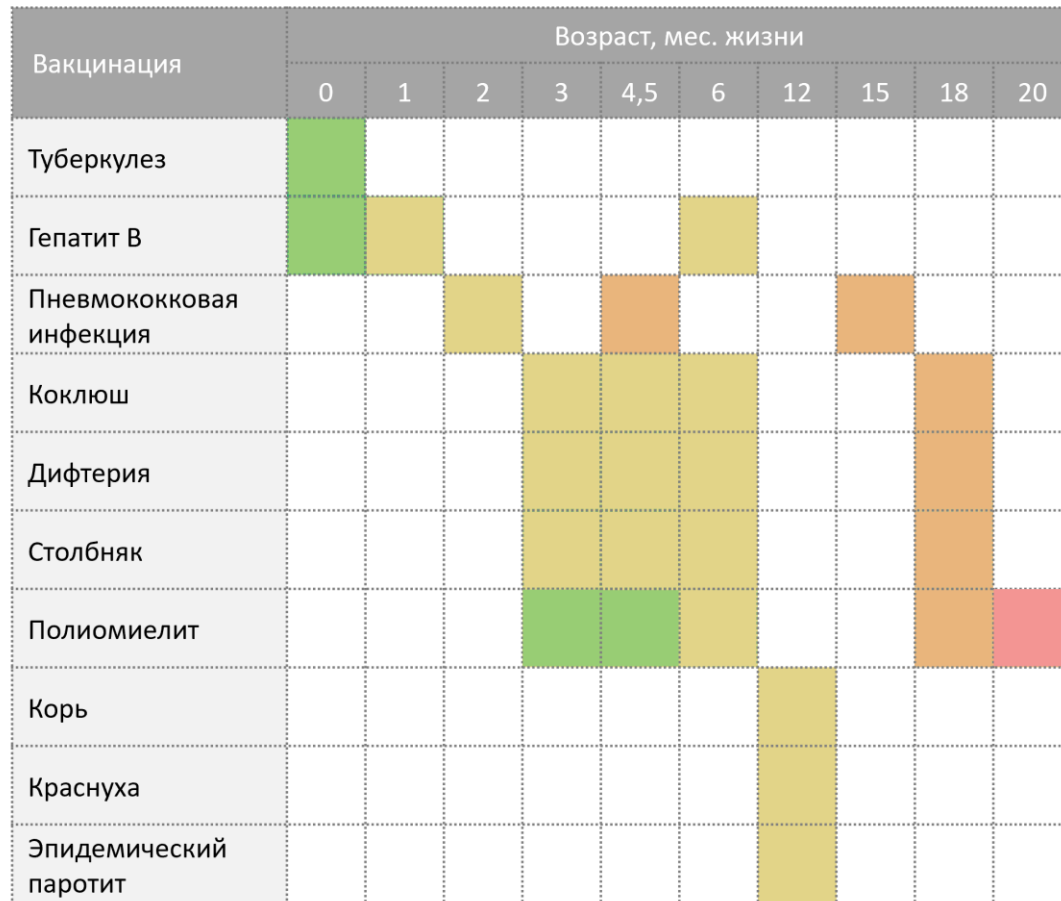
Количество детей в %

Продолжение Рисунка 10

Группа детей с экстремально низкой массой тела при рождении

А

Б



Количество детей в %

Продолжение Рисунка 10

В результате исследования выявлено, что охват вакцинацией детей изучаемой когорты против вирусного гепатита В был близок к целевым значениям: все три прививки в возрасте до трех лет получили 67 (69,8%) детей основной группы и 19 (82,6%) детей группы сравнения ($p>0,05$). Анализ данных по проведению вакцинации против пневмококковой инфекции продемонстрировал низкие показатели охвата данной прививкой, полный курс к трем годам закончили 27 (28,1%) недоношенных детей и 10 (43,5%) новорожденных группы сравнения ($p>0,05$). Установлено, что полный курс вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка к трем годам жизни прошли лишь 44 (45,8%) недоношенных новорожденных, что статистически значимо меньше, чем детей Группы 2 ($n=20$, 87,0%, $p<0,05$) - Рисунок 10.

При анализе данных по проведению вакцинации против полиомиелита в раннем детском возрасте установлено, что первые три прививки получили 79 (82,3%) недоношенных детей и 22 (95,7%) ребенка группы сравнения ($p>0,05$). Полный курс вакцинопрофилактики против полиомиелита прошли 37 (38,5%) детей основной группы, что статистически значимо меньше, чем в группе доношенных новорожденных ($n=18$, 78,3%, $p<0,05$) - Рисунок 10.

В ходе исследования установлено, что показатель охвата вакцинацией против кори, краснухи, эпидемического паротита среди детей изучаемой когорты в возрасте трех лет был близок к целевым значениям, и для основной группы составлял 72,9% ($n=70$), для группы сравнения – 91,3% ($n=21$) – Рисунок 10.

В результате анализа данных по охвату своевременной вакцинацией выявлено, что полный курс вакцинопрофилактики согласно срокам, рекомендованным национальным календарем профилактических прививок, получили всего два ребенка (2,1%) из когорты недоношенных новорожденных, а именно из группы детей с НМТ при рождении, что статистически значимо реже, чем в группе сравнения ($n=3$, 13,0%, $p<0,05$), ни один ребенок с ОНМТ и с ЭНМТ при рождении не получил весь объем иммунизации своевременно (Таблица 18). В ходе анализа данных по наличию своевременной вакцинации детей изучаемой выборки установлено, что при постановке профилактических прививок против

отдельных видов инфекций во всех случаях, кроме ревакцинации против пневмококковой инфекции, дети основной группы реже получали процедуру согласно срокам, рекомендованным национальным календарем профилактических прививок, чем дети группы сравнения (Таблица 18).

Таблица 18 – Охват своевременной вакцинацией против отдельных видов инфекций

Прививка	Основная группа (n=96)				Группа сравнения (n=23), % (n)
	Всего, % (n)	НМТ (n=36), % (n)	ОНМТ (n=25), % (n)	ЭНМТ (n=35), % (n)	
Полный курс вакцинации	2* (2,1)	2 (5,6)	0 (0)	0 (0)	3 (13,0)
Против туберкулёза, V1	35,4* (34)	69,4 (25)	28,0** (7)	5,7*** (2)	91,3 (21)
Против вирусного гепатита В	6,3* (6)	13,9* (5)	4,0* (1)	0 (0)	43,5 (10)
Против коклюша, дифтерии, столбняка	9,4* (9)	13,9* (5)	12,0* (3)	2,9* (1)	43,5 (10)
Против полиомиелита	15,6* (15)	19,4 (7)	16,0 (4)	5,7* (2)	43,5 (10)
Против пневмококковой инфекции	16,7 (16)	11,1 (4)	20,0 (5)	20,0 (7)	34,8 (8)
Против кори, краснухи, паротита	37,5* (36)	47,2 (17)	56,0 (14)	14,3*** (5)	78,3 (18)

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

Анализ сроков отклонения вакцинации по отдельным видам прививок продемонстрировал, что средняя продолжительность отсрочки от вакцинации против туберкулеза детей с ЭНМТ (6 месяцев (4 – 9)) и НМТ при рождении (7 месяцев (5 – 8)) была статистически значимо больше, чем детей с ОНМТ при рождении (4 месяца (4 – 5), $p < 0,05$). При обработке данных по срокам вакцинации против вирусного гепатита В, установлено, что недоношенные дети с массой тела при рождении менее 1 кг имели более длительную отсрочку от процедуры (12 месяцев (10-15)), чем дети с НМТ (6 месяцев (5-10), $p < 0,01$) и ОНМТ при

рождении (7 месяцев (5 – 15), $p < 0,05$). Продолжительность отсрочки от прививок против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и против пневмококковой инфекции была сопоставима между всеми группами наблюдения. Также дети с ЭНМТ при рождении имели более длительную отсрочку от вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита (13 месяцев (9 – 19)), чем дети из группы сравнения (4 месяца (4 – 9), $p < 0,05$) и дети с НМТ при рождении (8 месяцев (4 – 9), $p < 0,05$).

При анализе данных о причинах отклонения проведения вакцинации от сроков, рекомендованных национальным календарем профилактических прививок, среди детей изучаемой выборки, все причины отклонений поделены на три группы: медицинский отвод, отказ родителей от процедуры и другие (необоснованные причины: не советовали медицинские работники или близкие родственники, наличие анемии легкой степени тяжести, пищевой аллергии, недостаточности питания I степени и задержки физического развития, частые респираторные инфекции и другие состояния, не являющиеся абсолютным противопоказанием к вакцинации), при этом медицинский отвод не был равнозначен абсолютному или относительному противопоказанию к вакцинации согласно аннотации к препарату, а фиксировался, как заключение педиатра или узкого специалиста в медицинской документации. В результате исследования причин нарушения сроков вакцинации против большинства видов прививок, выявлено, что у недоношенных новорожденных с ЭНМТ при рождении статистически значимо чаще были установлены медицинские отводы, чем у детей группы сравнения и НМТ при рождении (Таблица 19).

Таблица 19 - Причины отсутствия/отсрочки вакцинации в зависимости от группы наблюдения

Причина	Основная группа (n=96)				Группа сравнения (n=23), % (n)
	Всего, % (n)	НМТ (n=36), % (n)	ОНМТ (n=25), % (n)	ЭНМТ (n=35), % (n)	
Против туберкулеза					
Медицинский отвод	55,2 (53)	19,4 (7)	60,0* (15)	88,6** (31)	4,4** (1)

Продолжение Таблицы 19

Причина	Основная группа (n=96)				Группа сравнения (n=23), % (n)
	Всего, % (n)	НМТ (n=36), % (n)	ОНМТ (n=25), % (n)	ЭНМТ (n=35), % (n)	
Против туберкулеза					
Отказ родителей	6,3 (6)	8,3 (3)	8,0 (2)	2,9 (1)	0 (0)
Другие	3,1 (3)	2,8 (1)	4,0 (1)	2,9 (1)	4,4 (1)
Против вирусного гепатита В					
Медицинский отвод	46,9*** (45)	19,4 (7)	68,0# (17)	60,0# (21)	8,7 (2)
Отказ родителей	14,6 (14)	13,9 (5)	16,0 (4)	14,3 (5)	17,4 (4)
Другие	31,3 (31)	52,8** (19)	12,0 (3)	25,7 (9)	30,4 (7)
Против пневмококковой инфекции					
Медицинский отвод	6,3 (6)	5,6 (2)	4,0 (1)	8,6 (3)	0 (0)
Отказ родителей	13,5 (13)	11,1 (4)	12,0 (3)	17,14 (6)	4,4 (1)
Другие	63,5 (61)	72,2 (26)	64,0 (16)	54,3 (19)	60,9 (14)
Против коклюша, дифтерии, столбняка					
Медицинский отвод	30,2 (29)	13,9 (5)	32,0 (8)	45,7 (16)	13,0# (3)
Отказ родителей	17,7 (17)	11,1 (4)	16,0 (4)	25,7 (9)	0 (0)
Другие	42,7 (41)	61,1 (22)	40,0 (10)	25,7* (9)	43,5 (10)
Против полиомиелита					
Медицинский отвод	21,9 (21)	8,3 (3)	24,0 (6)	34,3*** (12)	8,7 (2)
Отказ родителей	13,5 (13)	11,1 (4)	12,0 (3)	17,1 (6)	0 (0)
Другие	39,6 (38)	61,1 (22)	48,0 (12)	42,9 (15)	47,8 (11)
Против кори, краснухи, эпидемического паротита					
Медицинский отвод	25,0 (24)	13,9 (5)	20,0 (5)	40,0* (14)	0 (0)
Отказ родителей	12,5 (12)	8,3 (3)	8,0 (2)	20,0 (7)	0 (0)
Другие	25,0 (24)	30,6 (11)	16,0 (4)	25,7 (9)	21,7 (5)

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

Отказы законных представителей от проведения вакцинации встречались от всех видов прививок в основной группе, вне зависимости от массы тела при рождении, количество отказов было сопоставимо. В группе сравнения встречались единичные отказы от вакцинации против вирусного гепатита В и пневмококковой инфекции. Также отмечалась высокая частота необоснованной отсрочки от вакцинации в группе недоношенных детей, особенно с ЭНМТ при рождении (Таблица 19).

Выводы

1. При преждевременных родах вне зависимости от массы тела при рождении чаще была выбрана тактика оперативного родоразрешения, в отличие от группы сравнения (74,8% и 21,1% соответственно, $p<0,05$).
2. Для когорты недоношенных новорожденных, особенно детей с ЭНМТ при рождении, были характерны более низкие оценки по шкале Апгар в сравнении с детьми группы сравнения на первой ($p<0,05$) и на пятой минутах жизни ($p<0,05$).
3. Недоношенные новорожденные 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.
4. Дети с ОНМТ и ЭНМТ чаще страдают бронхолегочной дисплазией, ретинопатией недоношенных, транзиторным гипотиреозом в сравнении с недоношенными детьми, имевшими массу тела при рождении более 1,5кг.
5. Детям с ЭНМТ при рождении чаще нуждались в проведении ИВЛ, при этом, установлена обратная корреляция продолжительности данной манипуляции с массой тела при рождении.
6. На протяжении раннего детского возраста дети с ЭНМТ при рождении статистически значимо чаще имели сочетание 4 и более патологических отклонений по разным функциональным системам, чем недоношенные дети других групп.

7. Дети с ЭНМТ при рождении статистически значимо чаще имели отклонения со стороны нервной и эндокринной систем, офтальмологическую патологию и патологию легких, чем недоношенные новорожденные с НМТ и ОНМТ при рождении на протяжении раннего детского возраста. Дети с ЭНМТ при рождении ($n=25$, 56,8%) в возрасте двух лет чаще имели неврологическую патологию, чем дети с НМТ при рождении ($n=11$, 26,8%, $p=0,010$) и с ОНМТ при рождении ($n=12$, 33,3%, $p=0,037$).

8. Наиболее часто встречающейся эндокринной патологией в раннем детском возрасте являлся гипотиреоз. Масса тела при рождении менее 1 кг увеличивала вероятность данного отклонения в возрасте одного года в 8 раз ($p<0,001$, ОШ 7,9 [95%ДИ 3,8-16,5]), в возрасте двух лет в 7 раз ($p<0,001$, ОШ 7,3 [95%ДИ 3,2-16,7]) и в возрасте трех лет в 4 раза ($p<0,001$, ОШ 4,2 [95%ДИ 1,9-9,6]) в сравнении с недоношенными детьми с НМТ и ОНМТ при рождении.

9. Длительность течения БЛД среди детей 1в Группы была дольше, чем среди 1б Группы, так в возрасте двух лет БЛД статистически значимо чаще встречалась среди детей с ЭНМТ при рождении ($n=12$, 27,3%), чем с ОНМТ при рождении ($n=3$, 8,3%, $p=0,031$).

10. Анализ данных по охвату вакцинацией недоношенных новорожденных продемонстрировал низкий уровень данного показателя: только 13 младенцев (13,5%) основной группы получили полный курс вакцинопрофилактики в раннем детском возрасте.

11. Дети с ЭНМТ при рождении статистически значимо реже имели полный курс вакцинации против полиомиелита ($n=14$, 40%) и против коклюша, дифтерии, столбняка ($n=19$, 54,3%), чем дети из группы сравнения ($n=18$, 78,3%, $p<0,05$ и $n=20$, 87%, $p<0,05$).

12. При анализе своевременности проведения вакцинации, выявлено, что ни один ребенок с ОНМТ и с ЭНМТ при рождении не получил весь объем иммунизации согласно срокам, рекомендованным национальным календарем профилактических прививок.

13. В ходе исследования причин нарушения сроков вакцинации, установлено, что дети ЭНМТ при рождении чаще имели медицинский отвод, чем дети с НМТ при рождении и группы сравнения по всем видам прививок. Также среди недоношенных детей зафиксирована высокая частота необоснованных срывов вакцинопрофилактики, особенно среди младенцев с НМТ при рождении, по всем видам вакцин, в среднем от 20% до 60%.

Глава 4. Особенности эхо-структурного развития и функции органов в раннем детском возрасте у недоношенных детей

4.1 Эхо-структурные особенности и функционирование сердца в раннем детском возрасте

В соответствии с протоколом исследования был проведен анализ основных параметров параклинического обследования сердечно-сосудистой системы (ЭхоКГ, ЭКГ) на очных визитах (Визит 0, 2, 3, 4), проведена их сравнительная характеристика.

В ходе исследования был проведен анализ данных основных параметров электрокардиографического исследования в первом стандартном отведении среди недоношенных новорожденных в исследуемые возрастные периоды (Визит 2, 3, 4). Полученные результаты сравнивались с референтными значениями согласно методическим рекомендациям «Нормативные параметры ЭКГ у детей» (Москва, 2018) [153].

При оценке продолжительности интервала PQ в секундах, продолжительности комплекса QRS и интервала QTc в миллисекундах, установлено, что средние значения данных показателей не выходили за пределы референтных значений среди всех подгрупп недоношенных детей при обследовании в возрасте одного, двух и трех лет, статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$) – Таблица 20.

Анализ частоты сердечных сокращений по данным ЭКГ в изучаемой выборке во все возрастные периоды показал значительную вариабельность (была обусловлена беспокойством ребенка, плачем во время исследования) данного показателя вне зависимости от группы наблюдения, при этом средние значения не выходили за пределы референтных значений и были сопоставимы между разными подгруппами недоношенных новорожденных (Таблица 20).

Таблица 20 - Основные параметры ЭКГ у недоношенных детей в зависимости от группы наблюдения и возраста

Группа	Частота сердечных сокращений, ударов в минуту		Интервал PQ в V1, с		Ширина комплекса QRS в V1, мс		Интервал QTс в V1, мс	
	Норма	Me (Q1-Q3)	Норма	Me (Q1-Q3)	Норма	Me (Q1-Q3)	Норма	Me (Q1-Q3)
1 год								
НМТ (n=25)	120-140	128 (118-160)	0,09-0,12	0,09 (0,09-0,1)	60 (40-75)	70 (60-80)	370-439	393 (387-448)
ОНМТ (n=20)		134 (120-165)		0,1 (0,08-0,11)		64 (60-70)		401 (382-413)
ЭНМТ (n=16)		142 (124-148)		0,11 (0,09-0,12)		60 (60-78)		386 (382-395)
2 года								
НМТ (n=8)	110-140	143 (105-174)	0,1-0,12	0,09 (0,08-0,1)	70 (55-80)	80 (60-80)	370-439	415 (390-456)
ОНМТ (n=3)		113 (95-140)		0,11 (0,11-0,112)		63 (60-66)		395 (382-420)
ЭНМТ (n=9)		118 (96-128)		0,1 (0,09-0,11)		75 (64-80)		396 (329-452)
3 года								
НМТ (n=5)	90-110	118 (109-121)	0,11-0,13	0,12 (0,1-0,13)	75 (50-90)	73 (71-79)	370-439	428 (412-449)
ОНМТ (n=7)		112 (100-126)		0,11 (0,09-0,11)		70 (70-78)		446 (394-515)
ЭНМТ (n=8)		118 (110-152)		0,11 (0,1-0,12)		70 (60-76)		380 (374-393)

В ходе исследования во время всех очных визитов проведена оценка основных параметров эхокардиографического исследования сердца среди детей изучаемой выборки. В первые сутки жизни всем новорожденным детям было проведено скрининговое ЭхоКГ с целью определения врожденных пороков развития и функционирования фетальных коммуникаций, данные параметры оценивались и во время последующих визитов. По данным ЭхоКГ в неонатальном периоде установлено, что большинство детей основной группы имело функционирующее овальное окно (n=209, 92,5%). Выявлено, что масса тела при рождении менее 2,5 кг увеличивала шанс наличия функционирующего овального окна в 27 раз в сравнении с доношенными детьми с нормальной массой тела при рождении (ОШ=26,6 [95%ДИ 13,3–53,2]). В один год открытое овальное окно (ООО) зафиксировано в 23,6% (n=47) случаев среди детей основной группы, что статистически значимо чаще, чем среди детей группы сравнения (n=4, 6,4%, $p<0,05$). При этом установлено, что масса тела при рождении менее 2,5 кг увеличивала шанс наличия ООО в один год жизни в пять раз в сравнении с детьми группы сравнения (ОШ=4,6 [95%ДИ 1,6–13,2]). В раннем детском возрасте регистрировались только единичные случаи ООО среди детей группы 1 (Таблица 21).

Таблица 21 - Наличие функционирующих фетальных коммуникаций у детей по данным ЭхоКГ в зависимости от возраста

Группа	ФОО# визит 0	ООО визит 2	ООО визит 3	ООО визит 4	ОАП визит 0	ОАП визит 2
Группа сравнения % (n)	31,6 (24)	6,4 (4)	0 (0)	0 (0)	3,9 (3)	0 (0)
НМТ, % (n)	94,9* (74)	20* (14)	2,4 (1)	0 (0)	10,3 (8)	0 (0)
ОНМТ, % (n)	90,8* (69)	21,2* (14)	11,1 (4)	2,9 (1)	35,5** (27)	0 (0)
ЭНМТ, % (n)	91,7* (66)	30,2* (19)	6,8 (3)	4,6 (2)	56,9** (41)	3,17 (2)

Примечание: # - функционирующее овальное окно; * - $p<0,05$ относительно группы сравнения (критерий χ^2 Пирсона); ** - $p<0,05$ относительно групп сравнения и НМТ при рождении (критерий χ^2 Пирсона).

В ходе исследования было установлено, что у трех детей (3,9%) с ОНМТ и одиннадцати детей (15,3%) с ЭНМТ при рождении выявлен гемодинамически значимый ОАП, в трех случаях у детей проводилась оперативная коррекция ВПС, в остальных - медикаментозное закрытие. У троих доношенных новорожденных в первые дни жизни был выявлен гемодинамически незначимый ОАП, который самостоятельно закрылся к моменту выписки из родовспомогательного учреждения (к концу раннего неонатального периода). По результатам ЭхоКГ в период новорожденности у детей основной группы выявлено, что наибольшая частота встречаемости гемодинамически незначимого ОАП наблюдалась у детей с ЭНМТ ($n=41$, 56,9%) и ОНМТ при рождении ($n=27$, 35,5%), что статистически значимо чаще, чем среди детей с НМТ при рождении ($n=8$, 10,3%, $p<0,001$) и группе сравнения (3,9%, $n=3$, $p<0,001$). В результате анализа данных установлено, что масса тела при рождении менее 1,5кг увеличивала вероятность персистирования гемодинамически незначимого ОАП, а именно в семь раз, в сравнении с детьми с НМТ при рождении ($ОШ=7,4$ [95%ДИ 3,3–16,6]) и в 21 раз в сравнении с детьми группы сравнения ($ОШ=20,7$ [95%ДИ 6,3–68,6]). На момент визита 2 артериальный проток оставался открытым у двух детей с ЭНМТ при рождении, до двух лет жизни он самопроизвольно закрылся (Таблица 21).

В ходе исследования во время Визитов 2, 3 и 4 проведен анализ основных эхокардиографических параметров сердца. При анализе данных диаметра корня аорты установлено, что среди недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1,5 кг средние значения данного параметра были ниже нормы во время визитов 2 и 3. В ходе исследования был проведен анализ данных толщины межжелудочковой перегородки, установлено, что для всех подгрупп недоношенных детей при визите 3 средние значения данного параметра были ниже нормы, также определено, что среди детей с ЭНМТ при рождении во время визита 4 данный показатель был ниже референтных значений (Таблица 22).

Таблица 22 - Средние значения основных эхокардиографических параметров у недоношенных детей в зависимости от группы наблюдения и возраста

Группа	Ao*, мм		МЖП*, мм		ПЖ*, мм		ЛА*, мм		ЛП*, мм		ФВ*, %	
	Норма**	Ме (Q1-Q3)	Норма**	Ме (Q1-Q3)	Норма**	Ме (Q1-Q3)	Норма**	Ме (Q1-Q3)	Норма**	Ме (Q1-Q3)	Норма**	Ме (Q1-Q3)
1 год												
НМТ (n=21)	13,18 (12,05-14,30)	13,5 (12-15)	4,73 (4,14-5,33)	4,4 (4-5)	11,61 (9,83-13,39)	10 (9-12)	12,80 (11,27-14,34)	12 (11-15,4)	18,04 (16,10-19,99)	16,3(14-18)	76,00 (71,51-80,50)	75 (73-77)
ОНМТ (n=20)		12 (11,25-12,9)		4,2 (4-4,5)		11 (10-12)		12 (11-13,5)		15 (12,5-17,6)		74 (71-79)
ЭНМТ (n=21)		11,5 (10-13)		4,3 (3,4-5)		10 (9-11)		11,6 (11-13)		15 (14-17)		73 (71-76)
2 года												
НМТ (n=12)	14,42 (13,14-15,70)	13 (12-14)	5,01 (4,37-5,66)	3,5 (3-5)	12,46 (10,54-14,38)	13 (9,5-13)	14,44 (12,96-15,93)	14 (14-15)	19,44 (17,39-21,50)	17 (15-19)	74,83 (70,25-79,42)	78 (68-83)
ОНМТ (n=6)		12,5 (11,5-13,5)		3 (3-3)		Нет данных		Нет данных		18(17-20)		76 (75-83)
ЭНМТ (n=6)		12 (11-16,5)		4 (4-4,2)		10 (9-12)		11 (10-13)		18 (17-19,5)		72,5 (69-76)

Продолжение Таблицы 22

Группа	Ао*, мм		МЖП*, мм		ПЖ*, мм		ЛА*, мм		ЛП*, мм		ФВ*, %	
	Норма**	Ме (Q1-Q3)	Норма**	Ме (Q1-Q3)	Норма**	Ме (Q1-Q3)	Норма**	Ме (Q1-Q3)	Норма**	Ме (Q1-Q3)	Норма**	Ме (Q1-Q3)
3 года												
НМТ (n=9)		15 (15-15,2)		5 (4-6)		12 (12-13)		14 (14-15)		17,7 (16-19)		73 (69,5-79)
ОНМТ (n=5)	14,42 (13,14-15,70)	13,5 (12-16)	5,01 (4,37-5,66)	4,5 (3,95-5,15)	12,46 (10,54-14,38)	11,7 (10-14)	14,44 (12,96-15,93)	13 (12,4-15)	19,44 (17,39-21,50)	15,5 (15-19,5)	74,83 (70,25-79,42)	76 (65-82)
ЭНМТ (n=10)		13,5 (12-15,3)		4 (4-4,8)		12 (11-14)		14 (13-15)		18 (17-20)		75 (72-76)

Примечание: * - Ао - диаметр корня аорты, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ПЖ – размер правого желудочка, ЛА – диаметр легочной артерии, ЛП – размер левого предсердия, ФВ – фракция выброса левого желудочка; ** - согласно приложению 12 «Врожденные пороки сердца: справочник для врачей» под ред. Е.В. Кривошекова, 2009 [154].

При проведении анализа данных основных размеров правого желудочка и легочной артерии среди недоношенных детей установлено, что средние значения данных параметров в группе с ЭНМТ при рождении были ниже нормы, среди остальных подгрупп недоношенных новорожденных в раннем детском возрасте средние величины были в пределах референтных значений. В ходе работы установлено, что для всех подгрупп недоношенных детей при Визите 2 средние значения левого предсердия были ниже нормы. Статистически значимых различий по всем параметрам между подгруппами недоношенных новорожденных во время проведенных визитов установлено не было ($p > 0,05$) – Таблица 22.

При анализе данных одного из основных эхокардиографических параметров, отражающих адекватное функционирование сердечной мышцы - фракции выброса левого желудочка, установлено, что в раннем детском возрасте ФВ не выходила за пределы референтных значений вне зависимости от массы тела при рождении, статистически значимых различий между подгруппами недоношенных детей выявлено не было ($p > 0,05$) – Таблица 22.

В ходе исследования была проведена оценка размеров диаметра корня аорты в зависимости от фактической массы тела ребенка на момент проведения процедуры (в возрасте один, два и три года жизни) в сравнении с данными процентильных таблиц [155]. Установлено, что для недоношенных новорожденных в исследуемой выборке на момент Визита 2 был характерен малый размер аорты относительно фактической массы тела ребенка. Результат анализа данного показателя в зависимости от массы тела при рождении продемонстрировал, что большинство новорожденных с ЭНМТ при рождении в возрасте одного года имели диаметр корня аорты равный или менее 3 процентиля (Рисунок 11).

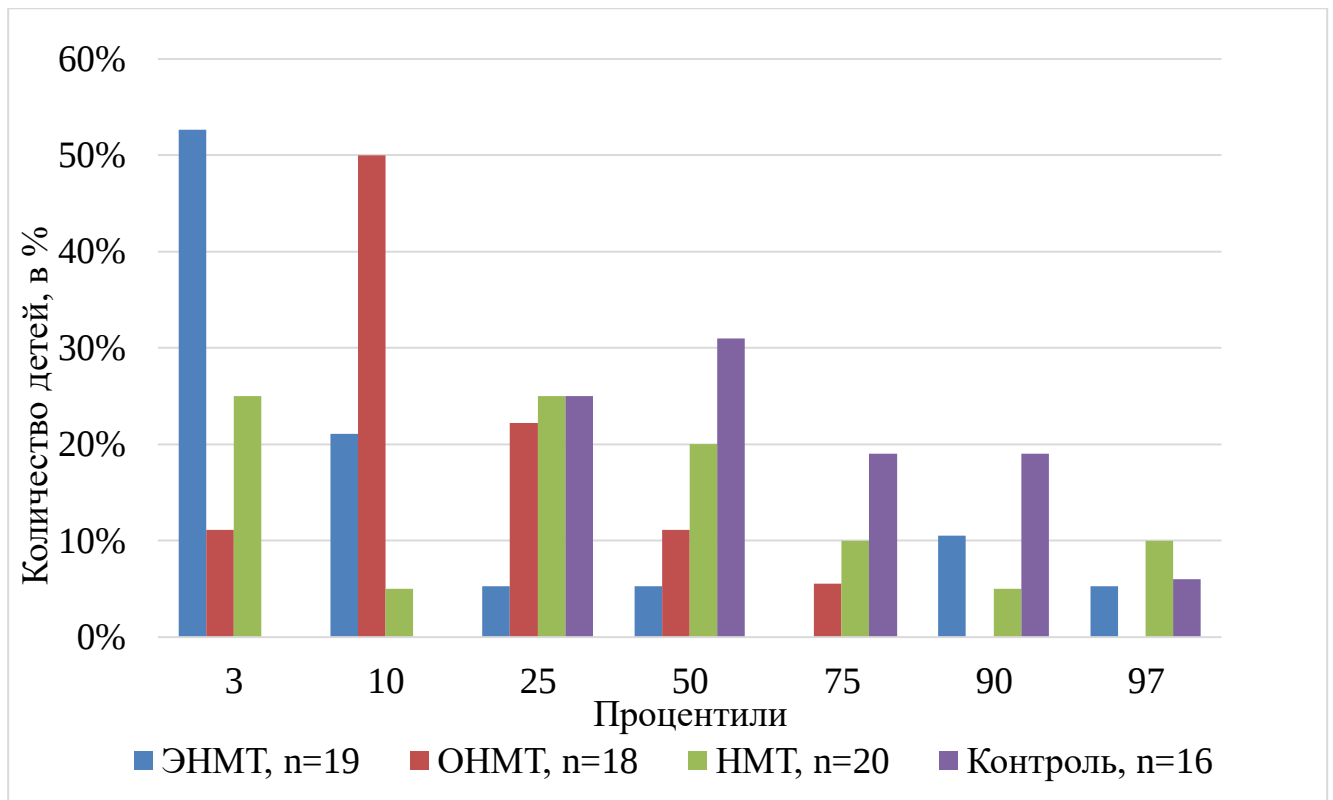


Рисунок 11 - Процентильное распределение диаметра корня аорты по данным ЭхоКГ среди детей, включенных в исследование, во время Визита 2

При анализе диаметра корня аорты относительно фактической массы тела ребенка на момент обследования выявлено, что вероятность фиксирования аорты меньшего диаметра (равного и менее 10 процентиля) 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]). В возрасте двух и трех лет статистически значимых различий в зависимости от массы тела при рождении не установлено.

4.2 Эхо-структурные особенности головного мозга в раннем детском возрасте

В ходе исследования был проведен анализ данных НСГ у детей при первичном обследовании (в первые сутки жизни) и в возрасте одного года. В неонатальном периоде по результатам ультразвукового исследования головного мозга фиксировались следующие параметры: наличие перивентрикулярного

отека, дилатации ликворных систем, патологических включений (кисты, кровоизлияния). В возрасте одного года по данным НСГ фиксировались наличие дилатации боковых желудочков, ширина третьего желудочка головного мозга, ни у одного ребенка на Визите 2 не было установлено наличие патологических включений в паренхиме головного мозга, перивентрикулярного отека, признаков незрелости.

По результатам НСГ в неонатальном периоде только у детей основной группы были диагностированы ВЖК разной степени тяжести, у детей с ЭНМТ при рождении чаще встречалось данное отклонение, чем у недоношенных детей других групп, при этом ВЖК III наблюдалось преимущественно у детей группы 1в. Масса тела при рождении менее 1 кг увеличивала вероятность наличия ВЖК в три раза в сравнении с недоношенными детьми с большим весом при рождении (ОШ=2,5 [95%ДИ 1,4 – 4,8], $p=0,004$). По данным НСГ в первые сутки жизни не установлено различий по наличию перивентрикулярного отека и расширению ликворных систем между детьми в зависимости от массы тела при рождении (Таблица 23).

Таблица 23 - Распространенность патологических отклонений по данным НСГ в зависимости от группы наблюдения и возраста

Параметр	Основная группа, n (%)	НМТ, n (%)	ОНМТ, n (%)	ЭНМТ, n (%)	Группа сравнения n (%)
Перивентрикулярный отек	96 (42,5)	35 (44,9)	37 (48,7)	24 (33,3)	30 (39,5)
Дилатация боковых желудочков (Визит 0)	5 (2,2)	1 (1,3)	2 (2,6)	2 (2,8)	1 (1,3)
ВЖК всего	54 (23,9)	14 (17,9)	14 (18,4)	26**(36)	0 (0)
ВЖК I степени	40 (17,7)	10 (12,8)	13 (17,1)	17 (23,6)	0 (0)
ВЖК II степени	5 (2,2)	3 (3,9)	1 (1,3)	1 (1,4)	0 (0)
ВЖК III степени	9 (3,9)	1 (1,3)	0 (0)	8 (11,1)	0 (0)
Дилатация боковых желудочков (Визит 2)	47* (20,8)	10* (14,3)	12* (18,2)	25** (39,7)	2 (3,2)

Примечание: * - $p<0,05$ относительно группы сравнения (критерий χ^2 Пирсона); ** - $p<0,05$ в сравнении с другими группами наблюдения (критерий χ^2 Пирсона).

При анализе данных НСГ на Визите 2 среди детей основной группы дилатация боковых желудочков без развития гидроцефалии и гипертензионного синдрома регистрировалась статистически значимо чаще, чем в группе сравнения ($n=47$, 20,8% и $n=2$, 3,2%, $p<0,001$). При этом установлено, что данное ультразвуковое отклонение среди младенцев с ЭНМТ при рождении ($n=25$, 39,7%) встречалось чаще, чем среди недоношенных детей с ОНМТ ($n=12$, 18,2%, $p=0,007$) и НМТ ($n=20$, 14,3%, $p<0,001$) при рождении (Таблица 23). В ходе исследования выявлено, что масса тела при рождении менее 1 кг увеличивала 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 других групп.

На Визите 2 по результатам НСГ был зафиксирован размер третьего желудочка головного мозга, при проведении анализа не получено статистически значимых различий по данному ультразвуковому параметру между группами наблюдения (Таблица 24).

Таблица 24 - Средние значения ширины третьего желудочка головного мозга (Ме (Q1-Q3)) по данным НСГ в возрасте одного года

Параметр	Основная группа	НМТ	ОНМТ	ЭНМТ	Группа сравнения
Ширина третьего желудочка, мм	3,0 (2,8 - 4,0)	3,0 (3 – 3,75)	4,0 (2,0 – 4,1)	3,0 (2,8 – 3,8)	3,0 (2,0 – 3,5)

4.3 Особенности основных гематологических показателей в раннем детском возрасте у недоношенных детей

В соответствии с протоколом исследования был проведен анализ основных гематологических показателей, полученных на автоматическом анализаторе (количество эритроцитов, $\cdot 10^{12}$, уровень гемоглобина, г/л, количество лейкоцитов, $\cdot 10^9$ и количество тромбоцитов $\cdot 10^9$) на очных визитах (Визит 0, 2, 3, 4) у детей, включенных в исследование, проведена их сравнительная характеристика.

В ходе исследования основных показателей «красной крови» установлено, что на Визите 0 среднее количество эритроцитов и уровень гемоглобина у детей основной группы было статистически значимо меньше, чем среди детей группы сравнения ($p < 0,001$). При этом у детей с ЭНМТ при рождении количество эритроцитов и уровень гемоглобина было статистически значимо ниже, чем в группах недоношенных детей с НМТ и ОНМТ при рождении ($p < 0,001$) – Таблица 25. В ходе исследования выявлена прямая корреляционная связь между массой тела при рождении и количеством эритроцитов и ($r = 0,428$, $p < 0,001$) и уровнем гемоглобина ($r = 0,137$, $p = 0,029$) при первичном гематологическом обследовании в раннем неонатальном периоде (Рисунок 12).

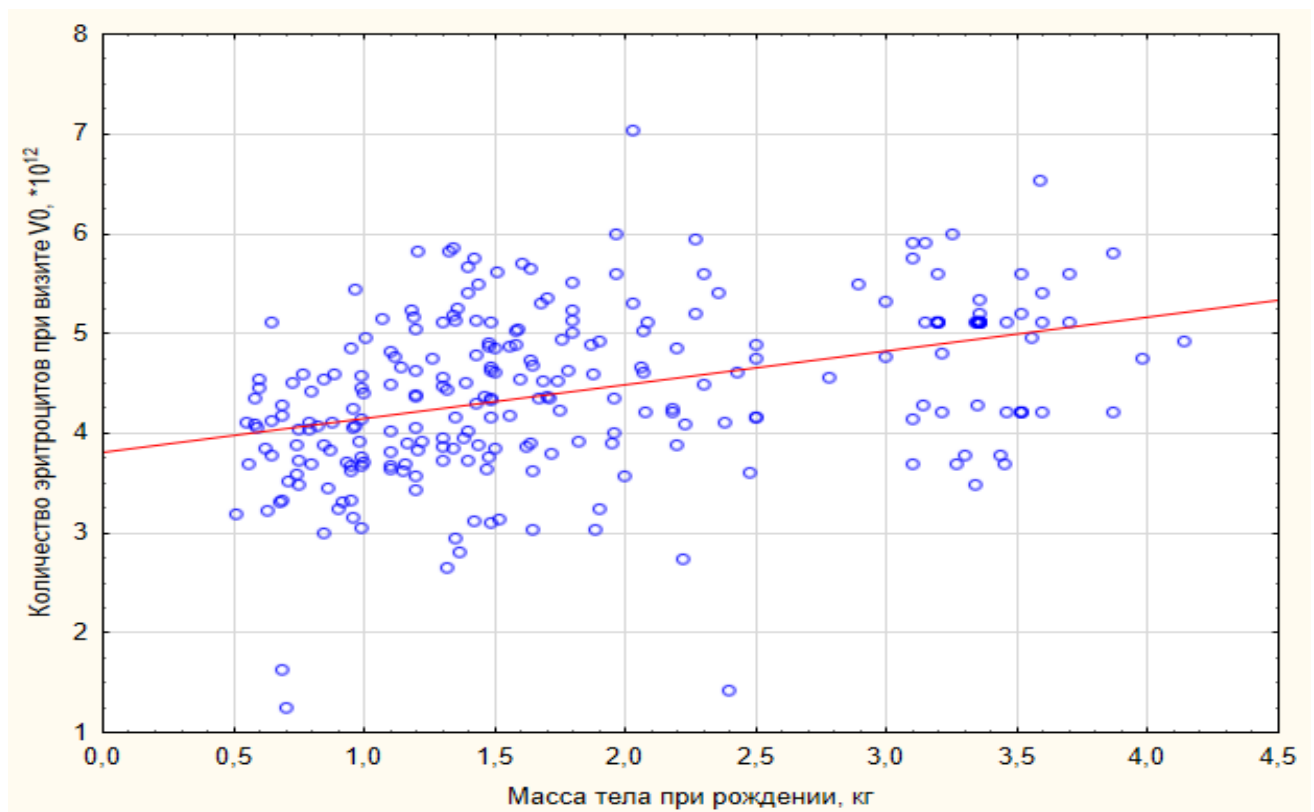


Рисунок 12 - Корреляционная связь* между количеством эритроцитов и массой тела при рождении на визите 0

Примечание: * - $r = 0,428$, $p < 0,001$ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

При анализе данных по количеству эритроцитов во время последующих очных визитов данный показатель был выше в группе недоношенных новорожденных, но не выходил за пределы референтных значений. В возрасте двух лет установлено, что количество эритроцитов среди детей с ОНМТ при

рождении статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Также установлено, что уровень гемоглобина у детей с ЭНМТ ($p < 0,001$) при рождении в возрасте одного года был статистически значимо выше, чем среди недоношенных детей других подгрупп (Таблица 25). Выявлено, что в раннем детском возрасте уровень гемоглобина имел обратную корреляцию с массой тела при рождении (в возрасте одного года - $r = -0,272$, $p < 0,001$, двух лет - $r = -0,230$, $p = 0,033$ и трех лет - $r = -0,352$, $p = 0,002$).

В ходе исследования установлено, что недоношенные дети с ЭНМТ при рождении, страдающие низкорослостью в раннем детском возрасте, имели более низкие показатели уровня гемоглобина в возрасте одного (109 (92-131) г/л) и трех лет (112 (110-121) г/л), чем дети в данной когорте без отставания в физическом развитии (128 (117-139) г/л, $p = 0,001$ и 135 (124-142) г/л, $p = 0,014$, соответственно). Установлена прямая корреляция между показателем SDS роста детей и уровнем гемоглобина в один год ($r = 0,433$, $p = 0,001$). В возрасте двух в группе детей с ЭНМТ при рождении выявлена прямая корреляция между ИМТ и уровнем гемоглобина ($r = 0,595$, $p = 0,032$). Также установлено, что в возрасте трех лет дети с ЭНМТ при рождении, страдающие недостаточностью питания, имели 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 нормальным ИМТ (136 (125-143) г/л, $p = 0,041$ и $5 (4,5-5,1) \cdot 10^{12}$, $p = 0,033$, соответственно). Более высокие показатели «красной крови» наблюдались у детей с ЭНМТ при рождении, которые в раннем детском возрасте достигли физического развития, соответствующего возрасту, что свидетельствует о вкладе алиментарного фактора и «догоняющего роста» в эритропоэз.

При анализе данных количества лейкоцитов среди детей, включенных в исследования, следует учитывать большой диапазон референтных значений для данного показателя в раннем детском возрасте, особенно в период новорожденности. В ходе исследования средних значений количества белых кровяных телец при первичном гематологическом обследовании выявлены более низкие показатели у детей с массой тела при рождении менее 1,5 кг в сравнении с

группой доношенных младенцев, статистически значимое различие установлено между Группами 1б и 2 ($p<0,05$). В возрасте двух лет зафиксированы более высокие показатели количества лейкоцитов среди детей с ЭНМТ при рождении в сравнении с Группой 2 ($p<0,05$). В возрасте трёх лет количество лейкоцитов у детей с НМТ при рождении было статистически значимо выше, чем в группе доношенных новорожденных ($p<0,05$) – Таблица 25.

В ходе исследования было установлено, что количество тромбоцитов во все возрастные периоды у недоношенных детей было ниже, чем в группе сравнения. Статистически значимые различия были получены при первичном гематологическом обследовании в раннем неонатальном периоде при сравнении всех подгрупп недоношенных детей с Группой 2 ($p<0,001$), при этом у детей с ЭНМТ при рождении количество тромбоцитов было статистически значимо ниже, чем у детей с НМТ ($p<0,001$) и ОНМТ при рождении ($p<0,001$). При изучении данного показателя в возрасте одного года сохранялся статистически значимо более низкий уровень количества тромбоцитов у детей с ЭНМТ при рождении в сравнении с Группой 2 ($p<0,05$). В возрасте трёх лет у детей Группы 1в также отмечался более низкий уровень данного показателя, однако, статистически значимых различий на Визите 4 не выявлено (Таблица 25). В ходе исследования установлена прямая корреляционная связь между количеством тромбоцитов и массой тела при рождении, как при первичном гематологическом обследовании ($r=0,453$, $p<0,001$), так и в возрасте одного ($r=0,175$, $p=0,027$) и трех лет ($r=0,257$, $p=0,032$).

Таблица 25 - Средние значения основных гематологических показателей у детей в зависимости от возраста

Показатель	Группа 2	НМТ		ОНМТ		ЭНМТ			
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	p (при сравнении с группой 2)	Me (Q1-Q3)	p (при сравнении с группой 2)	Me (Q1-Q3)	p* (при сравнении с группой 2)	p* (при сравнении с группой НМТ)	p* (при сравнении с группой ОНМТ)
Визит 0									
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$	5,1 (4,2-5,2)	4,6 (4,1-5,0)	0,010	4,4 (3,8-4,9)	<0,001	4,0 (3,6-4,3)	<0,001	<0,001	<0,001
Гемоглобин, г/л	169,0 (145,0-181,0)	172,0 (152,0-191,0)	0,356	165,0 (147,0-184,0)	0,946	156,0 (142,0-172,0)	0,035	0,002	0,020
Лейкоциты, $\cdot 10^9$	12,0 (11,0-16,0)	12,1 (9,4-15,0)	0,618	10,6 (8,5-13,5)	0,015	10,1 (6,6-20,8)	0,169	0,339	0,918
Тромбоциты, $\cdot 10^9$	301 (267-342)	241 (191-306)	<0,001	196 (159-275,5)	<0,001	171 (133-229)	<0,001	<0,001	0,027
Визит 2									
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$	4,5 (4,5-4,8)	4,5 (4,2-4,8)	0,832	4,6 (4,3-4,9)	0,556	4,7 (4,4-5,0)	0,269	0,180	0,382
Гемоглобин, г/л	117,5 (111,0-121,0)	120,0 (112,0-128,0)	0,142	123,0 (118,0-128,0)	0,009	129,5 (119,5-135,0)	<0,001	0,002	0,006
Лейкоциты, $\cdot 10^9$	8,8 (6,5-9,5)	8,4 (7,2-10,5)	0,268	8,7 (7,9-10,0)	0,297	9,6 (7,3-11,2)	0,051	0,304	0,348

Продолжение Таблицы 25

Показатель	Группа 2	НМТ		ОНМТ		ЭНМТ			
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	p (при сравнении с группой 2)	Me (Q1-Q3)	p (при сравнении с группой 2)	Me (Q1-Q3)	p* (при сравнении с группой 2)	p* (при сравнении с группой НМТ)	p* (при сравнении с группой ОНМТ)
Визит 2									
Тромбоциты, $\cdot 10^9$	354,5 (283-391)	296 (262-351)	0,095	293 (250-336)	0,106	286 (247-310)	0,014	0,115	0,323
Визит 3									
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$	4,6 (4,5-4,7)	4,8 (4,6-5,0)	0,110	4,9 (4,7-5,1)	0,020	4,8 (4,3-5,1)	0,965	0,459	0,180
Гемоглобин, г/л	121,0 (116,5-127,0)	126,0 (119,0-130,0)	0,346	128,0 (124,0-134,0)	0,025	130,0 (121,5-137,0)	0,086	0,111	0,784
Лейкоциты, $\cdot 10^9$	6,3 (6,0-9,3)	8,8 (6,6-10,7)	0,291	9,5 (7,2-10,8)	0,057	9,7 (7,9-10,6)	0,039	0,248	0,806
Тромбоциты, $\cdot 10^9$	253,5 (203,5-341)	268 (223-320)	0,629	248,5 (214,5-291)	0,761	269 (229-305)	0,558	0,834	0,260
Визит 4									
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$	4,5 (4,4-4,8)	4,8 (4,5-5,1)	0,146	4,7 (4,6-5,0)	0,146	4,9 (4,6-5,3)	0,100	0,630	0,439
Гемоглобин, г/л	120,0 (115,0-124,0)	127,0 (121,0-137,0)	0,081	132,0 (124,0-133,0)	0,009	136,0 (123,0-140,0)	0,021	0,124	0,189

Продолжение Таблицы 25

Показатель	Группа 2	НМТ		ОНМТ		ЭНМТ			
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	p (при сравнении с группой 2)	Me (Q1-Q3)	p (при сравнении с группой 2)	Me (Q1-Q3)	p* (при сравнении с группой 2)	p* (при сравнении с группой НМТ)	p* (при сравнении с группой ОНМТ)
Визит 4									
Лейкоциты, $\cdot 10^9$	7,3 (6,1-9,6)	9,6 (8,0-10,8)	0,032	7,8 (7,2-9,1)	0,435	9,0 (6,9-9,9)	0,313	0,186	0,636
Тромбоциты, $\cdot 10^9$	316 (291-332)	279,5 (230-305)	0,103	265 (203-316)	0,174	253 (198-273)	0,073	0,132	0,412

Примечание: * - критерий Манна-Уитни.

Выводы

1. В результате анализа данных статистически значимых различий по основным параметрам ЭКГ у недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении в раннем детском возрасте не установлено.
2. Анализ данных ультразвукового исследования сердца продемонстрировал малые размеры структур сердечной мышцы в возрасте до трех лет среди детей основной группы, особенно с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Установлено, что вероятность фиксирования аорты малого диаметра (равного и менее 10 процентиля) 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 ФВ в раннем детском возрасте имела нормальные значения вне зависимости от группы наблюдения.
3. В ходе исследования установлено, что среди детей основной группы дилатация боковых желудочков по результатам НСГ в один года встречается статистически значимо чаще, чем в группе сравнения ($n=47$, 20,8% и $n=2$, 3,2%, $p<0,001$). 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 с НМТ и ОНМТ при рождении.
4. При анализе ОАК установлены более низкие уровень гемоглобина и количество эритроцитов среди детей основной группы в неонатальном периоде, выявлена прямая корреляционная связь между массой тела при рождении и данными показателями ($r=0,137$, $p=0,029$ и $r=0,428$, $p<0,001$, соответственно). При дальнейшем наблюдении в возрасте до трёх лет были установлены более высокие показатели уровня гемоглобина и количества эритроцитов у недоношенных детей, особенно с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. У детей с ЭНМТ при рождении, имеющих низкое физическое развитие (низкорослость или недостаточность питания), отмечались более низкие показатели «красной крови», чем у детей с без отклонений в физическом развитии.

5. При анализе количества тромбоцитов у детей, включенных в исследование, определена прямая корреляционная связь с массой тела при рождении на протяжении всего периода наблюдения, при этом средние показатели не выходили за пределы референтных значений (при визите 0 - $r=0,453$, $p<0,001$, при визите 1 - $r=0,175$, $p=0,027$, при визите 3 - $r=0,257$, $p=0,032$).

Глава 5. Оценка биологических и социальных факторов, ассоциированных с состоянием здоровья недоношенных детей в раннем детском возрасте

Ключевой задачей настоящего исследования стояло определение прогностически значимых предикторов состояния здоровья недоношенных новорожденных в раннем детском возрасте в зависимости от массы тела при рождении. В ходе исследования проведен анализ биологических (перинатальных) и социальных факторов (согласно данным родительского анамнеза), по результатам проведенных заочных (Визит -2 и -1) и очного (Визит 0) визитов, ассоциированных с «благоприятным прогнозом здоровья» (Глава 2. Методология и методы исследования. 2.1.5 Терминология) и развитием патологических отклонений по отдельным системам организма, выявленным на последующих очных визитах (Визит 2, 3, 4).

5.1 Социальные и биологические факторы прогноза состояния здоровья недоношенных детей в раннем детском возрасте

В ходе катамнестического наблюдения на Визитах 2, 3 и 4 дети всех групп, включенных в исследование, были поделены на две подгруппы: с «благоприятным и неблагоприятным прогнозом здоровья» (Глава 2. Методология и методы исследования. 2.1.5 Терминология) – Таблица 26.

Таблица 26- Распределение детей в зависимости от 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)

Был проведен анализ факторов родительского анамнеза (супружеский статус, возраст, образование, ежемесячный доход, трудовая занятость, ИМТ, отсутствие вредных привычек, наличие сибсов) и их влияние на состояние здоровья недоношенных новорожденных, изучаемой когорты, в зависимости от массы тела при рождении. Установлен ряд социальных предикторов (наличие сибсов, наличие высшего образования у матери), ассоциированных с «благоприятным прогнозом здоровья» (Рисунок 13).

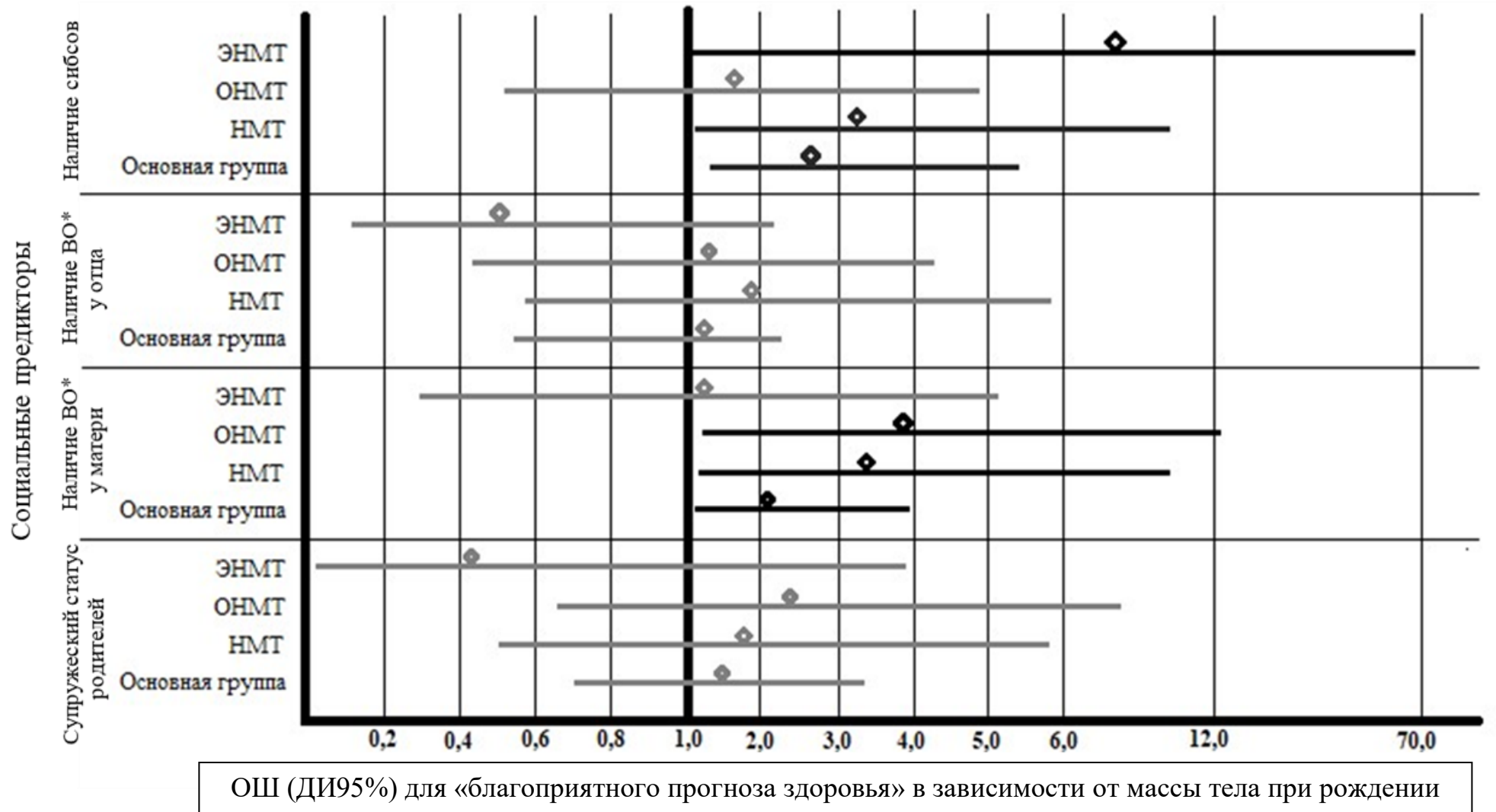


Рисунок 13 - Социальные предикторы «благоприятного прогноза здоровья»** недоношенных детей в раннем детском возрасте в зависимости от массы тела при рождении

Примечание: * - высшее образование; ** - согласно Глава 2. Методология и методы исследования. 2.1.5 Терминология.

В ходе исследования установлено, что наличие сибсов в семье (от одного до пяти) увеличивало 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 13. 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], $p=0,007$) – Таблица 27.

Другим фактором родительского анамнеза, ассоциированным с состоянием здоровья недоношенных детей, включенных в исследование, является наличие высшего образования у матери, присутствие данного социального фактора увеличивало 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 13.

В ходе проведения анализа других социально-значимых данных методом логистической регрессии установлено, что уменьшение потребления количества сигарет в день у отца во время беременности матери также ассоциировано с «благоприятным прогнозом здоровья» недоношенных младенцев в группах детей с НМТ (ОШ=0,1 [95%ДИ 0,0–0,6], $p=0,012$) и ЭНМТ (ОШ=0,001 [95%ДИ 0,0–0,9], $p=0,009$) при рождении (Таблица 27).

Таблица 27 - Социальные предикторы «благоприятного прогноза здоровья» у недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении

Группа наблюдений (n)	«Благоприятный прогноз здоровья»* n (%)	Социальные	Однофакторный анализ					Многофакторный анализ				
			Const. B0	Estimate	ОШ	ДИ 95%	p-value	Const. B0	Estimate	ОШ	ДИ 95%	p-value
Основная группа (199)	141 (70,9)	Возраст отца	-0,5	0,1	6,7	0,8 – 54,5	0,066	-0,1	-0,04	4,3	0,4 – 41,3	0,112
		Стаж курения отца	1,1	0,01	1,7	0,4 – 6,9	0,459		0,04	4,0	0,4 – 37,3	
		Количество сигарет в день у отца	1,3	-0,02	0,4	0,1 – 2,7	0,352		-0,04	0,1	0,0 – 1,8	
		Возраст матери	-0,2	0,04	3,2	0,6 – 16,9	0,164	-0,9	0,04	2,8	0,5 – 17,9	0,031
		Количество родов	0,2	0,7	14,2	1,7 – 118,8	0,007		0,6	13,1	1,4 – 122,4	
		Стаж курения матери	1,2	0,01	1,1	0,2 – 0,9	0,855		-0,1	0,2	0,0 – 2,0	
		Количество сигарет в день	1,2	0,04	2,0	0,4 – 9,8	0,347		0,1	6,5	0,5 – 88,3	

Продолжение Таблицы 27

Группа наблюдения (n)	«Благоприятный прогноз здоровья»* n (%)	Социальные предикторы	Однофакторный анализ					Многофакторный анализ				
			Const. B0	Estimate	ОШ	ДИ 95%	p-value	Const. B0	Estimate	ОШ	ДИ 95%	p-value
НМТ (70)	51 (72,9)	Возраст отца	0,1	0,02	2,5	0,1 – 48,9	0,532	1,3	0,01	1,2	0,1 – 30,7	0,026
		Стаж курения отца	1,1	-0,01	0,6	0,1- 5,1	0,661		0,1	17,5	0,4- 706,9	
		Количество сигарет в день у отца	1,7	-0,1	0,1	0,0 – 0,6	0,012		-0,1	0,01	0,0 – 0,3	
		Возраст матери	-0,9	0,1	4,9	0,3 – 78,6	0,242	-1,2	0,1	3,9	0,2 – 104,5	0,247
		Количество родов	-0,04	0,6	6,6	0,7 – 63,5	0,073		0,5	4,3	0,3 – 54,4	
		Стаж курения матери	0,7	-0,1	0,3	0,0 – 2,1	0,222		-0,1	0,1	0,0 – 3,4	
		Количество сигарет в день	0,1	0,04	2,2	0,1 – 52,7	0,598		0,1	3,9	0,1 – 130,4	
ОНМТ (66)	45 (68,2)	Возраст отца	-1,1	0,1	5,6	0,2 – 135,1	0,262	-0,5	0,1	4,8	0,1 – 227,4	0,292
		Стаж курения отца	1,0	-0,02	0,6	0,1 – 4,3	-0,580		0,02	1,9	0,0 – 85,9	
		Количество сигарет в день у отца	1,3	-0,1	0,2	0,0– 1,8	0,119		-0,1	0,1	0,0 – 5,3	

Продолжение Таблицы 27

Группа наблюдения (n)	«Благоприятный прогноз здоровья»* , n (%)	Социальные предикторы	Однофакторный анализ					Многофакторный анализ				
			Const. B0	Estimate	ОШ	ДИ 95%	p-value	Const. B0	Estimate	ОШ	ДИ 95%	p-value
ОНМТ (66)	45 (68,2)	Возраст матери	-0,4	0,04	2,9	0,2 – 50,9	0,435	-3,1	0,1	12,5	0,4 – 389,3	- 0,108
		Количество родов	-0,1	0,6	3,4	0,5 – 24,2	0,198		0,6	3,1	0,3 – 28,9	
		Стаж курения матери	0,9	0,0	1,0	0,1 – 15,5	0,981		-0,2	0,01	0,0 – 5,9	
		Количество сигарет в день	0,8	0,1	13,8	0,1 – 2795,9	0,224		4,2E-01	5,2E+03	8,5E-03 – 3,2E+09	
ЭНМТ (63)	45 (71,4)	Возраст отца	-2,4	0,1	56,8	0,6 – 5247,6	0,043	-1,6	0,1	10,9	0,1 – 1194,7	0,011
		Стаж курения отца	0,2	0,1	24,0	1,7 – 344,2	0,007		0,2	442,1	0,03 - 6929701	
		Количество сигарет в день у отца	-1,0	-0,1	0,001	0,0 – 0,9	0,009		0,01	2,1	0,0 – 10490,8	

Продолжение Таблицы 27

Группа наблюдения (n)	«Благоприятный прогноз здоровья»* n (%)	Социальные предикторы	Однофакторный анализ					Многофакторный анализ				
			Const. B0	Estimate	ОШ	ДИ 95%	p-value	Const. B0	Estimate	ОШ	ДИ 95%	p-value
ЭНМТ (63)	45 (71,4)	Возраст матери	0,2	0,1	3,6	0,2 – 83,1	0,409	-1,2	0,1	3,9	0,3 – 56,5	0,148
		Количество родов	-0,1	1,4	323,3	0,13 – 82731 8,8	0,041		0,5	6,7	0,2 – 183,3	
		Стаж курения матери	1,0	-0,03	0,6	0,1 – 3,0	0,494		-0,2	0,04	0,1 – 2,1	
		Количество сигарет в день	1,1	-0,1	0,2	0,0 – 1,6	0,124		-0,1	0,1	0,0 – 1,2	

Примечание: * - согласно Глава 2. Методология и методы исследования. 2.1.5 Терминология.

В ходе исследования также установлено, что недоношенные дети с массой тела при рождении менее 1,5 кг, отнесенные к IV и V группам здоровья в раннем детском возрасте, длительное время находились на ИВЛ в неонатальном периоде, а также имели более низкие показатели по шкале Апгар на первой минуте жизни (Таблица 28). Выявлено, что дети с ЭНМТ при рождении, перенесшие тяжелую асфиксию, статистически значимо чаще имели «неблагоприятный прогноз здоровья» в раннем детском возрасте (ОШ=4,7 [95%ДИ 1,0–21,4], $p=0,038$).

Таблица 28 – Особенности перинатального периода в зависимости от группы здоровья недоношенных детей в возрасте трех лет

Показатель	ОНМТ			ЭНМТ		
	I-III группы здоровья (n=30)	IV группа здоровья (n=5)	p*	I-III группы здоровья (n=33)	IV-V группы здоровья (n=11)	p*
Масса тела при рождении, кг Me (Q1-Q3)	1,300 (1,190-1,400)	1,200 (1,140-1,430)	0,892	0,790 (0,650-0,950)	0,770 (0,710-0,850)	0,163
Срок гестации, недели Me (Q1-Q3)	30 (29-31)	30 (29-31)	0,967	26 (25-27)	25 (24-28)	0,187
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, баллы Me (Q1-Q3)	7 (6-7)	5 (5-7)	0,035	6 (5-7)	6 (4-7)	0,529
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте, баллы Me (Q1-Q3)	8 (7-8)	8 (8-8)	0,410	7 (7-8)	7 (6-8)	0,725
Продолжительность ИВЛ, дни Me (Q1-Q3)	1 (1-1)	25 (16-35)	0,022	23 (8-38)	24 (5-39)	0,039
Продолжительность госпитализации, дни Me (Q1-Q3)	45 (31-54)	62 (52-74)	0,041	91 (72-100)	85 (72-103)	0,793

Примечание: * - критерий Манна-Уитни.

5.2 Биологические факторы, ассоциированные с развитием патологических отклонений у недоношенных детей в раннем детском возрасте

В ходе исследования проведен анализ ряда основных (масса тела при рождении, окружность головы, срок гестации, наличие ВЖК, перенесенная асфиксия) и дополнительных биологических факторов (малый размер сроку гестации, судороги в неонатальном периоде, наличие дилатации боковых желудочков без развития гидроцефалии и гипертензионного синдрома, ИВЛ, тяжелая анемия в неонатальном периоде) и установлен ряд предикторов, ассоциированных с увеличением вероятности развития патологических отклонений по отдельным системам организма и отдельным нозологиям в зависимости от массы тела при рождении в раннем детском возрасте (Таблица 29).

Дополнительным значимым биологическим фактором, ассоциированным с развитием патологических отклонений по нескольким системам организма у недоношенных детей, являлось развитие тяжелой анемии в раннем неонатальном периоде. Наличие анемии, потребовавшей гемотрансфузии в первые дни жизни, увеличивало вероятность развития патологии нервной системы (ОШ=6,2 [95%ДИ 1,4–25,5], $p=0,008$) и органов зрения (ОШ=5,5 [95%ДИ 1,1–28,9], $p=0,029$) у недоношенных детей с НМТ при рождении в шесть раз в возрасте одного года, а также увеличивало вероятность коморбидности (совокупность 4 и более патологических отклонений по разным системам организма) в возрасте одного года у детей с ОНМТ при рождении в четыре раза (ОШ=4,3 [95%ДИ 1,3–13,9], $p=0,012$) и в возрасте двух лет в пять раз увеличивало вероятность наличия неврологического диагноза (ОШ=4,7 [95%ДИ 1,1–22,7], $p=0,043$) – Таблица 29.

Установлена значимость малого размера сроку гестации для недоношенных новорожденных, особенно с НМТ при рождении, как дополнительного биологического предиктора развития патологических отклонений и хронических заболеваний в раннем детском возрасте. Младенцы с НМТ при рождении, которые по данным шкалы физического развития INTERGROWHT-21st были

малыми сроку гестации, статистически значимо чаще в возрасте одного года имели недостаточность питания разной степени тяжести (ОШ=5,1 [95%ДИ 1,0-25,8], $p=0,033$) и ЗПМР (ОШ=16,0 [95%ДИ 1,6-155,0], $p=0,003$), при этом наличие данного отклонения при рождении увеличивало вероятность неврологического диагноза в девять раз в возрасте трех лет (ОШ=8,7 [95%ДИ 1,3-58,9], $p=0,014$). Дети с ОНМТ, рожденные малыми сроку гестации, статистически значимо чаще в возрасте двух лет имели офтальмологическую патологию (ОШ=6,6 [95%ДИ 1,2-36,9], $p=0,017$) – Таблица 29.

При анализе данных результатов НСГ у недоношенных детей установлено, что дополнительным биологическим предиктором развития патологии нервной системы в раннем детском возрасте являлась дилатация боковых желудочков в период грудного возраста (без развития гидроцефалии и гипертензионного синдрома). Наличие данного эхографического отклонения у детей с НМТ при рождении ассоциировано с увеличением вероятности постановки неврологического диагноза в возрасте одного года (ОШ=5,0 [95%ДИ 1,2–20,5], $p=0,017$) и двух лет (ОШ=5,4 [95%ДИ 1,1–26,5], $p=0,028$). Также в данной группе младенцев наличие дилатации боковых желудочков по результатам НСГ ассоциировано с наличием офтальмологической патологии в возрасте двух лет (ОШ=15,5 [95%ДИ 1,4-175], $p=0,007$). В группе детей с ЭНМТ при рождении, имеющих расширение ликворных пространств, чаще наблюдалось длительное течение гипотиреоза в раннем детском возрасте (ОШ=4,6 [95%ДИ 1,1–20,2], $p=0,034$) – Таблица 29.

Таблица 29 - Биологические факторы риска, ассоциированные с развитием патологических отклонений по отдельным системам организма у недоношенных детей в раннем детском возрасте

Группа (n)	Патология	n	%	Биологические факторы риска								
				ВЖК			Малый сроку гестации			Тяжелая анемия V0		
				ОШ	95%ДИ	p*	ОШ	95%ДИ	p*	ОШ	95%ДИ	p*
1 год												
НМТ (70)	4 патологии и более	7	10,0	2,4	0,4-14,3	0,325	5,1	1,0-25,8	0,033	-	-	-
	Недостаточность питания	7	10,0	-	-	-	5,1	1,0-25,8	0,033	-	-	-
	Неврологическая патология	15	21,4	0,3	0,0-2,7	0,277	1,8	0,5-6,3	0,357	6,2	1,4-25,5	0,008
	ЗПМР	5	7,1	1,4	0,1-13,6	0,785	16,0	1,6-155	0,003	1,8	0,2-17,7	0,632
	Гипотиреоз	15	21,4	4,1	1,0-16,0	0,034	0,7	0,2-2,9	0,662	-	-	-
	Офтальмологическая патология	9	12,9	1,7	0,3-9,3	0,566	1,7	0,4-7,6	0,498	5,5	1,1-28,9	0,029
	Анемия	26	37,1	11,1	2,2-56,9	< 0,001	2,4	0,8-7,3	0,121	0,2	0,0-1,5	0,078
ОНМТ (66)	4 патологии и более	18	27,3	0,9	0,2-3,6	0,845	1,4	0,3-6,3	0,660	4,3	1,3-13,9	0,012
	Офтальмологическая патология	7	10,6	-	-	-	6,6	1,2-36,9	0,017	1,9	0,4-9,8	0,401
ЭНМТ (63)	Офтальмологическая патология	31	49,2	6,1	2,1-17,7	0,049	0,4	0,1-1,3	0,111	1,6	0,4-6,2	0,526
	Патология легких (БЛД)	33	52,4	3,3	1,1-10,3	0,032	0,7	0,2-2,1	0,465	5,6	1,1-29,2	0,025

Продолжение Таблицы 29

Группа (n)	Патология	n	%	Биологические факторы риска								
				ВЖК			Малый сроку гестации			Тяжелая анемия V0		
				ОШ	95%ДИ	p*	ОШ	95%ДИ	p*	ОШ	95%ДИ	p*
2 года												
НМТ (41)	Гипотиреоз	7	17,1	10,3	1,7-64,0	0,020	0,9	0,1-9,8	0,977	-	-	-
ОНМТ (36)	4 патологии и более	4	11,1	15	1,3-169	0,009	3,2	0,3-41,5	0,349	2,9	0,4-23,9	0,313
	Неврологическая патология	12	33,3	2,2	0,3-17,9	0,453	7,7	0,7-83,7	0,061	4,7	1,1-22,7	0,043
ЭНМТ (44)	4 патологии и более	17	38,6	6,5	1,6-26,9	0,007	2,3	0,5-10,2	0,269	-	-	-
3 года												
НМТ (38)	Неврологическая патология	10	26,3	1,5	0,2-9,8	0,671	8,7	1,3-58,9	0,014	2,5	0,4-13,8	0,295
	Нарушения речевого развития	6	15,8	1,1	0,1-11,3	0,949	1,1	0,1-11,3	0,949	6,8	1,0-45,8	0,034

Продолжение Таблицы 29

Группа (n)	Патология	n	%	Биологические факторы риска								
				ИВЛ V0			Судорожный синдром V0			Дилатация боковых желудочков один год		
				ОШ	95%ДИ	p*	ОШ	95%ДИ	p*	ОШ	95%ДИ	p*
1 год												
НМТ (70)	Неврологическая патология	15	21,4	1,8	0,5-6,4	0,349	1,3	0,2-7,2	0,785	5,0	1,2-20,5	0,017
ЭНМТ (63)	4 патологии и более	38	60,3	2,5	0,9-7,3	0,090	4,0	1,0-16,2	0,042	1,7	0,6-4,9	0,312
	Патология легких (БЛД)	33	52,4	16,7	4,1-67,8	< 0,001	24,5	2,9-204	< 0,001	0,9	0,4-2,7	0,961
2 года												
НМТ (41)	Неврологическая патология	11	26,8	1,0	0,2-4,9	0,983	4,7	0,7-34,2	0,104	5,4	1,1-26,5	0,028
	Нарушения речевого развития	6	14,6	1,4	0,2-9,4	0,704	13,0	1,5-111	0,007	2,0	0,3-13,2	0,466
	Офтальмологическая патология	4	9,8	0,9	0,1-9,7	0,923	-	-	-	15,5	1,4-175	0,007
ЭНМТ (44)	4 патологии и более	17	38,6	6,4	1,2-33,9	0,019	1,9	0,5-7,5	0,354	0,9	0,3-3,2	0,944
	Гипотиреоз	31	70,5	1,5	0,4-5,7	0,587	1,6	0,4-7,2	0,553	4,6	1,1-20,2	0,034
	Офтальмологическая патология	14	31,8	9,2	1,1-79,9	0,022	2,3	0,5-9,4	0,262	2,7	0,7-10,1	0,133

Примечание: * - критерий χ^2 Пирсона.

5.3 Социальные и биологические факторы родительского анамнеза, ассоциированные с развитием патологических отклонений у недоношенных детей в раннем детском возрасте

В ходе исследования проведен анализ социальных и биологических предикторов родительского анамнеза (возраст, антропометрические данные, образование и социальное положение родителей, наличие вредных привычек и хронических заболеваний, доход родителей), ассоциированных с увеличением вероятности развития заболеваний и патологических отклонений по отдельным системам организма у недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении в раннем детском возрасте (Таблица 30).

По результатам анализа данных наиболее значимым фактором родительского анамнеза, как предиктора развития патологических отклонений, в том числе в нервной системе у недоношенных младенцев, изучаемой когорты, является такой антропометрический показатель, как индекс массы тела матери более 25 кг/м^2 . Дети с ЭНМТ при рождении, матери которых имели $\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$ на момент начала беременности, в возрасте одного года статистически значимо чаще имели коморбидность четырех и более патологических отклонений по разным системам организма ($\text{ОШ} = 3,8$ [95%ДИ 1,1–13,3], $p = 0,047$), в том числе ЗПМР ($\text{ОШ} = 3,7$ [95%ДИ 1,0–13,1], $p = 0,037$), патологию органа зрения ($\text{ОШ} = 6,6$ [95%ДИ 1,8–23,2], $p = 0,002$) и персистирование БЛД ($\text{ОШ} = 5,4$ [95%ДИ 1,5–19,0], $p = 0,013$). Также наличие избыточной массы тела и/или ожирения у матери ассоциировано с большей вероятностью развития гипотиреоза у детей с НМТ при рождении ($\text{ОШ} = 9,7$ [95%ДИ 1,1–89,9], $p = 0,022$) и наличием неврологического диагноза ($\text{ОШ} = 4,6$ [95%ДИ 1,0–21,1], $p = 0,040$) в возрасте двух лет (Таблица 30).

В ходе исследования установлено, что значимым социальным предиктором развития патологических отклонений у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, изучаемой выборки, являлось отсутствие высшего образования у матери. У детей с ОНМТ, рожденных от таких матерей, по данным исследования увеличивалась вероятность наличия неврологического диагноза в возрасте двух

лет в шесть раз (ОШ=6,1 [95%ДИ 1,2–30,1]), $p=0,021$). У младенцев, рожденных с ЭНМТ, матери которых не получили высшего образования, статистически значимо чаще имелись совокупность четырех и более патологических отклонений (ОШ=4,2 [95%ДИ 1,2-15,4], $p=0,026$) и офтальмологическое заболевание (ОШ=6,4 [95%ДИ 1,2-34,2], $p=0,019$) в трехлетнем возрасте (Таблица 30).

В результате анализа данных выявлено, что наличие такой вредной привычки у матери, как табакокурение, является фактором, ассоциированным с патологическими отклонениями и заболеваниями у детей с ЭНМТ при рождении. Наличие данной вредной привычки в анамнезе матери в пять раз увеличивало вероятность персистенции БЛД (ОШ=4,7 [95%ДИ 1,5-15,3], $p=0,007$), в четыре раза - 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 (Таблица 30).

При изучении анамнестических данных родителей, установлено, что возраст более 35 лет ассоциирован с развитием патологических отклонений у детей основной группы, включенных в исследование. Данный предиктор 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 матери более 35 лет - ОШ=10,8 [95%ДИ 1,5-75,7], $p=0,007$, если отцу более 35 лет – ОШ=15,0 [95%ДИ 1,5-151], $p=0,007$). Также возраст отца более 35 лет ассоциирован с большей вероятностью наличия неврологического диагноза (ОШ=6,4 [95%ДИ 1,3-30,6], $p=0,015$) в возрасте двух лет у детей с ОНМТ при рождении (Таблица 30).

Таблица 30 – Социальные и биологические факторы родительского анамнеза, ассоциированные с развитием патологических отклонений по отдельным системам организма у недоношенных детей в раннем детском возрасте

Группа (n)	Патология	n	%	Социальные факторы риска								
				ИМТ матери более 25 кг/м ²			Отсутствие ВО* у матери			Курение матери		
				ОШ	95%ДИ	p**	ОШ	95%ДИ	p**	ОШ	95%ДИ	p**
1 год												
ЭНМТ (63)	4 патологии и более	38	60,3	3,8	1,1-13,3	0,047	2,7	0,9-7,7	0,057	2,1	0,7-6,4	0,202
	ЗПМР	13	20,6	3,7	1,0-13,1	0,037	1,7	0,5-6,0	0,384	1,3	0,4-4,7	0,659
	Офтальмологическая патология	31	49,2	6,6	1,8-23,2	0,002	1,1	0,4-2,9	0,898	4,1	1,3-12,6	0,013
	Патология легких (БЛД)	33	52,4	5,4	1,5-19,0	0,013	5,4	1,8-15,8	0,002	4,7	1,5-15,3	0,007
	Анемия V1	21	33,3	1,7	0,6-5,3	0,332	1,9	0,7-5,7	0,212	3,5	1,2-10,7	0,023
2 года												
НМТ (41)	Неврологическая патология	11	26,8	4,6	1,0-21,1	0,040	0,2	0,0-1,5	0,076	1,4	0,4-5,8	0,609
	Гипотиреоз	7	17,1	9,7	1,1-89,9	0,022	2,0	0,4-10,7	0,414	2,4	0,5-12,8	0,281
ОНМТ (36)	Неврологическая патология	12	33,3	2,7	0,6-12,3	0,188	6,1	1,2-30,1	0,021	3,7	0,5-25,8	0,173
3 года												
ЭНМТ (44)	4 патологии и более	11	25,0	1,9	0,5-7,8	0,359	4,2	1,2-15,4	0,026	1,8	0,4-7,7	0,434
	Офтальмологическая патология	12	27,3	1,6	0,4-6,2	0,516	6,4	1,2-34,2	0,019	2,6	0,6-10,6	0,189

Продолжение Таблицы 30

Группа (n)	Патология	n	%	Социальные факторы риска								
				Возраст матери более 35			Возраст отца более 35			Курение отца		
				ОШ	95%ДИ	p**	ОШ	95%ДИ	p**	ОШ	95%ДИ	p**
1 год												
НМТ (70)	Недостаточность питания	7	10,0	3,2	0,6-16,2	0,145	15,4	1,7-138	0,002	1,0	0,2-4,8	0,688
ЭНМТ (63)	Офтальмологическа я патология	31	49,2	2,5	0,6-9,6	0,158	3,6	1,2-11,4	0,023	1,4	0,5-3,9	0,503
2 года												
НМТ (41)	Гипотиреоз	7	17,1	18,8	2,7-130	<0,00 1	17,1	1,7-172	0,004	1,2	0,2-6,1	0,839
ОНМТ (36)	Неврологическая патология	12	33,3	3,2	0,6-17,5	0,175	6,4	1,3-30,6	0,015	1,7	0,4-6,7	0,479
3 года												
НМТ (38)	Гипотиреоз	6	15,8	10,8	1,5-75,7	0,007	15,0	1,5-151	0,007	1,8	0,3-11,0	0,540

Примечание: * - высшее образование; ** - критерий χ^2 Пирсона.

5.4 Социальные и биологические факторы, ассоциированные с отсроченной и/или отсутствующей вакцинопрофилактикой у недоношенных детей в раннем детском возрасте

В ходе исследования проанализирован ряд факторов родительского анамнеза (возраст, антропометрические данные, образование и социальное положение родителей, наличие вредных привычек и хронических заболеваний, доход родителей) и течения перинатального периода (продолжительность госпитализации, необходимость проведения и продолжительность ИВЛ, развитие БЛД, ВЖК, НЭЖ и других тяжелых заболеваний), их значимость, как предикторов ассоциированных с нарушением сроков вакцинации или отсутствием профилактического введения прививок против отдельных инфекций у недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении в раннем детском возрасте.

В результате анализа данных установлено, что возраст отца менее 40 лет на момент рождения ребенка увеличивало вероятность нарушения сроков и объемов вакцинопрофилактики согласно Национальному календарю профилактических прививок в шесть раз (ОШ=5,5 [95%ДИ 1,0-28,9], $p=0,029$) среди детей основной группы, изучаемой когорты, при этом возраст отца и матери менее 35 лет ассоциирован с отсутствием вакцинации среди 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], $p=0,002$). Значимым социальным фактором, ассоциированным с отсутствием вакцинации у недоношенных детей, по данным настоящего исследования, является отсутствие трудовой занятости родителей, например, вероятность отказа от прививки БЦЖ (БЦЖ-М) увеличивалась 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.

В ходе исследования установлено, что значимыми факторами перинатального периода в качестве предикторов отсроченной вакцинации являлись: продолжительность госпитализации более 50 койко-дней (ОШ=2,6

[95%ДИ 1,1-6,2], $p=0,024$) и необходимость ИВЛ (ОШ=2,4 [95%ДИ 1,1-5,8], $p=0,043$) увеличивали вероятность отложенной вакцинации. Предикторами отсроченной иммунизации в группе недоношенных новорожденных также являлись тяжелая степень РДСН в неонатальном периоде (ОШ=6,0 [95%ДИ 1,3-28,6], $p=0,013$) и перенесенный сепсис (ОШ=13,8 [95%ДИ 1,8-107,6], $p=0,002$).

Выводы

1. В ходе исследования впервые установлены социальные предикторы «благоприятного прогноза здоровья» у недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении: наличие высшего образования у матери, наличие sibсов (с увеличением количества детей в семье, увеличивалась вероятность «благоприятного прогноза здоровья» для недоношенного ребенка (ОШ=14,2 [1,7 – 118,8], $p=0,007$)).
2. Установлено, что продолжительная ИВЛ и наличие тяжелой асфиксии в неонатальном периоде, ассоциировано с отнесением ребенка с массой тела при рождении менее 1,5 кг к IV и V группам здоровья в раннем детском возрасте.
3. 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 малый размер сроку гестации (увеличивает вероятность недостаточности питания разной степени тяжести (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 у детей с НМТ при рождении), дилатация боковых желудочков (ассоциировано с длительным течением гипотиреоза в пять раз (ОШ=4,6 [95%ДИ 1,1–20,2, $p=0,034$) у детей с ЭНМТ при рождении), тяжелая анемия в неонатальном периоде (увеличивает вероятность совокупности 4 и более патологических отклонений по разным системам организма в четыре раза (ОШ=4,3 [95%ДИ 1,3-13,9], $p=0,012$) в возрасте одного года у детей с ОНМТ при рождении).

4. Выявлены факторы родительского анамнеза (возраст родителей более 35 лет, ИМТ матери более 25кг/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 25кг/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.
5. Установлен ряд социальных факторов родительского анамнеза (возраст отца менее 40 лет, отсутствие трудовой занятости родителей), ассоциированных с нарушением сроков вакцинопрофилактики недоношенных детей. Например, у недоношенных детей, отцы которых были моложе 40 лет, вероятность нарушения сроков и объемов вакцинопрофилактики в шесть раз выше (ОШ=5,5 [95%ДИ 1,0–28,9], $p=0,029$).

Глава 6. Обсуждение полученных результатов

Первые 1000 дней жизни ребенка являются основополагающими в закладке фундамента для будущего здоровья человека, что позволяет расценивать данный период как ключевой при внедрении технологий здоровьесбережения [19, 156, 157]. Учитывая «уязвимость» состояния здоровья недоношенных младенцев, высокую частоту развития хронических заболеваний и инвалидности в данной когорте детей возникает необходимость усовершенствования не только оказания высокотехнологичной медицинской помощи в раннем неонатальном периоде, но и системы выхаживания и индивидуального плана диспансерного наблюдения, профилактических мероприятий среди когорты недоношенных новорожденных [129, 130, 132].

Результаты реализованных зарубежных и отечественных когортных исследований недоношенных новорожденных направлены в основном на определение особенностей развития, заболеваемости, а также факторов риска инвалидизации и летального исхода, но не предоставляют данные о предикторах клинического прогноза недоношенных детей на протяжении всего периода раннего детского возраста (имеющиеся исследования сфокусированы на биологических факторах риска неблагоприятного неврологического прогноза в возрасте до одного года) [16, 129, 136].

Впервые спланировано и проведено крупное когортное исследование роли прогностически значимых социальных и биологических предикторов состояния здоровья недоношенных новорожденных согласно международным стандартам эпидемиологического исследования: выборка случайная, репрезентативная (предельная ошибка выборки составляет 5,02%), очные визиты и комплексная оценка состояния здоровья проведены согласно стандартам, прописанным в протоколе исследования, одним специалистом на протяжении всего периода наблюдения, что уменьшает вероятность систематической ошибки. По численности выборки данная работа входит в пятерку крупнейших когортных исследований недоношенных новорожденных в Российской Федерации

(составляет 302 ребенка, из них 49% детей с массой тела при рождении менее 1,5 кг). Настоящее исследование является наиболее продолжительным по длительности проспективного наблюдения недоношенных детей (три года) с оценкой факторов риска, ассоциированных с состоянием здоровья, данной когорты новорожденных. В рамках работы проведено 826 очных визита с комплексной оценкой состояния здоровья детей (проведено 101 электрокардиографическое, 976 ультразвуковых, 576 гематологических исследований).

На первом этапе настоящей диссертационной работы проведен анализ особенностей развития сердца и головного мозга у недоношенных детей в раннем детском возрасте в зависимости от массы тела при рождении.

В ходе работы установлен ряд эхо-структурных особенностей развития сердечно-сосудистой системы: отмечены малые размеры основных параметров сердца относительно скорректированного возраста у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, при этом ФВ левого желудочка в раннем детском возрасте имеет нормальные значения вне зависимости от массы тела при рождении. В ходе ряда зарубежных исследований установлены более низкие параметры основных структур сердца по данным ЭхоКГ среди недоношенных новорожденных в детском и подростковом возрасте, например, Chang H. Y. et al. (2022, n=116) в ходе проведения ЭхоКГ в возрасте 5-6 лет недоношенным детям с ОНМТ при рождении имели более низкие параметры размеров ЛЖ и ЛП, чем в группе сравнения [23, 43, 44, 45]. Таким образом, результаты анализа основных эхокардиографических параметров, полученных нами на отечественной выборке, не противоречат данным зарубежных исследований.

В ходе работы установлено, что вне зависимости от массы тела при рождении недоношенные дети имеют параметры функционирования сердца по данным ЭКГ не выходящие за пределы референтных значений на протяжении всего периода раннего детского возраста, ранее авторы корреспондировали о неоднозначных результатах электрокардиографического исследования у недоношенных детей: Salaets T. et al. (2022, n=180) не установили различий в QTc

между детьми с ЭНМТ при рождении и контрольной группой в возрасте 8-14 лет, а Kojima A. et al. (2018, n=209) отметили, что продолжительность QT в первом отведении отрицательно коррелирует с гестационным возрастом, Hadas I. M. et al. (2021, n=40) в своей работе обнаружили более высокую частоту вариабельности частоты сердечных сокращений у недоношенных детей [29, 30, 158]. Малые размеры сердечных структур относительно фактической массы тела и скорректированного возраста в совокупности с нормальными показателями функционирования ССС могут свидетельствовать о необходимости пересмотра референтных значений эхокардиографических параметров для когорты недоношенных новорожденных.

Большинство исследований эхо-структурных особенностей головного мозга у недоношенных младенцев сфокусированы на оценке ультразвуковой картины и её параметров в неонатальном периоде и отслеживают в первую очередь постнатальное развитие и созревание структур головного мозга в условиях внеутробной среды [52, 53, 54]. В ходе исследования проведено изучение результатов НСГ на протяжении всего периода грудного возраста и установлено, что недоношенные дети в возрасте одного года чаще имеют дилатацию боковых желудочков без развития гидроцефалии и гипертензионного синдрома, чем дети группы сравнения (n=47, 20,8% и n=2, 3,2%, $p<0,001$), хотя в неонатальном периоде по данному параметру группы были сопоставимы, при этом выявлено, что 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 других групп. В ряде отечественных исследований установлено расширение ликворных пространств в когорте глубоко и крайне недоношенных младенцев [53, 159]. По данным Мироновой А.К. (2021, n=489) в возрасте полутора лет у 11–22% детей со сроком гестации менее 32 недель выявлена умеренная дилатация боковых желудочков (выше нормы на 4–6 мм) [159]. Нет единого мнения о значимости данного ультразвукового отклонения, ряд авторов, отмечающих дилатацию боковых желудочков в грудном возрасте, рассматривают ее, как признак незрелости

головного мозга и вариант нормы у недоношенных детей. Однако, не все дети с ЭНМТ при рождении имеют расширение ликворных пространств в возрасте одного года, и по данным настоящего исследования дилатация боковых желудочков ассоциирована с рядом заболеваний в раннем детском возрасте. В крупном зарубежном когортном исследовании (2018, n=4193) авторы установили, что у недоношенных детей со сроком гестации менее 27 недель с негеморрагической вентрикуломегалией была более высокая вероятность нарушения нейроразвития и неблагоприятный «когнитивный исход» в скорректированном возрасте от 18 до 22 месяцев по сравнению с новорожденными с нормальными результатами НСГ [160]. Данные особенности свидетельствуют о необходимости более частого проведения НСГ у недоношенных детей в грудном возрасте вне зависимости от результатов ультразвукового исследования головного мозга (даже при отсутствии отклонений) в период новорожденности. Также стоит рассматривать дилатацию боковых желудочков, как фактор риска развития неврологических заболеваний.

В ходе настоящей диссертационной работы впервые проведен анализ основных гематологических показателей у недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении в трехлетнем динамическом наблюдении. При анализе уровня гемоглобина, количества эритроцитов и тромбоцитов в неонатальном периоде установлены более низкие значения данных показателей у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, выявлена прямая корреляционная связь между массой тела при рождении и количеством эритроцитов, уровнем гемоглобина и количеством тромбоцитов ($r=0,137$, $p=0,029$, $r=0,428$, $p<0,001$, $r=0,453$, $p<0,001$, соответственно). Полученные данные сопоставимы с результатами ранее проведенных исследований [161, 162, 163].

При дальнейшем наблюдении в возрасте до трёх лет впервые установлены более высокие показатели уровня гемоглобина и количества эритроцитов у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении в сравнении с Группой 2. Подобные результаты при анализе гематологических показателей в возрасте до одного года получены Л.В. Ледяйкиной и соавт. (2017; n = 90), авторы выявили,

что в возрасте шести месяцев у недоношенных детей наблюдалось повышение уровня гемоглобина и количества эритроцитов [60]. В ходе настоящего исследования установлено, что показатели «красной» крови на протяжении всего периода раннего детского возраста в когорте детей с ЭНМТ при рождении были выше, чем в группе сравнения, также выявлена обратная корреляционная связь между уровнем гемоглобина и массой тела при рождении. Также установлено, что дети с ЭНМТ, не имеющие отклонений в физическом развитии, в раннем детском возрасте имеют более высокие показатели «красной» крови, чем дети с низкорослостью и недостаточностью питания. Данная особенность не была ранее описана в мировой литературе, одной из вероятных причин повышения гемоглобина может быть проведение гемотрансфузий (почти в 100%) в когорте детей с ЭНМТ при рождении, принятая активная тактика профилактики железодефицита, как основной причины поздней анемии недоношенных, а также «догоняющий рост» и алиментарный фактор.

В ходе исследования установлено, что количество тромбоцитов на протяжении всего периода раннего детского возраста имеет прямую корреляционную связь с массой тела при рождении (в один год - $r=0,175$, $p=0,027$, в три года - $r=0,257$, $p=0,032$), при этом показатели у недоношенных детей не выходили за пределы референтных значений. В работе Н. Го и соавт. (2020; $n = 148$) описан ряд перинатальных факторов, ассоциированных, как с количеством, так и с морфофункциональными особенностями тромбоцитов в неонатальном периоде в когорте доношенных и поздних недоношенных детей (мужской пол, артериальная гипертензия у матери, малый размер сроку гестации), однако, насколько данные факторы влияют на тромбоцитарный росток в раннем детском возрасте не установлено [62]. Таким образом, впервые полученные результаты динамических изменений основных гематологических параметров на протяжении первых трех лет жизни у недоношенных детей свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований и поиске причин выявленных особенностей, а также в пересмотре референтных значений гематологических показателей в зависимости от массы тела при рождении.

В результате настоящего исследования установлено, что уже с периода новорожденности недоношенные дети отличаются по состоянию здоровья от доношенных младенцев: дети основной группы статистически значимо чаще имеют патологические отклонения, чем дети из группы сравнения (79,7% и 14,5%, соответственно, $p < 0,001$), при этом в 100% случаев дети с ЭНМТ при рождении имеют хотя бы одну патологию в неонатальном периоде. Полученные данные сопоставимы с результатами большинства отечественных и зарубежных исследований [13, 164, 165].

В ходе трехлетнего катаменестического наблюдения проведена комплексная оценка состояния здоровья недоношенных детей: впервые установлено, что с возрастом увеличивается доля недоношенных детей со II группой здоровья, что свидетельствует о вероятности «благоприятного прогноза здоровья» в данной когорте детей при адекватном выхаживании, реабилитации и диспансерном наблюдении. При этом установлено, что дети с ЭНМТ при рождении статистически значимо чаще имеют сочетание четырех и более патологических отклонений по разным системам организма, чем недоношенные дети других групп, что свидетельствует о наибольшей уязвимости крайне недоношенных младенцев к развитию функциональных нарушений и хронических заболеваний.

По результатам исследования установлено, что в возрасте трех лет среди детей с массой тела при рождении менее 1 кг зафиксированы 12 случаев (27,3%) инвалидизирующих заболеваний, что чаще, чем среди детей с НМТ ($n=2$, 5,3%, $p=0,019$) и ОНМТ при рождении ($n=1$, 2,9%, $p=0,010$). Наиболее частой причиной инвалидности являются неврологические заболевания (ДЦП, РАС, нейросенсорная тугоухость). Полученные результаты сопоставимы с данными отечественных и зарубежных исследований: Девялтовская М. Г. с соавт. (2019, $n=200$) диагностировали ДЦП в возрасте одного года у 23,0% детей с массой тела при рождении менее 1,5 кг [78]. По данным Сахаровой Е. С. с соавт. (2015, $n=2860$) уровень заболеваемости ДЦП в трехлетнем возрасте у недоношенных детей уменьшается: с 25% в 2007 году до 19% в 2013 ($p=0,002$), что свидетельствует об улучшении качества оказания медицинской помощи данной

когорте детей, однако, уровень инвалидности остается высоким, что говорит о необходимости дальнейшего усовершенствования реабилитации и подходов диспансерного наблюдения глубоко и крайне недоношенных младенцев.

В ходе настоящего диссертационного исследования проведена оценка структуры заболеваемости и распространенности патологических отклонений у недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении и возраста, установлено, что 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. Наиболее частой патологией со стороны нервной системы в возрасте одного года являются нарушения двигательной сферы и ЗПМР, в возрасте двух и трех лет – нарушения речевого развития. Ряд отечественных и зарубежных авторов также корреспондируют о высокой частоте неврологических отклонений в когорте недоношенных новорожденных. Черненко Ю.В. с соавт. (2018, n=157) установили, что 26,5% недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1,5 кг в возрасте одного года имеют патологию нервной системы, что сопоставимо с нашими данными (25,6%) [76]. При этом в возрасте двух лет среди детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении отклонения со стороны нервной системы по результатам нашей работы встречаются в 46,3% случаев, в возрасте трех лет – 37,9%. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости более длительного углубленного диспансерного наблюдения врачом-неврологом недоношенных младенцев с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

Allen L. et. al. (2020, n=416) в ходе ретроспективного исследования выявили, что достоверный диагноз РАС был зафиксирован у 10,3% недоношенных детей в возрасте до 14 лет, согласно, работе Сафиной А.И. с соавт. (2020, n=97) у 39,3% глубоко недоношенных новорожденных диагностирована задержка речевого развития, по результатам нашего исследования также выявлена высокая частота встречаемости психических расстройств у детей с ЭНМТ при рождении в возрасте трех лет (n=9, 15,9%) и нарушения речевого развития (n=14, 31,8%), что

свидетельствует о необходимости включения в план диспансерного наблюдения данной когорты детей психиатра и логопеда [75, 86].

Особенности структуры заболеваемости со стороны нервной системы являются наиболее изученной темой в мировой литературе. Однако, по распространенности патологических отклонений по другим системам организма в когорте детей с массой тела при рождении менее 1,5 кг в динамике катамнестического наблюдения, информации недостаточно. Так, нами получены новые данные о том, что масса тела при рождении менее 1 кг увеличивает вероятность наличия гипотиреоза на протяжении всего периода раннего детского возраста, в возрасте трех лет 52,3% (n=23) детей с ЭНМТ имеют данную патологию. По данным ряда отечественных работ установлено, что длительность отклонений со стороны функционирования щитовидной железы в когорте недоношенных детей в первую очередь связана с малыми запасами йода в организме, а также с повышенной экскрецией йода с мочой [166, 167]. Авторы корреспондируют о том, что малый гестационный возраст, низкие антропометрические показатели, а также низкая оценка по шкале Апгар ассоциированы с более частыми гормональными нарушениями [167]. Также в когорте детей с ЭНМТ при рождении наблюдается более длительное течение БЛД, что в первую очередь связано с продолжительностью ИВЛ, которая имеет обратную корреляцию с массой тела при рождении. При этом в ходе исследования нами не установлено статистически значимых различий по частоте встречаемости отклонений со стороны системы пищеварения и мочеполовой системы, развитию аллергических заболеваний.

Таким образом, недоношенные младенцы, особенно с ЭНМТ при рождении, нуждаются в углубленном диспансерном наблюдении на протяжении всего периода раннего детства не только неврологом, но и психиатром, пульмонологом, офтальмологом и эндокринологом.

Большинство зарубежных и отечественных исследований, направленных на изучение охвата вакцинацией недоношенных детей ограничены периодом наблюдения до одного года, в ходе настоящей диссертационной работы впервые

проведен анализ данных по охвату вакцинацией недоношенных новорожденных в возрасте до трех лет, установлен низкий уровень данного показателя: лишь 13,5% детей основной группы получили полный курс вакцинопрофилактики, при этом статистически значимых различий между группами недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении по данному показателю не установлено. Также в ходе исследования установлено, что дети с ОНМТ при рождении имеют схожий профиль охвата вакцинацией против отдельных видов инфекций с доношенными младенцами, что противоречит большинству зарубежных исследований, демонстрирующих прямую корреляционную связь между массой тела при рождении и данным показателем [118, 119].

При анализе своевременности проведения вакцинации в ходе настоящего исследования, выявлено, что ни один ребенок с ОНМТ и с ЭНМТ при рождении не получил весь объем иммунизации согласно срокам, рекомендованным национальным календарем профилактических прививок, что сопоставимо с результатами зарубежных исследований [122, 123].

Многие авторы корреспондируют о высокой частоте медицинских отводов от вакцинации недоношенных детей, как основную причину срыва рекомендованных сроков для проведения данной процедуры: по данным Tooke L. et al. (2019, n=60) 17% недоношенных детей имели медицинский отвод от вакцинации, Xu Y. et al. (2020, n=1515) корреспондируют о том, что родителям и законным представителям 45,9% недоношенных детей было рекомендовано отложить вакцинацию по отдельным видам прививок [168, 169]. По результатам настоящего исследования основной причиной отложенной вакцинации у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении также является медицинский отвод, однако, на изучаемой когорте получены более высокие значения: в среднем от 40 до 68% для отдельных видов прививок. Также в ходе исследования получены новые данные о том, что недоношенные дети с НМТ при рождении имеют высокую частоту необоснованно отложенной вакцинации (отсутствие официального медицинского отвода и отказа родителей от проведения процедуры): от 30% до 72% для отдельных видов прививок. В ряде

социологических исследований установлена низкая приверженность населения к вакцинопрофилактике в результате отсутствия веры в эффективность данной процедуры и беспокойство родителей по поводу безопасности, а также антивакцинальная пропаганда, которая проводится в социальных сетях [170, 171, 172]. К сожалению, не только родители мало осведомлены о вакцинации недоношенных детей, по данным Будникова Е.А. с соавт. (2023) до 42,5% педиатров считают, что в прививках нет необходимости [172]. Таким образом, недоношенные дети вне зависимости от массы тела при рождении являются группой риска по отложенной вакцинации и требуют введения индивидуального плана для достижения целевых показателей охвата вакцинопрофилактикой.

Ключевым этапом настоящей диссертационной работы является определение предикторов состояния здоровья у недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении. В мировой литературе описаны исследования факторов риска летального исхода в неонатальном возрасте, инвалидности и неблагоприятного неврологического исхода в возрасте одного года [8, 129, 134, 135, 136].

В ходе работы выявлено, что ряд биологических факторов, которые ранее исследователями рассматривались, как предикторы неблагоприятного неврологического исхода в грудном возрасте, являются факторами риска развития патологических отклонений на протяжении всего раннего детского возраста не только со стороны нервной системы. Общеизвестным предиктором неврологического диагноза у недоношенных детей является ВЖК III степени вне зависимости от массы тела при рождении, например, по данным Ng N.S. et al (2024, n=313) недоношенные дети с ВЖК тяжелой степени имеют повышенный риск развития ДЦП в постконцептуальном возрасте 3-4 месяца (ОШ=6,1 [95% ДИ 1,5-24,5]) [173]. В ходе настоящего исследования установлено, что ВЖК является предиктором не только неблагоприятного неврологического исхода, но и фактором риска более длительного течения гипотиреоза у детей с НМТ при рождении, так как при ВЖК может нарушаться созревание гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, Yilmaz A. et al. (2021, n=144) в своей работе также

установили ассоциацию ВЖК с гипотироксинемией у недоношенных детей со сроком гестации 24-34 недели [174]. В ходе настоящего исследования также установлено, что ВЖК ассоциировано с персистированием БЛД у детей с ЭНМТ при рождении, что вероятно связано, с повышением потребности в респираторной поддержке в неонатальном периоде. В ходе работы установлено, что не только такое тяжелое структурное изменение в головном мозге, как перивентрикулярная лейкомаляция и ВЖК, является предиктором неблагоприятного неврологического исхода, что является общепризнанным, но и наличие дилатации боковых желудочков без развития гидроцефалии и гипертензионного синдрома на первом году жизни является фактором риска неврологического диагноза на протяжении всего периода раннего детского возраста [135, 136, 173]. Установлено, что недоношенные дети, имеющие дилатацию боковых желудочков, чаще в раннем детском возрасте имеют гипотиреоз, чем дети с нормальной картиной НСГ, вероятно, это обусловлено наличием одного и того же фактора риска в патогенетической цепочке этих состояний: гипоксия. Так в ходе исследования Зидуллаева Х.О. (2023, n=40) установила, что глубина тел боковых желудочков новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию была статистически больше ($0,43 \pm 0,19$ см), чем в группе здоровых детей ($0,30 \pm 0,0$ см, $p < 0,05$) [175]. В ряде зарубежных исследований установлена связь низкой оценки по шкале Апгар, гипоксически-ишемической энцефалопатии и ИВЛ с развитием транзиторной гипотироксинемии у недоношенных новорожденных [176, 177]. Таким образом, дилатацию боковых желудочков стоит рассматривать не как причину неврологических отклонений и гипотиреоза у недоношенных детей, а как объективный фактор перенесенной гипоксии (скрининговый метод) в перинатальной периоде, которая увеличивает вероятность неблагоприятного неврологического исхода и эндокринологических нарушений.

Ряд исследователей рассматривали, как предиктор неблагоприятного клинического прогноза в неонатальном периоде, тяжелую анемию, а также связанную с ней процедуру гемотрансфузии, так большинство авторов корреспондируют о ее роли в развитии НЭК, РН [178, 179, 180]. Song J. et al. (2021,

n=467) в ходе своего исследования установили, что у детей с ОНМТ при рождении тяжелая анемия в течение первых 72 часов жизни ($OR=2,4$, $p=0,016$) увеличивает риск развития НЭК в два раза [179]. В ходе настоящего диссертационного исследования установлено, что наличие тяжелой анемии является предиктором развития патологических отклонений не только в ближайшей перспективе, но и на протяжении всего периода раннего детского возраста: в возрасте одного года увеличивает вероятность развития неврологического и офтальмологического диагнозов у детей с НМТ при рождении, персистирования БЛД у детей с ЭНМТ при рождении, в возрасте двух лет - наличия патологии нервной системы у детей с ОНМТ при рождении и в возрасте трех лет нарушения речевого развития у детей с НМТ при рождении.

В ходе исследования изучены социальные предикторы и биологические факторы родительского анамнеза, ассоциированные с развитием патологических отклонений у недоношенных детей в раннем детском возрасте. Одним из основных факторов риска является ИМТ матери более 25 кг/м^2 : увеличивает вероятность неврологической патологии в возрасте одного и двух лет у недоношенных детей, а также увеличивает продолжительность течения гипотиреоза у детей с НМТ при рождении и БЛД у детей с ЭНМТ при рождении. По ряду зарубежных исследований установлено, что ожирение у матери влияет на структурное развитие головного мозга у недоношенных детей [148, 149, 151]. Lee J. Y. et al. (2023, n=32) по результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга у новорожденных со сроком гестации менее 32 недель, установили меньший объем основного пути белого вещества у детей от матерей с ожирением [149]. Результаты параклинических данных зарубежных исследований в совокупности с настоящей диссертационной работой свидетельствуют о негативном влиянии материнского ожирения на развитие головного мозга и неврологический исход у потомства.

Другими важными факторами материнского анамнеза являются отсутствие высшего образования и наличие такой вредной привычки, как курение. Ранее в других исследованиях данные факторы были рассмотрены, как предикторы

преждевременных родов [181, 182, 182, 184]. Wang X. et al. (2024, n=3446) установили, что курение матери во время беременности увеличивает вероятность преждевременных родов в три раза (ОШ=2,9 [95%ДИ: 1,5–5,9]) [184]. В ходе настоящего исследования установлено, что курение матери увеличивает вероятность развития офтальмологической патологии, персистирования БЛД и развития анемии на первом году жизни у детей с ЭНМТ при рождении, а отсутствие высшего образования увеличивает вероятность развития неврологического заболевания у детей с ОНМТ при рождении и наличия совокупности четырех и более патологических отклонений у детей с ЭНМТ при рождении в возрасте двух и трех лет.

Ключевым результатом настоящей диссертационной работы является определение социальных факторов «благоприятного прогноза здоровья» у недоношенных детей, так как ранее подобные исследования не проводились. Нами установлено, что наличие сибсов в семье и наличие высшего образования у матери увеличивает вероятность отнесения недоношенного ребенка в группу с «благоприятным прогнозом здоровья». Большинство социологических исследований корреспондируют о том, что дети из многодетных семей имеют более высокую заболеваемость и частоту нарушений физического развития [185]. Ухудшение состояние здоровья детей в многодетных семьях в первую очередь связывают с ухудшением экономической составляющей и нарушением питания. Однако, в нашем исследовании установлено, что в семьях с детьми у недоношенного младенца шанс «благоприятного прогноза здоровья» увеличивается в три раза (ОШ=2,6 [95%ДИ 1,3–5,3], $p=0,006$), а у детей с ЭНМТ при рождении в восемь раз (ОШ=8,4 [95%ДИ 1,0–69,6], $p=0,045$), при этом выявлено, что с увеличением количества детей в семье, увеличивалась и вероятность «благоприятного прогноза здоровья» для недоношенного ребенка (ОШ=14,2 [1,7 – 118,8], $p=0,007$). Данная ассоциация, вероятно, связана с более высокой комплаентностью и владением навыков по уходу за младенцами матерей, имеющих старших детей. Учитывая отсутствие данных в мировой литературе о влиянии количества сибсов на клинический исход у недоношенных детей,

необходимо проведение дальнейших исследований социально-экономических факторов.

Высшее образование в большинстве социологических исследований рассматривается, как позитивный фактор формирования физического потенциала ребенка в результате более ответственного отношения родителя, как к своему здоровью, так и здоровью детей, а также образованные матери более осведомлены в вопросах профилактики и лечения заболеваний [186]. По данным настоящего исследования 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], $p=0,025$). Также установлено, что родители с высшим образованием имеют большую приверженность к вакцинопрофилактике, что влияет на формирование здоровья ребенка [187].

Таким образом, используя установленные биологические и социальные предикторы состояния здоровья недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении, необходимо формирование расширенного плана диспансерного наблюдения недоношенных детей на протяжении всего периода раннего детского возраста, увеличение периода катамнестического наблюдения в специализированных отделениях медицинских учреждений третьего уровня с одного года до трех лет данной когорты младенцев, а также проведение профилактических мероприятий на этапе планирования беременности, с целью улучшения состояния здоровья и качества жизни недоношенных детей.

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 перцентиля 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/м^2 .

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 25кг/м^2 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
- ВЖК - Внутривентрикулярное кровоизлияние
- ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения
- ВПС - Врожденный порок сердца
- ДИ - Доверительный интервал
- ДЦП - Детский церебральный паралич
- ЖКТ - Желудочно-кишечный тракт
- ЗПМР - Задержка психомоторного развития
- ИВЛ - Инвазивная вентиляция легких
- ИМТ - Индекс массы тела
- НМТ - Низкая масса тела при рождении
- НСГ - Нейросонография
- НЭК - Некротический энтероколит
- ОАК - Общий анализ крови
- ОАП - Открытый артериальный проток
- ОНМТ - Очень низкая масса тела при рождении
- ООО - Открытое овальное окно
- ОР - Отношения рисков
- ОШ - Отношения шансов
- ПП ЦНС - Перинатальное поражение центральной нервной системы
- РАС - Расстройства аутистического спектра
- РДСН - Респираторный дистресс-синдром
- РН - Ретинопатия недоношенных
- ССС - Сердечно-сосудистая система
- ФВ - Фракция выброса левого желудочка
- ЦНС - Центральная нервная система
- ЭКГ - Электрокардиография
- ЭНМТ - Экстремально низкая масса тела при рождении
- ЭхоКГ - Эхокардиография

Список литературы:

1. Преждевременные роды. Информационный бюллетень ВОЗ. Май 2023 г. Switzerland: World Health Organization, 2023 – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. - Текст: электронный.
2. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis / E. O. Ohuma, A. B. Moller, E. Bradley [et al.]. - DOI 10.1016/S0140-6736(23)00878-4 // The Lancet. – 2023. – Volume 7 (402). – P. 1261-1271.
3. Скрипниченко, Ю. П. Статистика преждевременных родов / Ю. П. Скрипниченко, И. И. Баранов, З. З. Токова // Проблемы репродукции. – 2014. – Том 4. – С. 11-14.
4. Adult Consequences of Extremely Preterm Birth: Cardiovascular and Metabolic Diseases Risk Factors, Mechanisms, and Prevention Avenues / A. M. Nuyt, J. C. Lavoie, I. Mohamed [et al.] – DOI 10.1016/j.clp.2017.01.010 // Clinics in Perinatology. – 2017. – Volume 44 (2). – P. 315-332.
5. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Child Mortality Collaborators // The Lancet. – 2016. – Volume 8 (388). – P. 1725-1774.
6. Сандакова, Е. А. Фетальное программирование / Е. А. Сандакова, Жуковская И. Г. // Медицинский алфавит. – 2019. – Том 2, № 14. – С. 17-20. - DOI 10.33667/2078-5631-2019-2-14(389)-17-20.
7. Handbook of Life Course Health Development / N. Halfon, C.B. Forrest, R.M. Lerner, E.M. Faustman eds. – DOI 10.1007/978-3-319-47143-3 // Cham (CH). Springer. - 2018.
8. Сафина, А. И. Отдаленные психоневрологические исходы глубоко недоношенных детей, перспективы диагностики и коррекции / А. И. Сафина, Е. В. Волянюк // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Том 65, № 5. – С. 227-231. - DOI 10.21508/1027-4065-2020-65-5-227-231.

9. Клиническая характеристика новорожденных с различной массой тела при рождении (результаты многоцентрового когортного исследования) / И.А. Деев, К.В. Куликова, О.С. Кобякова [и др.] // Педиатрия. – 2016. – Том 7, № 4. – С. 67-76.
10. The association of gestational age and birthweight with blood pressure, cardiac structure, and function in 4 years old: a prospective birth cohort study / B. Du, H. Wang, Y. Wu [et al.]. - DOI 10.1186/s12916-023-02812-y // BMC Medicine. – 2023. – Volume 21 (1). – P. 103.
11. Associations of preterm and early-term birth with suspected developmental coordination disorder: a national retrospective cohort study in children aged 3-10 years / M. X. Liu, H. F. Li, M. Q. Wu [et al.]. - DOI 10.1007/s12519-022-00648-9 // World Journal of Pediatrics. – 2023. – Volume 19 (3). – P. 261-272.
12. Impact of early term and late preterm birth on infants' neurodevelopment: evidence from a cohort study in Wuhan, China / Z. Chen, C. Xiong, H. Liu [et al.]. - DOI 10.1186/s12887-022-03312-3 // BMC Pediatr. – 2022. – Volume 22 (1). – P. 251.
13. The Cohort of Indonesian Preterm Infants for Long-term Outcomes (CIPTO) study: a protocol / R. Rohsiswatmo, H. G. Hikmahrachim, M. A. R. Sjahrulla [et al.]. – DOI 10.1186/s12887-023-04263-z // BMC Pediatrics. – 2023. – Volume 23 (1). – P. 518.
14. NASCITA Work Group. National, longitudinal NASCITA birth cohort study to investigate the health of Italian children and potential influencing factors / C. Pandolfini, A. Clavenna, M. Cartabia [et al.]. - DOI 10.1136/bmjopen-2022-063394 // BMJ Open. – 2022. – Volume 12 (11). – P. e063394.
15. Миронова, А. К. Состояние здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, и дифференцированная система оказания им медицинской помощи в раннем возрасте: специальность 3.1.21. «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Миронова Алена Константиновна; «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России. – Москва. – 2023. – 43 с.

16. Фурман, Е. Г. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей / Е. Г. Фурман, А. В. Николенко, Г. В. Кулижников. - DOI 10.31550/1727-2378-2020-19-10-10-15 // Доктор.Ру. Педиатрия. – 2020. – Том 19, № 10. – С. 10-15.
17. Клинико-лабораторные индикаторы летального исхода у недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г. / Т. А. Мустафин, А. Л. Карпова, А. В. Мостовой, А. Н. Колесников. - DOI 10.33029/2308-2402-2021-9-3-9-15 // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Том 9, № 3. – С. 9-15.
18. Павлинова, Е. Б. Предикторы неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей: современный взгляд на проблему / Е. Б. Павлинова, О. А. Савченко // Медицинский вестник Юга России. – 2024. – Том 15, № 3. – С. 77-82.
19. Современные аспекты ранней неонатальной адаптации (обзор литературы) / Е. В. Азарова, Т. В. Космович, С. Г. Димова, А. А. Вялкова // Оренбургский медицинский вестник. – 2019. – Том 3, № 2 (10). – С. 59-67.
20. Ковтун, О. П. Перинатальное программирование и старение кардиомиоцитов / О. П. Ковтун, П. Б. Цывьян, О. Э. Соловьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. - Том 62, № 1. – С. 33-39. – DOI 10.21508/1027-4065-2017-62-1-33-39.
21. Prematurity and Low Birth Weight and Their Impact on Childhood Growth Patterns and the Risk of Long-Term Cardiovascular Sequelae / I. Jańczewska, J. Wierzba, A. Jańczewska [et al.]. – DOI 10.3390/children10101599 // Children (Basel). – 2023/ - Volume 10 (10). – P. 1599.
22. Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences / H. Chehade, U. Simeoni, J. P. Guignard, F. Boubred. – DOI 10.2174/1573396314666180813121652 // Current Pediatric Reviews. – 2018. – Volume 14 (4). – P. 219–226.
23. Effect of preterm birth on blood pressure in later life: A systematic review and meta-analysis / A. K. Alsubai, M. Ahmad, R. Chang [et al.]. – DOI

- 10.4103/jfmmpc.jfmmpc_684_23 // Journal of Family Medicine and Primary Care – 2023. – Volume 12 (11). – P. 2805-2826.
24. Cardiovascular risk factors in those born preterm - systematic review and meta-analysis / P.H. Andraweera, B. Condon, G. Collett [et al.]. – DOI 10.1017/S2040174420000914 // Journal of Developmental Origins of Health and Disease. – 2021. – Volume 12 (4). – P. 539-554.
25. Development of the Gastrointestinal Tract in Newborns as a Challenge for an Appropriate Nutrition: A Narrative Review / F. Indrio, J. Neu, M. Pettoello-Mantovani [et al.]. – DOI 10.3390/nu14071405 // Nutrients. – 2022. – Volume 28 (14). – P. 1405.
26. The role of very low birth weight and prematurity on cardiovascular disease risk and on kidney development in children: a pilot study / M. M. Ciccone, F. Cortese, M. Gesualdo [et al.]. – DOI 10.23736/S0026-4946.16.04520-5 // Minerva Pediatrica. – 2020. - Volume 72 (3). – P. 149-158.
27. Smaller Left Ventricular Size But Preserved Function in Adolescents and Adults Born Preterm / G. P. Barton, A. Chandra, N. Sanchez-Solano [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.124.035529 // Journal of the American Heart Association. – 2024. Volume 13 (18). – P. e035529.
28. Electrocardiographic features at rest and during exercise in young adults born preterm below 30 weeks of gestation / A. S. Gervais, A. Flahault, T. Chan [et al.]. – DOI 10.1038/s41390-020-0814-9 // Pediatric Research. – 2020. – Volume 88 (2). – P. 305-311.
29. QTc intervals are not prolonged in former ELBW infants at pre-adolescent age / T. Salaets, A. Raaijmakers, Z. Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1038/s41390-021-01877-w // Pediatric Research. – 2022. – Volume 92 (3). – P. 848-852.
30. Maturation of the QT Variability Index is Impaired in Preterm Infants / A. Kojima, T. Hata, T. Sadanaga [et al.]. – DOI 10.1007/s00246-018-1839-2 // Pediatric Cardiology. – 2018. – Volume 39 (5). – P. 902-905.

31. Информационная бюллетень. Гипертония. - Switzerland: World Health Organization, 2023. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. - Текст: электронный.
32. Crump, C. Risk of hypertension into adulthood in persons born prematurely: a national cohort study / C. Crump, J. Sundquist, K. Sundquist. – DOI 10.1093/eurheartj/ehz904 // European Heart Journal. – 2020. – Volume 41 (16). – P. 1542-1550.
33. Arterial stiffness and nocturnal hypertension in preterm children and adolescents / A. Chainoglou, K. Sarafidis, K. Chrysaidou [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0000000000003209 // Journal of Hypertension. – 2022. – Volume 40 (9). – P. 1751-1757.
34. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Markopoulou, E. Papanikolaou, A. Analytis [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2019.02.041 // The Journal of Pediatrics. – 2019. – Volume 210. – P. 69-80.
35. Preterm Birth, Small for Gestational Age, and Large for Gestational Age and the Risk of Atrial Fibrillation Up to Middle Age / F. Yang, I. Janszky, M. Gissler [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2023.0083 // JAMA Pediatrics. – 2023. – Volume 177 (6). – P. 599-607.
36. Hunter, S. J. Considering mental health and neurodevelopmental outcomes for children born extremely preterm / S. J. Hunter. – DOI 10.1111/dmcn.14922 // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2021. Volume 63 (8). – P. 892.
37. Synnes, A. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Children at School Age and Beyond. / A. Synnes, M. Hicks. – DOI 10.1016/j.clp.2018.05.002 // Clinics in Perinatology. – 2018. – Volume 45 (3). – P. 393-408.
38. Association of gestational age and growth measures at birth with infection-related admissions to hospital throughout childhood: a population-based, data-linkage study from Western Australia / J. E. Miller, G. C. Hammond, T. Strunk [et al.]. – DOI 10.1016/S1473-3099(16)00150-X // The Lancet Infectious Diseases. – 2016. – Volume 16 (8). – P. 952-61.

39. Interhemispheric connectivity estimated from EEG time-correlation analysis in preterm infants with normal follow-up at age of five / E. J. Meijer, H. J. Niemarkt, I. P. Raaijmakers [et al.]. – DOI 10.1088/1361-6579/37/12/2286 // *Physiological Measurement*. – 2016. - Volume 37 (12). – P. 2286-2298.
40. Amplitude-integrated electroencephalography shows alterations in children born preterm displaying poor literacy precursor skills / C. Burger, M. Biermayr, A. Posod [et al.]. – DOI 10.1111/apa.14755 // *Acta Paediatrica*. – 2019. – Volume 108 (9). – P. 1661-1668.
41. Особенности формирования межзональных связей мозга по данным количественной электроэнцефалографии у доношенных и недоношенных младенцев / Н. А. Савельева, А. Б. Пальчик, Т. П. Калашникова, Г.В. Анисимов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2022. – Том 122, № 9-2. – С. 74-80
42. The Predictive Value of Amplitude-Integrated Electroencephalography for the Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Newborns at 12 Months Corrected Age / K. Štuikienė, E. Griesmaier, I. Aldauskienė [et al.]. – DOI 10.3390/children11080979 // *Children (Basel)*. – 2024. – Volume 11 (8). – P. 979.
43. Subclinical Changes in Left Heart Structure and Function at Preschool Age in Very Low Birth Weight Preterm Infants / H. Y. Chang, J. H. Chang, C. C. Peng [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2022.879952 // *Front Cardiovasc Med*. – 2022. – Volume 6 (9). – P. 879-952.
44. The Preterm Heart in Childhood: Left Ventricular Structure, Geometry, and Function Assessed by Echocardiography in 6-Year-Old Survivors of Periviable Births / L. A. Mohlkert, J. Hallberg, O. Broberg [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.117.007742 // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Volume 7 (2). – P. 742.
45. Percentile curves of normal echocardiographic measurements values for left heart structures in 1570 Han Chinese preterm and term infants / S. Wang, J. Fu, L. Wu [et al.]. – DOI 10.1002/jcu.23252 // *Journal of Clinical Ultrasound*. – 2022. - Volume 50 (9). – P. 1331-1337.

46. Cardiovascular Outcomes in Young Adulthood in a Population-Based Very Low Birth Weight Cohort / S. L. Harris, H. Bray, R. Troughton [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2020.06.023 // The Journal of Pediatrics. – 2020. – Volume 225. – P. 74-79.
47. Differing Impact of Preterm Birth on the Right and Left Atria in Adulthood / A. Schuermans, T. den Harink, B. Raman [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.122.027305 // Journal of the American Heart Association. – 2022. – Volume 11 (23). – P. e027305.
48. Cardiac Valve Annulus Diameters in Extremely Preterm Infants: A Cross-Sectional Echocardiographic Study / A. E. van Ark, M. C. Molenschot, M. H. Wesseling [et al.]. – DOI 10.1159/000488387 // Neonatology. – 2018. – Volume 114(3). – P. 198-204.
49. Normative Values of Aortic Arch Structures in Premature Infants / E. J. Dijkema, M. C. Molenschot, J. M. Breur [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2016.11.016 // Journal of the American Society Echocardiography. – 2017. – Volume 30 (3). – P. 227-232.
50. Cerebrospinal Fluid and Parenchymal Brain Development and Growth in the Healthy Fetus / N. N. Andescavage, A. DuPlessis, R. McCarter [et al.]. – DOI 10.1159/000456711 // Developmental Neuroscience. – 2016. – Volume 38 (6). – P. 420-429.
51. Чугунова, Л. А. Эхографические особенности анатомии головного мозга глубоко недоношенных новорожденных / Л. А. Чугунова, М. В. Нароган, С. М. Воеводин // Акушерство и Гинекология. – 2015. – № 7. – С. 17-20.
52. Чугунова, Л.А. Изучение развития коры головного мозга у глубоко недоношенных детей с помощью трехмерной нейросонографии / Л. А. Чугунова, М. В. Нароган, А. И. Гус // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – Том 2. – С. 10-22.
53. Структурные особенности головного мозга глубоконедоношенных новорожденных при ультразвуковом исследовании / Ю. К. Быкова, Л. В. Ушакова, Е. А. Филиппова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Том 11, № 2. – С. 39-47.

54. Enlarged subarachnoid space on cranial ultrasound in preterm infants: Neurodevelopmental implication / S. K. Yum, S. A. Im, Y. M. Seo, I. K. Sung. – DOI 10.1038/s41598-019-55604-x // Scientific Reports. – 2019. – Volume 9 (1). – P. 19072.
55. Особенности неврологического статуса и нейросонографических данных у недоношенных детей различного гестационного возраста / Е. Ю. Брыксина, Г. М. Летифов, Н. А. Давыдова [и др.] // Forcipe. – 2022. – Том 5, № 2. – С. 83-84.
56. Snyder, E.J. Characterization of germinal matrix hemorrhage in extremely premature infants: recognition of posterior location and diagnostic pitfalls / E. J. Snyder, S. Pruthi, M. Hernanz-Schulman. - DOI 10.1007/s00247-021-05189-3 // Pediatric Radiology. – 2022. – Volume 52 (1). – P. 75-84.
57. Rate of head ultrasound abnormalities at one month in very premature and extremely premature infants with normal initial screening ultrasound / A. R. Liu, D. Gano, Y. Li [et al.]. – DOI 10.1007/s00247-022-05285-y // Pediatric Radiology. – 2022. - Volume 52 (6). – P. 1150-1157.
58. Platelet indices in late preterm newborns / W. Alicja, P. Agnieszka, L. Piotr [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2016.1222519 // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2017. – Volume 30 (14). – P. 1699-1703.
59. Телабудалова, А. В. Морфофункциональные особенности тромбоцитов у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой / А. В. Телабудалова, Н. В. Харламова, Г. Н. Кузьменко // Педиатр. - 2021. – Том 12, № 2. - С 35-41.
60. Динамика показателей гемограммы у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела / Л. В. Ледяйкина, Л. А. Балыкова, А. В. Герасименко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2017. - Том 62, № 6. - С. 51-56.
61. Осиков, М. В. Гематологические показатели и концентрация эритропоэтина в сыворотке у недоношенных новорожденных от очень ранних и ранних преждевременных родов / М. В. Осиков, О. Н. Альмухаметова, В. П. Евтушенко // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 6.

62. Perinatal factors affecting platelet parameters in late preterm and term neonates / H. Go, H. Ohto, Kenneth E. Nollet [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0242539 // Plos One. – 2020. – [https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0242539]
63. Будалова, А. В. Морфофункциональные особенности тромбоцитов у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / А. В. Будалова, Н. В. Харламова, Г. Н. Кузьменко // Педиатр. - 2021. - Том 12, №2. - С. 35-41.
64. The Early Hematological Profile and Its Variations: A Useful Tool in the Prediction of Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Infants / M. Cucerea, M. Moscalu, M. Simon, - DOI 10.3390/medicina60030410 // Medicina (Kaunas). – 2024. - Volume 60 (3). – P. 410.
65. Проблемы детской инвалидности в современной России / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Р. Н. Терлецкая, Е. В. Антонова // Вестник РАМН. – 2017. – Том 72, № 4. – С. 305-312.
66. Региональная модель организации медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Е. А. Матвеева, А. И. Малышкина, Н. В. Харламова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Том 63, № 6. – С. 68–74.
67. Архипова, М.Ю. Оценка состояния здоровья глубоко недоношенных детей / М. Ю. Архипова, С. Ю. Захарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Том 61, № 1. – С. 32-36.
68. Яковлева, Т. В. Управление детской инвалидностью: медицинские аспекты / Т. В. Яковлева, Д. И. Зелинская, О. Ю. Туренко // Национальное здравоохранение. – 2022. – Том 3, № 1. – С. 5-14.
69. Инвалидность детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г. / Е. А. Матвеева, О. М. Филькина, А. И. Малышкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Том 62, № 3. – С. 66-70.
70. Associations between gestational age at birth and infection-related hospital admission rates during childhood in England: Population-based record linkage study

- / V. Coathup, C. Carson, J.J. Kurinczuk [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0257341 // PLoS One. – 2021. – Volume 16 (9). – P. e0257341.
71. Rates of rehospitalisation in the first 2 years among preterm infants discharged from the NICU of a tertiary children hospital in Vietnam: a follow-up study / C. H. T. Do, M. L. Børresen, F. K. Pedersen [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2019-036484 // BMJ Open. – 2020. – Volume 10 (10). – P. e036484.
72. Gestational age and hospital admissions during childhood: population based, record linkage study in England (TIGAR study) / V. Coathup, E. Boyle, C. Carson [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.m4075 // BMJ. – 2020. – Volume 371. – P. 4075.
73. Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children / L.A. Schieve, L.H. Tian, K. Rankin [et al.]. – DOI 10.1016/j.annepidem.2016.02.012 // Annals of Epidemiology. – 2016.- Volume 26 (4). – P. 267-74.
74. Таранушенко, Т. Е. Структура заболеваемости недоношенных детей, рожденных с очень низкой и низкой массой тела / Т. Е. Таранушенко, А. Б. Салмина, Л. Н. Карпова, Т. В. Овчинникова // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Том 97, № 1. – С. 162-166.
75. Сафина, А. И. Отдаленные психоневрологические исходы у глубоко недоношенных детей, перспективы диагностики и коррекции / А. И. Сафина, Е. В. Волянюк // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Том 65, № 5. – С. 227–231.
76. Черненко, Ю. В. Организация и работа отделения катамнеза Клинического перинатального центра Саратовской области / Ю.В. Черненко, В.Н. Нечаев // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Том 14, № 2. – С. 226–233.
77. Волянюк, Е.В. Результаты мониторинга заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела / Е. В. Волянюк // Практическая медицина. – 2019. – Том 17, № 5. – С. 175-179.

78. Психоневрологические исходы у недоношенных детей / М. Г. Девялтовская, Д. А. Крамко, И. А. Винокурова [и др.] // Медицинские новости. – 2019. – № 5. – С. 12-15.
79. Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis / J.W. Gotardo, N.F.V. Volkmer, G.P. Stangler [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0223427 // PLoS One. – 2019. – Volume 14 (10). – P. e0223427.
80. Динамика заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, наблюдавшихся в специализированном центре / Е. С. Сахарова, Е. С. Кешишян, Г. А. Алямовская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Том 60, № 3. – С. 108-112.
81. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review / A. Pascal, P. Govaert, A. Oostra [et al.]. – DOI 10.1111/dmcn.13675 // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2018. – Volume 60 (4). – P. 342-355.
82. Neurodevelopmental outcomes of very preterm and very-low-birthweight infants in a population-based clinical cohort with a definite perinatal treatment policy / A. Pascal, G. Naulaers, E. Ortibus [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejpn.2020.06.007 // European Journal of Paediatric Neurology. – 2020. – Volume 28. – P. 133-141.
83. Autism in Toddlers Born Very Preterm / M.A. Pritchard, T. de Dassel, E. Beller [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2015-1949 // Pediatrics. – 2016. - Volume 137 (2). – P. e20151949.
84. Incomplete Gestation has an Impact on Cognitive Abilities in Autism Spectrum Disorder // M. Brayette, E. Saliba, J. Malvy [et al.]. – DOI 10.1007/s10803-019-04105-x // Journal of Autism and Developmental Disorders. – 2019. – Volume 49 (10). – P. 4339-4345.
85. Behavioral characteristics of autism spectrum disorder in very preterm birth children / L. W. Chen, S. T. Wang, L. W. Wang [et al.]. – DOI 10.1186/s13229-019-0282-4 // Molecular Autism. – 2019. – Volume 10. – P. 32.

86. Autism risk linked to prematurity is more accentuated in girls / L. Allen, O. Leon-Attia, M. Shaham [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0236994 // PLoS One. – 2020. – Volume 15 (8). – P. e0236994.
87. Миронова, А. К. Патология сердечно-сосудистой системы у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / А. К. Миронова, А. С. Шарыкин // Практика педиатра. – 2022. – № 2.
88. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant / S. E. G. Hamrick, H. Sallmon, A. T. Rose [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2020-1209 // Pediatrics. – 2020. – Volume 146 (5). – P. e20201209.
89. Patent Ductus Arteriosus and the Effects of Its Late Closure in Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia / S. M. Ansems, H. Kirpalani, L. Mercer-Rosa [et al.]. – DOI 10.1159/000500269 // Neonatology. – 2019. – Volume 116 (3). – P. 236-243.
90. Natural History of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants after Discharge / S. C. Weber, K. Weiss, C. Bühner [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2015.06.032 // The Journal of Pediatrics. – 2015. – Volume 167. – P. 1149-51.
91. Mortality and Major Neonatal Morbidity in Preterm Infants with Serious Congenital Heart Disease / M. A. Steurer, R. J. Baer, C. D. Chambers [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2021.08.039 // The Journal of Pediatrics. – 2021. – Volume 239. – P. 110-116.
92. Mortality and morbidity in preterm infants with congenital heart disease / Biris I. Dumitrascu, A. Mintoft, C. Harris [et al.]. – DOI 10.1111/apa.16155 // Acta Paediatrica. – 2022. – Volume 111 (1). – P. 151-156.
93. Kumar, V. H. Cardiovascular Morbidities in Adults Born Preterm: Getting to the Heart of the Matter / V. H. Kumar. – DOI 10.3390/children9121843 // Children (Basel). – 2022. – Volume 9 (12). – P. 1843.
94. Crump, C. Risk of hypertension into adulthood in persons born prematurely: a national cohort study / C. Crump, J. Sundquist, K. Sundquist. – DOI

- 10.1093/eurheartj/ehz904 // European Heart Journal. – 2020. – Volume 41 (16). – P. 1542-1550.
95. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood / C. Crump, E. A. Howell, A. Stroustrup [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2019.1327 // JAMA Pediatrics. – 2019. – Volume 173 (8). – P. 736-743.
96. Яковенко, М. П. Заболеваемость детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, с развившейся бронхолегочной дисплазией / М. П. Яковенко, Е. И. Клещенко, Д. А. Каюмова // Лечащий врач. – 2017. - № 12. – С. 52-56.
97. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants and Later Onset of Asthma / M. B. Jalink, J. M. Langley, L. Dodds, P. Andreou. – DOI 10.1097/INF.0000000000002432 // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2019. – Volume 38 (11). – P. 1121-1125.
98. Incidence of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants born at 33-36 weeks of gestational age compared with those born at term: a retrospective cohort study / D. Greenberg, R. Dagan, E. Shany [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmi.2019.05.025 // Clinical Microbiology and Infection. – 2020. – Volume 26 (2). – P. 256.e1-256.e5.
99. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants and Later Onset of Asthma / M. B. Jalink, J. M. Langley, L. Dodds, P. Andreou. – DOI 10.1097/INF.0000000000002432 // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2019. – Volume 38 (11). – P. 1121-1125.
100. Respiratory morbidity, atopy and asthma at school age in preterm infants aged 32-35 weeks / J. Morata-Alba, M. T. Romero-Rubio, S. Castillo-Corullón, A. Escribano-Montaner. – DOI 10.1007/s00431-019-03372-1 // European Journal of Pediatrics. – 2019. – Volume 178 (7). – P. 973-982.
101. Preterm birth is associated with higher prevalence of wheeze and asthma in a selected population of Japanese children aged three years / N. Takata, K. Tanaka, C.

- Nagata [et al.]. - DOI 10.1016/j.aller.2018.10.004 // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2019. – Volume 47 (5). – P. 425-430.
102. Prevalence of Severe Visual Disability Among Preterm Children With Retinopathy of Prematurity and Association With Adherence to Best Practice Guidelines / M. Norman, A. Hellström, B. Hallberg [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2018.6801 // *JAMA Network Open*. – 2019. – Volume 2 (1). – P. e186801.
103. Pétursdóttir, D. Visual function is reduced in young adults formerly born prematurely: a population-based study / D. Pétursdóttir, G. Holmström, E. Larsson. – DOI 10.1136/bjophthalmol-2019-314429 // *British Journal of Ophthalmology*. – 2020. – Volume 104 (4). – P. 541-546.
104. Региональная модель организации медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Е. А. Матвеева, А. И. Малышкина, Н. В. Харламова [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2018. – Том 63, № 6. – С. 68–74.
105. Hearing loss in very preterm infants: should we wait or treat? / S. Frezza, P. Catenazzi, R. Gallus [et al.]. – DOI 10.14639/0392-100X-2116 // *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. – 2019. – Volume 39 (4). – P. 257-262.
106. Sensorineural Hearing Loss in Newborns Hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit: An Observational Study / A. D. Stadio, E. Molini, V. Gambacorta [et al.]. – DOI 10.5935/0946-5448.20190006 // *International Tinnitus Journal*. - 2019. – Volume 23 (1). – P. 31-36.
107. Hearing impairment in premature newborns-Analysis based on the national hearing screening database in Poland / K. Wroblewska-Seniuk, G. Greczka, P. Dabrowski [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0184359 // *PLoS One*. – 2017. – Volume 12 (9). – P. e0184359.
108. Preterm birth and the risk of multimorbidity in adolescence: a multiregister-based cohort study / K. Heikkilä, J. Metsälä, A. Pulakka [et al.]. – DOI 10.1016/S2468-2667(23)00145-7 // *The Lancet Public Health*. – 2023. – Volume 8 (9). – P. e680-e690.

109. Neonatal multimorbidity and the phenotype of premature aging in preterm infants / J. S. Litt, M. B. Belfort, T. M. Everson [et al.]. – DOI 10.1038/s41390-024-03617-2 // *Pediatric Research*. – 2024. - Epub ahead of print.
110. Повестка дня в области иммунизации на период до 2030 г.: глобальная стратегия на основе принципа «никого не оставить без внимания». - Switzerland: World Health Organization, 2020. – URL: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030> - Текст: электронный.
111. World Health Organisation. The Global Vaccine Action Plan 2011–2020. Switzerland: World Health Organization, 2019. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329097/WHO-IVB-19.07-eng.pdf?ua=1> – Текст: электронный.
112. Охват иммунизацией. Switzerland: World Health Organization, 2021. - URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> - Текст: электронный.
113. Баранов, А. А. Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей. Методические рекомендации / под редакцией А. А. Баранова. - Москва: ПедиатрЪ. - 2019. – 52 с.
114. Immunization of preterm infants: current evidence and future strategies to individualized approaches / M. I. Fortmann, J. Dirks, S. Goedicke-Fritz [et al.]. – DOI <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00957-1> // *Seminars of Immunopathology*. – 2022. - Volume 44 (6). – P. 767-84.
115. Вакцинация недоношенных детей / Е. В. Анциферова, Т. Е. Таранушенко, Т. В. Кустова [и др.] // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. – 2020. – Том 99, № 1. – С. 111-116.
116. Safety and Immunogenicity of Early Bacillus Calmette-Guérin Vaccination in Infants Who Are Preterm and/or Have Low Birth Weights: A Systematic Review and Meta-analysis / S. Badurdeen, A. Marshall, H. Daish [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2018.4038 // *JAMA Pediatrics*. – 2019. – Volume 173 (1). – P. 75-85.

117. Таточенко, В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей / В.К. Таточенко // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Том 10, №4. – С. 30-36.
118. Early Childhood Vaccination Status of Preterm Infants / A. M. Hofstetter, E. N. Jacobson, M. P. deHart, J.A. Englund. – DOI 10.1542/peds.2018-3520 // Pediatrics. – 2019. – Volume 144 (3). – P. e20183520.
119. Sisson, H. Vaccination timeliness in preterm infants: An integrative review of the literature / H. Sisson, E. Gardiner, R. Watson. – DOI 10.1111/jocn.13916 // Journal of Clinical Nursing. – 2017. – Volume 26 (23-24). – P. 4094-4104.
120. Variability in Immunization Practices for Preterm Infants / S. H. Gopal, K. M. Edwards, B. Creech, J. H. Weitkamp. – DOI 10.1055/s-0038-1660453 // American Journal Perinatology. – 2018. – Volume 35 (14). – P. 1394-1398.
121. Vaccination timeliness and associated factors among preterm infants at a tertiary hospital in Uganda / I. Nakatudde, J. Rujumba, F. Namiro [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0221902 // PLoS One. – 2019. – Volume 14 (9). – P. e0221902.
122. Timeliness of immunisations in preterm infants in the Netherlands / E.D.M. Rouers, G.A.M. Berbers, J.A.P. van Dongen, E.A.M. Sanders, P. Bruijning-Verhagen, PRIEMA study group // Vaccine. – 2019. – Volume 37 (39). – P. 5862-5867.
123. Bary-Weisberg, D. Vaccination timeliness and completeness among preterm and low birthweight infants: a national cohort study / D. Bary-Weisberg, C. Stein-Zamir. – DOI 10.1080/21645515.2020.1840255 // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2021. – Volume 17 (6). – P. 1666-1674.
124. Sadeck, L. D. S. R. An update on vaccination in preterm infants / L. D. S. R. Sadeck, R. Á. Kfourir. – DOI 10.1016/j.jpmed.2022.12.004 // Jornal de Pediatria (Rio J). – 2023. – Volume 99 (1). – P. 81-86.
125. Флоринская, Е. Б. Вакцинация недоношенных детей / Е. Б. Флоринская, Е. С. Кешишян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Том 66, № 6. – С. 6-16.

126. Bary-Weisberg, D. Vaccination timeliness and completeness among preterm and low birthweight infants: a national cohort study / D. Bary-Weisberg, C. Stein-Zamir. – DOI 10.1080/21645515.2020.1840255 // Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2021. – Volume 17 (6). – P. 1666-1674.
127. Миронова, А. К. Тактика повышения охвата вакцинацией детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, с использованием персонализированного подхода / А. К. Миронова, И. М. Османов, Л. Н. Мазанков [и др.] // Практика педиатра. – 2022. - № 3. – С. 30-35.
128. Проблема своевременности вакцинации детей раннего возраста и пути ее решения / И. Г. Суетина, Я. Ю. Иллек, Н. В. Хлебникова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2019. – Том 18, № 5. – С. 85-91.
129. Нефедьева, Д. Л. Особенности течения ante- и перинатального периодов у недоношенных детей: оценка нейробиологических факторов риска, влияющих на развитие ребенка / Д. Л. Нефедьева, М. В. Белоусова // Практическая медицина. – 2019. - Том 17, №3. – С. 89-95.
130. Рагимова, Н. Д. Комплексная оценка состояния недоношенных детей с перинатальной инфекцией / Н. Д. Рагимова. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. - URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28998>.
131. Особенности нервно-психического развития недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / А. К. Миронова, М. Г. Самигулина, И. М. Османов // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2021. – Том 66, № 1. – С. 59-65.
132. Oldenburg, K. S. Genetic and epigenetic factors and early life inflammation as predictors of neurodevelopmental outcomes / K. S. Oldenburg, T. M. O'Shea, R. C. Fry. – DOI 10.1016/j.siny.2020.101115 // Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. – 2020. – Volume 25 (3). – P. 101115.
133. Chorioamnionitis and risk of long-term neurodevelopmental disorders in offspring: a population-based cohort study / E. Tsamantioti, S. Lisonkova, G.

- Muraca. – DOI 10.1016/j.ajog.2022.03.028 // American Journal of Obstetrics Gynecology. – 2022. – Volume 227 (2). – P. 287.e1-287.e17.
134. Cerebral palsy in children: a clinical overview / D. R. Patel, M. Neelakantan, K. Pandher, J. Merrick. – DOI 10.21037/tp.2020.01.01 // Translational Pediatrics. – 2020. - Volum 9 (1). – P. 125-S135.
 135. Association of Cystic Periventricular Leukomalacia and Postnatal Epilepsy in Very Preterm Infants / P. M. Wu, C. Y. Wu, C. I. Li [et al.]. – DOI 10.1159/000529998 // Neonatology. – 2023. – Volume 120 (4). – P. 500-507.
 136. The Impact of Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia on Mortality and Neurodevelopmental Outcome in Very Preterm and Very Low Birthweight Infants: A Prospective Population-based Cohort Study / A. Pascal, N. de Bruyn, G. Naulaers [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2023.113600 // The Journal of Pediatrics. – 2023. – Volume 262. – P. 113600.
 137. Brusselaers, N. Risk of neurodevelopmental impairment in Swedish preterm children treated for necrotizing enterocolitis: retrospective cohort study / N. Brusselaers, J. Simin, H. E. Lilja. – DOI 10.1093/bjsopen/zrae131 // BJS Open. – 2024. – Volume 8 (6). – P. zrae131.
 138. Early-life respiratory trajectories and neurodevelopmental outcomes in infants born very and extremely preterm: A retrospective study / W. H. Yu, C. H. Chu, Y. C. Lin [et al.]. – DOI 10.1111/dmcn.15234 // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2022. – Volume 64 (10). – P. 1246-1253.
 139. Hibbs, A. M. Respiratory morbidity and neurodevelopmental outcomes in infants born preterm: A complex web / A. M. Hibbs. – DOI 10.1111/dmcn.15295 // Developmental Medicine & Child Neurology. - 2022. – Volume 64 (10). – P. 1185.
 140. Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD) - A retrospective cohort study / K. L. Nguyen, D. A. Fitzgerald, A. Webb [et al.]. – DOI 10.1016/j.prrv.2024.02.004 // Paediatric Respiratory Reviews. – 2024. – Volume 50. – P. 23-30.
 141. Risk Assessment of Cognitive Impairment at 2 Years of Age in Infants Born Extremely Preterm Using the INTERGROWTH-21st Growth Standards / A. A.

- Salas, W. A. Carlo, C. M. Bann [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2024.114239 // The Journal of Pediatrics. – 2024. – Volume 275. – P. 114239.
142. Association of Growth During Infancy with Neurodevelopment and Obesity in Children Born Very Preterm: The Environmental Influences on Child Health Outcomes Cohort / T. M. O'Shea, E. T. Jensen, J. X. Yi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2024.114050 // The Journal of Pediatrics. - 2024. – Volume 271. – P. 114050.
143. Growth During Infancy After Extremely Preterm Birth: Associations with Later Neurodevelopmental and Health Outcomes / T. M. O'Shea, H. M. Register, J. X. Yi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2022.08.015 // The Journal of Pediatrics. – 2023. – Volume 252. – P. 40-47.
144. Preterm birth subtypes, placental pathology findings, and risk of neurodevelopmental disabilities during childhood / R. Raghavan, B. B. Helfrich, S. R. Cerda [et al.]. – DOI 10.1016/j.placenta.2019.06.374 // Placenta. – 2019. – Volume 83. – P. 17-25.
145. Microorganisms in the Placenta: Links to Early-Life Inflammation and Neurodevelopment in Children / M. S. Tomlinson, K. Lu, J. R. Stewart [et al.]. – DOI 10.1128/CMR.00103-18 // Clinical Microbiology Reviews. – 2019. – Volume 32 (3). – P. e00103-18.
146. Maternal Obesity during Pregnancy is Associated with Lower Cortical Thickness in the Neonate Brain / X. Na, N. E. Phelan, M. R. Tadros [et al.]. – DOI 10.3174/ajnr.A7316 // AJNR American Journal of Neuroradiology. – 2021. - Volume 42 (12). – P. 2238-2244.
147. Neonatal inflammation and its association with asthma and obesity in late childhood among individuals born extremely preterm / C. Emmanuel, A. Oran, E. T. Jensen [et al.]. – DOI 10.1038/s41390-024-03325-x // Pediatric Research. – 2024.
148. A systematic review of MRI studies on the effects of maternal obesity on offspring brain structure and function / M. Parsaei, S. M. Hashemi, H. S. Moghaddam, B. S. Peterson. – DOI 10.1002/jnr.25368 // Journal of Neuroscience Research. – 2024. – Volume 102 (7). – P. e25368.

149. Maternal pre-pregnancy obesity affects the uncinate fasciculus white matter tract in preterm infants / J. Y. Lee, H. J. Lee, Y. H. Jang [et al.] // Front. Pediatrics. – 2023. - Volume 11.
150. Relationship of prenatal maternal obesity and diabetes to offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders: a narrative review / L. Kong, X. Chen, M. Gissler, C. Lavebratt. – DOI 10.1038/s41366-020-0609-4 // International Journal of Obesity. – 2020. - Volume 44 (10). – P. 1981-2000.
151. Inzani, I. Programming by maternal obesity: a pathway to poor cardiometabolic health in the offspring / I. Inzani, S. E. Ozanne. – DOI 10.1017/S0029665122001914 // Proceedings of the Nutrition Society. – 2022. – Volume 81 (3). – P. 227-242.
152. Введение в неврологию развития / А. Б. Пальчик. – Санкт-Петербург: КОСТА. - 2007. – 367 с.
153. Нормативные параметры ЭКГ у детей. Методические рекомендации / Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова, И. И. Киселева [и др.] - Москва: МЕДПРАКТИКА-М. - 2018. – 20 с.
154. Врожденные пороки сердца: справочник для врачей / Е. В. Кривошекова, И. А. Ковалева, под редакцией В. М. Шипулина - Томск: STT. - 2009. – 287 с.
155. Амбулаторная эхокардиография у детей: руководство / А. С. Воробьев – Санкт-Петербург: СпецЛит. - 2010. – 561 с.
156. Glover, V. Fetal Programming and Public Policy / V. Glover, T. G. O'Connor, K. J. O'Donnell. – DOI 10.1016/j.jaac.2022.11.010 // Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2023. - Volume 62 (6). - P. 618-620.
157. Mulcaire-Jones, G. The First Thousand Days of Life / G. Mulcaire-Jones, R. Scanlon // Issues in Law & Medicine. – 2022. - Volume 37 (2). – P. 249-256.
158. Maturation of the cardiac autonomic regulation system, as function of gestational age in a cohort of low risk preterm infants born between 28 and 32 weeks of gestation / I. M. Hadas, M. Joseph, Z. Luba, K.L. Michal. - DOI 10.1515/jpm-2020-0482 // Journal of Perinatal Medicine. – 2021. – Volume 49 (5). – P. 624-629.
159. Эхографические особенности структур головного мозга у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в

- сопоставлении с клинической картиной / А. К. Миронова, И. М. Османов, К. В. Ватолин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Том 66, №5. – С. 118–126.
160. Neurodevelopmental and Behavioral Outcomes in Extremely Premature Neonates With Ventriculomegaly in the Absence of Periventricular-Intraventricular Hemorrhage / A. Pappas, I. Adams-Chapman, S. Shankaran [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2017.3545 // JAMA Pediatrics. – 2018. – Volume 172 (1). – P. 32-42.
161. Стоцкая, Г.Е. Особенности гемопоэза в раннем неонатальном периоде у детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Г. Е. Стоцкая, А. М. Литвинова, Л. А. Пестряева // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2010. – Том 89, № 1. – С. 37-40.
162. Blood parameters of preterm neonates: postnatal evolution according to gestational age / P. Roudil, C. Vasselon, B. Trombert-Paviot [et al.]. – DOI 10.1111/ijlh.12629 // International Journal Laboratory Hematology. – 2017. – Volume 39 (3). – P. 317-328.
163. Динамика показателей гемограммы у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела / Л. В. Ледяйкина, Л. А. Балыкова, А. В. Герасименко и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Том 62, № 6. – С. 51–56.
164. Боконбаева, С. Дж. Факторы риска и структура заболеваемости и смертности недоношенных детей / С. Дж. Боконбаева, Б. К. Урматова, Е. Г. Ким // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2022. – № 6. – С. 27-33.
165. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018 / E. F. Bell, S. R. Hintz, N. I. Hansen [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2022.7723 // JAMA. – 2022. – Volume 327 (3). – P. 248-263.

166. Шамсутдинов, А. С. Йододефицитное состояние у недоношенных новорожденных и возможности коррекции / А. С. Шамсутдинов // Достижения науки и образования. - 2022. – Том 81, №1. – С 56-61.
167. Адельмурзина, А. И. Тиреоидная дисфункция у недоношенных новорожденных ретроспективный анализ / А. И. Адельмурзина, В. В. Викторов // Современные проблемы науки и образования. - 2024. – Том 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33384>
168. Vaccination recommendations, immunization status and safety of vaccination for premature infants in Zhejiang, China / Y. Xu, C. Ji, Y. Liu [et al.]. - DOI 10.1080/14760584.2020.1831917 // Expert Review of Vaccines. – 2020. – Volume 19 (10). – P. 973-981.
169. Tooke, L. A successful preterm vaccination program in a neonatal unit in a developing country / L. Tooke, B. Louw. – DOI 10.1016/j.heliyon.2019.e02857 // Heliyon. – 2019. – Volume 5 (11). - P. e02857.
170. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике: как изменить ситуацию? / Н. И. Брико, А. Я. Миндлина, Н. П. Галина [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2019. – Том 4, №4. - С. 8-18.
171. Приверженность к вакцинации: взгляд родителей и медицинских работников детских поликлиник (на примере Ивановской области) / А. В. Шишова, Л. А. Жданова, Т. В. Русова, И. В. Иванова // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2023. – Том 31, № 11. – С. 42-49.
172. Изучение процесса формирования доверия к вакцинации у приоритетных контингентов в различных эпидемических ситуациях (социологическое исследование) / Е. А. Будникова¹, О. И. Кубарь, О. В. Иозефович, С. М. Харит // Журнал инфектологии. – 2023. - Том 15, № 2. – С. 123-132.
173. Early neurodevelopmental outcomes of preterm infants with intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia / N. S. Ng, A. Razak, P. Chandrasekharan [et al.]. – DOI 10.1111/jpc.16654 // Journal of Paediatrics and Child Health. – 2024. - Volume 60 (11). – P. 669-674.

174. The factors associated with transient hypothyroxinemia of prematurity / A. Yilmaz, Y. Ozer, N. Kaya [et al.]. – DOI 10.1186/s12887-021-02826-6 // BMC Pediatrics. – 2021. – Volume 21 (1). – P. 344.
175. Зиядуллаева, Х. О. Особенности нейросонографии у новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию / Х.О. Зиядуллаева // Re-health journal. - 2023. – Том 19, №3. – С. 43-49.
176. Rai, R. Hypothyroxinemia in sick term neonates and its risk factors in an extramural neonatal intensive care unit: a prospective cohort study / R. Rai, D. K. Singh, B. K. Bhakhri. – DOI 10.20945/2359-3997000000500 // Archives of Endocrinology and Metabolism. – 2022/ - Volume 66 (4). – P. 466-471.
177. Incidence and risk factors of transient hypothyroxinemia of prematurity: a prospective cohort study / G. Maneenil, M. Juthong, A. Thatrimontrichai [et al.]. – DOI 10.24953/turkjpmed.2023.94 // The Turkish Journal of Pediatrics. – 2023. – Volume 65 (4). – P. 562-571.
178. Progress in the study of association between hematological indicators and retinopathy of prematurity (Review) / W. Tang, Y. Zhang, H. Zhang [et al.]. – DOI 10.3892/br.2024.1799 // Biomedical Reports. – 2024. – Volume 21 (2). – P. 111.
179. The association of severe anemia, red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis in neonates / J. Song, H. Dong, F. Xu [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0254810 // PLoS One. – 2021. Volume 16 (7). – P. e0254810.
180. RBC transfusion and necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a multicenter observational study / D. Dang, X. Gu, S. Jiang [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-024-64923-7 // Scientific Reports. – 2024. – Volume 14 (1). – P. 14345.
181. Факторы риска, ассоциированные с рождением детей с массой тела менее 2500 г: результаты ретроспективного когортного многоцентрового исследования / И. А. Деев, К. В. Куликова, О. С. Кобякова и др. // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Том 13, № 6. – С. 549-553.
182. Active or passive maternal smoking increases the risk of low birth weight or preterm delivery: Benefits of cessation and tobacco control policies / M. H. Delcroix,

- C. Delcroix-Gomez, P. Marquet [et al.]. – DOI 10.18332/tid/156854 // Tobacco Induced Diseases. – 2023. – Volume 21. – P. 72.
183. Fetal growth restriction, low birth weight, and preterm birth: Effects of active or passive smoking evaluated by maternal expired CO at delivery, impacts of cessation at different trimesters / C. Delcroix-Gomez, M. H. Delcroix, A. Jamee [et al.]. – DOI 10.18332/tid/152111 // Tobacco Induced Diseases. – 2022. – Volume 20. – P. 70.
184. The effect of active and passive smoking during pregnancy on birth outcomes: A cohort study in Shanghai / X. Wang, X. Gao, D. Chen [et al.]. – DOI 10.18332/tid/188866 // Tobacco Induced Diseases. – 2024. – Volume 22. – P. 122
185. Состояние здоровья детей в зависимости от условий и образа жизни семьи (обзор литературы) / А. П. Денисов, О. А. Кун, О. А. Денисова [и др.]. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2017. - № 10 (2). - С. 236-240.
186. Шабунова, А. А. Условия жизни семей с новорожденными детьми и факторы формирования здоровья в детстве / А. А. Шабунова, Н. А. Кондакова // Социологические исследования. – 2017. - № 3. – С. 106-114.
187. Kalaij, A. G. I. Factors Associated With Vaccination Compliance in Southeast Asian Children: A Systematic Review / A. G. I. Kalaij, M. Sugiyanto, A.F. Ilham. – DOI 10.1177/10105395211014640 // Asia Pacific Journal Public Health. - 2021. - Volume 33 (5). – P. 479-488.