

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СИБИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

на правах рукописи

КУЛИКОВА КРИСТИНА ВИКТОРОВНА

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО
ГОДА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С НИЗКОЙ, ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ
МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ**

14.01.08 – педиатрия

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент
И.А. Деев**

ТОМСК-2016

Оглавление

Введение.....	7
Глава 1. Клинико-функциональные особенности детей, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (обзор литературы).....	16
1.1 Низкая, очень низкая, экстремально низкая масса тела при рождении: определения, распространенность.....	16
1.2 Факторы риска рождения детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела.....	18
1.2.1 Ассоциация между возрастом женщины и неблагоприятными неонатальными исходами	18
1.2.2 Взаимосвязь антропометрических характеристик женщины с неблагоприятными неонатальными исходами	21
1.2.3 Связь социальных факторов матери с неблагоприятными неонатальными исходами	23
1.2.4 Влияние соматической патологии женщины на наличие неблагоприятных неонатальных исходов.....	24
1.2.5 Ассоциация между психическими заболеваниями женщины и неблагоприятными неонатальными исходами.....	26
1.2.6 Влияние отдельных фармакотерапевтических средств, принимаемых во время беременности, на формирование неблагоприятных неонатальных исходов.....	26
1.2.7 Взаимосвязь курения женщины с неблагоприятными неонатальными исходами	29
1.2.8 Влияние употребления алкогольных напитков женщиной на развитие неблагоприятных неонатальных исходов.....	31
1.3 Особенности физического и нервно-психического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при	

рождении.....	32
1.3.1 Закономерности физического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении	32
1.3.2 Характеристики развития двигательной активности (моторной функции) детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении	34
1.3.3 Особенности нервно-психического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.....	36
1.3.4 Основные характеристики развития когнитивных функций и формирования уровня интеллекта детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.....	37
1.4 Структура сопутствующей патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении	39
1.4.1 Заболевания органов чувств у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении	39
1.4.2 Патологические состояния центральной нервной системы у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.....	41
1.4.3 Болезни органов дыхания у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении	41
1.4.4 Заболевания сердечно-сосудистой системы у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении	44
1.4.5 Патология системы крови у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении	45
1.4.6 Болезни желудочно-кишечного тракта у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении	46
1.5 Генетическая предрасположенность к рождению детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела	47
1.5.1 Взаимосвязь между генетической расой матери и полом	

ребенка и неблагоприятными неонатальными исходами	47
Глава 2. Клинические группы и методы исследования.....	51
2.1 Протокол исследования.....	51
2.2 Методы исследования.....	58
Глава 3. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследования	69
3.1 Клиническая характеристика детей, имевших нормальную массу тела при рождении (Группа 1).....	69
3.2 Клиническая характеристика детей, имевших низкую массу тела при рождении (Группа 2).....	70
3.3 Клиническая характеристика детей, имевших очень низкую массу тела при рождении (Группа 3).....	74
3.4 Клиническая характеристика детей, имевших экстремально низкую массу тела при рождении (Группа 4).....	78
3.5 Сравнительная характеристика групп пациентов по массе тела при рождении, включенных в исследование	93
Глава 4. Анализ факторов риска рождения детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.....	107
4.1 Сравнительная характеристика анамнестических данных матерей детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении	107
4.1.1 Ассоциация между возрастом и физическим развитием женщины и неблагоприятными неонатальными исходами	107
4.1.2 Взаимосвязь социальных факторов матери с неблагоприятными неонатальными исходами	108
4.1.3 Влияние соматической патологии женщины на наличие неблагоприятных неонатальных исходов.....	111
4.1.4 Влияние отдельных фармакотерапевтических средств, принимаемых за 6 месяцев до наступления во время беременности,	

на формирование неблагоприятных неонатальных исходов	113
4.1.5 Влияние курения и употребления алкогольных напитков женщиной на развитие неблагоприятных неонатальных исходов ...	115
4.1.6 Ассоциация комбинации отдельных факторов-предикторов со стороны матери с развитием неблагоприятных неонатальных исходов	117
4.2 Сравнительная характеристика анамнестических данных отцов детей, включенных в исследование, в зависимости массы тела при рождении	120
Глава 5. Особенности развития детей, имевших при рождении низкую, очень низкую и экстремально низкую массу тела, в течение первого года жизни	123
5.1 Особенности физического развития детей, включенных в исследование, в зависимости от группы по массе тела при рождении	123
5.2 Особенности нервно-психического развития детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении	131
5.3 Особенности функциональной характеристики основных органов и систем у детей, включенных в исследование, в зависимости от группы по массе тела при рождении	136
5.4 Особенности структуры заболеваемости и групп здоровья детей, включенных в исследование, в зависимости от группы по массе тела при рождении.....	140
Глава 6. Обсуждение результатов.....	149
6.1 Факторы риска рождения детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела	150
6.2 Особенности физического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении	153
6.3 Особенности нервно-психического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении	155

6.4 Структура сопутствующей патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении	157
Заключение.....	159
Список сокращений и условных обозначений.....	163
Список литературы.....	165

Введение

Актуальность темы исследования

Здоровье человека в большей мере определяется перинатальным периодом, так как заболевания плода во время беременности, родов и болезни новорожденного могут оказывать неблагоприятное развитие в течение всей последующей жизни. В этой связи пристального внимания заслуживают дети, родившиеся ранее 37 недель или 259 дней срока гестации [2].

Согласно приказу Минздравсоцразвития России №1687 от 27 декабря 2011 г. в Российской Федерации произошла смена медицинских критериев рождения, которыми стали срок гестации 22 недели и более, масса тела ребенка 500 г и более (или менее 500 г при многоплодных родах), длина тела 25 см и более (в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна). Данное обстоятельство, а также реализация государственных программ в сфере организации медицинской помощи по профилю «охрана материнства и детства» в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» по созданию сети перинатальных центров в Российской Федерации, обусловило увеличение числа детей, рожденных ранее 37 недель или 259 дней срока гестации, в общей популяции новорожденных [1, 10, 18].

Согласно данным отечественных и зарубежных авторов распространенность преждевременных родов в различных странах характеризуется переменными показателями и составляет порядка 15% от числа родившихся детей [1, 21, 132]. В Томской области данный показатель составляет 7% от общего количества новорожденных [3].

Развитие современных перинатальных технологий, совершенствование методов выхаживания и оказания специализированной медицинской помощи, способствует в настоящее время увеличению в структуре недоношенных детей числа пациентов с массой тела при рождении менее 1500 г, которые являются, в

свою очередь, являются основной группой риска по перинатальной и младенческой смертности, а также по развитию в будущем тяжелых инвалидизирующих состояний [2, 21]. Данный факт ставит перед медицинским сообществом новые проблемы, среди которых важнейшей является разработка адекватных индивидуально обоснованных принципов диспансеризации и реабилитации недоношенных новорожденных с динамическим наблюдением за особенностями их роста, развития и заболеваемости, а также идентификация факторов риска, ассоциированных с рождением маловесного ребенка, чему посвящено большое количество работ в зарубежной периодике [70, 37, 47, 104].

При этом, анализируя данные современных когортных исследований, можно сделать вывод о неоднородности полученных результатов разными авторами относительно проспективного наблюдения детей, которые были рождены с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, в различные возрастные периоды жизни, что затрудняет интерпретацию и экстраполирование этих данных на отечественную популяцию недоношенных новорожденных [2, 18, 21, 85].

Степень разработанности

Проведенные и опубликованные на данный момент когортные исследования новорожденных разнородны по своим целям, задачам и методам, выполнены на неоднородных выборках пациентов, имеют неоднозначные результаты, что не позволяет экстраполировать эти данные на Российскую популяцию в полной мере.

В этой связи проведение проспективного когортного исследования новорожденных с различной массой тела на территории Российской Федерации, с учетом ретроспективного анализа данных матери и отца, позволит установить особенности клинической характеристики детей с различной массой тела при рождении в течение первого года жизни, а также

основные факторы-предикторы, ассоциированные с рождением маловесных новорожденных в российской популяции.

Цель исследования

Установить особенности клинической характеристики детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении для разработки дополнительных критериев прогноза физического и нервно-психического развития детей в течение первого года жизни.

Задачи исследования

1. Оценить значимость факторов риска, влияющих на рождение детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела.
2. Провести сравнительный анализ структуры заболеваемости детей в проспективном наблюдении, в зависимости от массы тела при рождении, пола.
3. Установить особенности функциональной характеристики основных органов и систем (центральная нервная система, сердечно-сосудистая система, другие органы и системы) у детей, в зависимости от массы тела при рождении.
4. Изучить особенности физического и нервно-психического развития детей в проспективном наблюдении, в зависимости от массы тела при рождении.
5. Разработать дополнительные критерии прогноза физического и нервно-психического развития детей в проспективном наблюдении, в зависимости от массы тела при рождении.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации выполнено многоцентровое когортное проспективное исследование новорожденных с длительностью наблюдения 12 месяцев. В рамках выполненного эпидемиологического исследования впервые

дана комплексная оценка факторов биологического и социального анамнеза матери и отца, ассоциированных с рождением ребенка с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в российской когорте. Установлено, что со стороны матери достоверными факторами, ассоциированными с рождением маловесного новорожденного, являются возраст старше 35 лет, рост ниже 160 см и масса тела при постановке на учет в женскую консультацию, отсутствие высшего образования и трудовой деятельности, незамужний статус, наличие отдельных сопутствующих патологических состояний и курение во время беременности. При этом комбинация указанных факторов (наличие 3^x и более) увеличивает шанс рождения новорожденного с массой тела менее 2500 г более чем в 10 раз.

Обосновано, что предиктором рождения ребенка с массой тела менее 2500 г со стороны отца является только курение мужчины в течение беременности женщины.

Приоритетными являются данные о критериях прогноза физического и нервно-психического развития недоношенных детей. Установлено, что дети с массой тела при рождении менее 1000 г, в фактическом и скорректированном возрасте 12 месяцев жизни имеют наибольшую вероятность низкого, дисгармоничного физического развития и нутритивной недостаточности, в сравнении с детьми, имеющими НМТ и ОНМТ при рождении. Показана взаимосвязь пренатальных биологических (вес, рост матери) и постнатальных факторов (гипертиреотропинемия у ребенка в периоде новорожденности) с нарушением физического развития в течение первого года жизни у детей, имеющих массу тела при рождении менее 2500 г.

Получены новые данные о том, что в исследуемой когорте маловесных пациентов в скорректированном возрасте 12 месяцев жизни наибольший шанс отставания двигательной и нервно-психической функций ЦНС зафиксирован в группе ЭНМТ в сравнении с ОНМТ и НМТ при рождении. Взаимосвязь задержки психомоторного развития показана в отношении наличия тяжелой

органической патологии ЦНС (например, ВЖК III-IV степени) в раннем неонатальном периоде.

Впервые в рамках когортного исследования получены данные о заболеваемости группы маловесных новорожденных. Так, наибольшая частота обострений БЛД (52,94%), нутритивной недостаточности (45,10%), гипертиреотропинемии (88,24%) и патологии органов чувств (44,10%) в течение первого года жизни были выявлены в группе детей с ЭНМТ. В когорте новорожденных, имевших массу тела менее 2500 г при рождении, наблюдалось наибольшее число случаев острых респираторных заболеваний (85,16%) и обструктивных бронхитов (95,56%) в сравнении с детьми, которые были рождены с нормальной массой тела.

Теоретическая и практическая значимость работы

Рекомендации о критериях прогноза физического и нервно-психического развития недоношенных детей, состоянии их здоровья на первом году жизни, научно обоснованы и могут быть рекомендованы к использованию в широкой клинической практике, так как получены в рамках когортного проспективного многоцентрового исследования. Полученные данные можно использовать для прогнозирования рождения ребенка с массой тела менее 2500 г, как на этапе планирования, так и в течение всей беременности. Выявленные факторы риска биологического и социального анамнеза матери и отца могут быть применены для формирования групп риска по рождению маловесных новорожденных и, соответственно, применяться для разработки индивидуальных программ предупреждения преждевременных родов.

Представленные результаты комплексного динамического наблюдения физического и нервно-психического развития маловесных детей, а также их структуры заболеваемости в течение первого года жизни, могут быть использованы для разработки новых принципов диспансеризации и реабилитации данной группы пациентов и предупреждения развития

патологических состояний, многие из которых являются причиной развития инвалидизации в последующие периоды жизни.

Результаты настоящей работы могут быть рекомендованы для включения в учебные программы дипломной и последипломной подготовки неонатологов, педиатров.

Полученные результаты используются в работе консультативно-диагностического отделения и педиатрического стационара ОГАУЗ «Областной перинатальный центр» г. Томска, ОГАУЗ «Детская больница №1». Материалы проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедре факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета для студентов лечебного и педиатрического факультетов.

Практические рекомендации

1. На этапе постановки женщины на учет по беременности в женскую консультацию рекомендуется осуществлять подробный учет факторов биологического и социального анамнеза матери и отца, ассоциированных с рождением ребенка с массой тела менее 2500 г, с целью формирования индивидуальных программ наблюдения с участием неонатолога.
2. В случае наличия у ребенка при рождении экстремально низкой массы тела, с учетом 3-кратной вероятности развития нутритивной недостаточности и 7-кратного шанса – низкого физического развития к моменту достижения скорректированного 12-месячного возраста, необходима разработка индивидуального плана ведения данной когорты пациентов с обязательным использованием метода расчета энтерального питания по калоражу.
3. В случае рождения ребенка с экстремально низкой массой тела, учитывая 5-кратную вероятность отставания двигательной функции и более чем 12-кратный шанс задержки психического развития к скорректированному 12-месячному возрасту, необходимо увеличить кратность наблюдения

неврологом и психологом в течение первого года данной когорты пациентов.

Методология и методы исследования

Согласно поставленным задачам выбраны методологически оправданные и высокоинформативные методы исследования, которые выполнялись на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ОГАУЗ «Областной перинатальный центр» г. Томска.

Было спланировано и проведено проспективное когортное исследование новорожденных по единому протоколу в 5 исследовательских центрах: г. Томск (ОГАУЗ «Областной перинатальный центр»), г. Саранск, (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Мордовия «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр»), г. Пермь (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница), г. Чита (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Забайкальский краевой перинатальный центр»), г. Санкт-Петербург (Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница №17 св. Николая Чудотворца»).

В рамках протокола описана клиническая характеристика изучаемых групп детей, проведен ретроспективный сбор и анализ биологического и социального анамнеза матери и отца в течение 6-ти месяцев до момента наступления беременности и в течение всего периода вынашивания ребёнка с целью определения факторов риска, ассоциированных с рождением маловесного ребенка, выполнена сравнительная оценка физического и нервно-психического развития, клинико-функциональных показателей детей в проспективном наблюдении, в зависимости от массы тела при рождении, в течение периода наблюдения длительностью 12 месяцев (в случае рождения ребенка ранее 37

недель срока гестации высчитывался дополнительно скорректированный 12-месячный возраст).

Положения, выносимые на защиту

1. Сочетание биологических (возраст, масса тела, рост) и социальных факторов (уровень образования и трудовой занятости, замужний статус), хронические неинфекционные заболевания в различных комбинациях увеличивает вероятность рождения ребенка с массой тела менее 2500 г более чем в 10 раз ($R^2=0,644$; $\chi^2=0,587$, $df=8$, $p=0,587$).
2. Дети с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1000 г) имеют вероятность наличия трех и более заболеваний в неонатальном периоде (ретинопатия недоношенных, бронхолегочная дисплазия, некротический энтероколит, внутрижелудочковое кровоизлияние, гипертиреотропинемия) в 44 раза чаще (ОШ=44,52; ДИ95% 15,5–127,5) в сравнении с детьми с очень низкой и низкой массой тела при рождении. При этом в случае достижения массы тела при рождении 1000 г и выше вероятность наличия сопутствующей патологии сокращается более чем в 5 раз.
3. Дети с экстремально низкой массой тела при рождении в 12-месячном скорректированном возрасте имеют достоверно большую вероятность низкого, дисгармоничного физического развития, отставания двигательной функции и задержки психического развития в сравнении с детьми с очень низкой и низкой массой тела при рождении. Дополнительными факторами-предикторами данных нарушений физического и нервно-психического развития являются отдельные антропометрические параметры матери (вес, рост) и гипертиреотропинемия у ребенка в периоде новорожденности.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается выполнением работы в соответствии с протоколом клинического исследования, достаточным объемом клинического материала, а также адекватных и современных методов анализа и статистической обработки результатов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на VIII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2015), врачебной конференции ОГАУЗ «Областной перинатальный центр» (Томск, 2015), врачебной конференции ОГАУЗ «Детская больница №1» (Томск, 2015), конгрессе «Здравоохранение России. Технологии опережающего развития» (Томск, 2015), III Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Сибирские чтения» (Новосибирск, 2016), научно-практическом семинаре «Перинатальная медицина: от внутриутробного периода к здоровому детству» (Новосибирск, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии (Нижний Новгород, 2016), IX Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2016), совещании кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (Томск, 2016).

Личное участие автора

Автор принимал непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах от разработки идеи исследования и проектирования протокола до статистического анализа, обсуждения и публикации результатов исследования.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 179 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав собственных наблюдений (3-5 главы), обсуждения, заключения, списка

сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 28 таблицами. Список источников цитируемой литературы включает в себя 139 работ, из которых 6 отечественных и 133 зарубежных авторов.

Глава 1. Клинико-функциональные особенности детей, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (обзор литературы)

1.1 Низкая, очень низкая, экстремально низкая масса тела при рождении: определения, распространенность

Перинатальный период – это период с 22 полных недель беременности (154 дня) до окончания 7 дня после родов, который принято разделять на 3 периода: антенатальный (с момента образования зиготы до начала родов), интранатальный (от начала родовой деятельности до рождения ребенка) и ранний неонатальный (с момента рождения до 6 дней 23 часов и 59 минут жизни) [2]. Помимо этого в рамках неонатального периода выделяют и поздний неонатальный период, протекающий с 7 дня до 27 дней 23 часов 59 минут жизни [2].

Здоровье человека в большей мере определяется перинатальным периодом, так как заболевания плода во время беременности, родов и болезни новорожденного могут оказывать неблагоприятное развитие в течение всей последующей жизни. Согласно международным дефинициям доношенным определяют ребенка, рожденного при сроке беременности 38-42 недели. Соответственно, недоношенным считают новорожденного, родившегося до окончания 37-й недели беременности [2].

Независимо от гестационного возраста на основании результатов первого взвешивания выделяют следующие категории детей:

- p
ребенок с низкой массой тела при рождении (НМТ) – ребенок любого срока гестации, имеющий при рождении массу тела менее 2500 г;
- p
ребенок с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) - ребенок

любого срока гестации, имеющий при рождении массу тела менее 1500 г;

- р
ребенок с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ) - ребенок любого срока гестации, имеющий при рождении массу тела менее 1000 г [2].

Согласно приказу Минздравсоцразвития России №1687 от 27 декабря 2011 г. в Российской Федерации произошла смена медицинских критериев рождения, которыми стали срок гестации 22 недели и более, масса тела ребенка 500 г и более (или менее 500 г при многоплодных родах), длина тела 25 см и более (в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна). Данное обстоятельство обусловило увеличение числа детей, рожденных ранее 37 недель или 259 дней срока гестации, в общей популяции новорожденных [1, 10, 18].

Согласно данным отечественных и зарубежных авторов распространенность преждевременных родов в различных странах характеризуется переменными показателями и составляет порядка 15% от числа родившихся детей [132, 21]. Так, например, в США частота рождения детей ранее 37 недель срока гестации составляет 10–13%, в Европейских странах 5–7%, в Республике Чили за 17-летний промежуток времени (1991–2008 гг.) отмечается рост преждевременных родов с 5% до 6,6% [12, 62]. В Томской области данный показатель составляет 7% от общего количества новорожденных [3].

При этом в структуре пациентов, рожденных ранее 37 недель или 259 дней срока гестации, ежегодно регистрируется увеличение числа детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, что обусловлено доступностью высокотехнологичной и специализированной помощи таким пациентам и внедрением современных перинатальных технологий. Так, Soll В. в 2015 г. опубликовал данные 20-летнего (1993–2012 гг.) проспективного наблюдения в США 34636 детей со

сроком гестации при рождении менее 28 недель, согласно которым было установлено, что за период с 2009 по 2012 гг. выживаемость глубоконедоношенных детей увеличилась до 33%, а при сроке гестации 24 недели за этот же период времени число выживших новорожденных достигло 65% [124]. Другое исследование, опубликованное в 2015 г. в журнале *BMC Pediatrics*, продемонстрировало, что выживаемость новорожденных с массой тела при рождении 750-900 г увеличилась с 20,4% в 2006 г. до 52,4% в 2013 г. (n=562) - p=0,001 [22].

1.2 Факторы риска рождения детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела

1.2.1 Ассоциация между возрастом женщины и неблагоприятными неонатальными исходами

Возраст матери является одним из основных неблагоприятных прогностических критериев рождения недоношенных детей с низкой массой тела и сроком гестации при рождении, что было доказано рядом авторов. Так, опубликованное в журнале *Saudi Medical Journal* исследование в 2011 г., продемонстрировало, что возраст женщины менее 17 лет (n=239) в наибольшей степени ассоциирован с рождением ребенка с ОНМТ (p=0,0091) [104]. Авторами было установлено, что в изучаемой когорте матерей зарегистрирована более высокая частота анемии во время беременности (17,5% против 7%; p=0,0008), преждевременных родов (11,6% против 7%; p<0,05), преэклампсии (7,9% против 5%) и оперативного родоразрешения (6,3% против 2%; p=0,0331) в сравнении с группой контроля. Подобные данные были получены и в 2013 г. испанскими исследователями, согласно результатам которых, женщины в подростковом возрасте имеют наиболее высокую вероятность рождения глубоконедоношенных детей (n=78391; ОШ (отношение шансов)=2,4; ДИ95% (доверительный интервал) 1,5-3,2) [65]. При этом авторы установили ассоциацию преждевременного родоразрешения и с возрастом

матери более 40 лет (ОШ=1,9; ДИ95% 1,4-2,5). Другое исследование, проведенное в рамках бразильского когортного исследования новорожденных BRISA, и опубликованное Figuerêdo E.D. et al. в 2014 г., также продемонстрировало увеличение шанса рождения недоношенных детей в популяции женщин в возрасте 12–15 лет ($n=5063$; ОШ=1,6; $p=0,04$) и 16–19 лет (ОШ=1,3; $p=0,01$) в сравнении с возрастной группой матерей 20–35 лет [64]. Авторами не была установлена статистически достоверная ассоциация между возрастом женщины более 35 лет и увеличением риска задержки внутриутробного развития плода. Согласно результатам китайского когортного исследования новорожденных ($n=112441$), опубликованного в журнале Chinese Medical Journal в 2014 г., в популяции женщин в подростковом возрасте (15–19 лет) был зарегистрирован более высокий шанс преждевременных родов (ОШ=2,1; $p<0,05$), рождения детей с массой тела менее 1500 г (ОШ=2,3; $p<0,05$), анемии во время беременности (ОШ=1,4; $p<0,05$), преэклампсии (ОШ=1,6; $p<0,05$) и перинатальной смертности (ОШ=3,6; $p<0,05$) в сравнении с группой контроля [61]. Возрастная группа матерей более 35 лет, по данным авторов, в наибольшей степени была ассоциирована с рождением детей с ОНМТ (ОШ=1,6; $p<0,05$), риском развития лейомиомы (ОШ=4,2; $p<0,05$), сахарного диабета (ОШ=2,2; $p<0,05$), артериальной гипертензии (ОШ=4,6; $p<0,05$), гестационного сахарного диабета (ОШ=2,6; $p<0,05$), преэклампсии (ОШ=2,5; $p<0,05$), послеродового кровотечения (ОШ=1,5; $p<0,05$), предлежания плаценты (ОШ=2,7; $p<0,05$), отслойки плаценты (ОШ=1,4; $p<0,05$), родоразрешением путем кесарева сечения (ОШ=2,1; $p<0,05$), макросомией плода (ОШ=1,2; $p<0,05$) и перинатальной смертностью (ОШ=1,6; $p<0,05$) в сравнении с женщинами в возрасте 20–30 лет [61]. Похожие результаты получены и в исследовании Kawakita T. et al. в 2015 г., где была продемонстрирована связь между возрастом женщины меньше 16 лет и увеличением вероятности рождения детей со сроком гестации менее 37 недель ($n=43537$; ОШ=1,4; ДИ95% 1,1-1,6), анемии во время беременности (ОШ=1,3;

ДИ95% 1,1-1,5) и послеродового кровотечения (ОШ=1,5; ДИ95% 1,1-1,9) в сравнении с группой контроля [9]. При этом авторами было установлено, что изучаемая возрастная группа матерей, в том числе, является и протективным фактором в отношении оперативного родоразрешения (ОШ=0,5; ДИ95% 0,4-0,6) и развития хориоамнионита (ОШ=0,6; ДИ95% 0,5-0,8) [9]. Работа, опубликованная в 2015 г. в журнале *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, была посвящена анализу осложнений беременности среди матерей в возрасте меньше 15 лет ($n=33777$), согласно которой в исследуемой когорте женщин был зарегистрирован более высокий шанс преждевременных родов (31,9%; $p<0,0001$), внутриутробной задержки развития плода (11,7%; $p=0,002$) и рождения детей с ОНМТ (28,9%; $p<0,001$) в сравнении с возрастной группой 20 – 30 лет [103].

Некоторое количество исследований, опубликованных в настоящее время, посвящено анализу исходов беременности в популяции женщин только старшего возраста. Так, Yogev Y. et al. в 2010 г. установили, что возрастная группа матерей более 40 лет ($n=177$) ассоциирована с высокой вероятностью преждевременных родов (ОШ=2,1; ДИ95% 1,2-3,6) и частотой оперативного родоразрешения (ОШ=31,8; ДИ95% 18,0-56,1) [102]. Авторы отмечают, что с увеличением возраста женщины увеличивается соответственно шанс развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии и рождения маловесных детей. Подобные данные были продемонстрированы Traisrisilp K. et al. (2015) и Dietl A. et al. (2015) [100, 133].

Помимо прочего, неблагоприятный неонатальный исход ассоциирован и с интервалом времени между родами и последующей беременностью, что было доказано рядом авторов, например Chen I. et al. в 2015 г. показали, что наиболее высокий шанс рождения недоношенных детей связан с интервалом между зачатиями 0–5 месяцев ($n=46243$; ОШ=1,4; ДИ95% 1,2-1,6) в сравнении с группой контроля [114]. Подобные результаты были продемонстрированы de Weger F.J. et al. в 2011 г., согласно которым интервал между родами и

последующей беременностью менее 6 месяцев был ассоциирован с повышенным шансом преждевременных родов и рождения детей с массой тела менее 1500 г [7]. При этом ассоциации с задержкой внутриутробного развития плода и исследуемого временного промежутка установлено не было.

1.2.2 Взаимосвязь антропометрических характеристик женщины с неблагоприятными неонатальными исходами

Одним из важных прогностических индикаторов течения и продолжительности беременности является физическое развитие женщины, включающие в себя преимущественно массу тела и рост, что доказано большим количеством исследований. Так, Snattingius S. et al. в 2013 г. опубликовали результаты работы, согласно которым в изучаемой популяции женщин вероятность рождения ребенка с ЭНМТ нарастала с увеличением массы тела матери во время беременности: индекс массы тела (ИМТ) 25–30 ($n=3082$; ОШ=1,3; ДИ95% 1,2-1,4), ИМТ 30–35 (ОШ=1,6; ДИ95% 1,4-1,8), ИМТ 35–40 (ОШ=2,1; ДИ95% 1,7-2,5), ИМТ>40 (ОШ=3,0; ДИ95% 2,3-3,9) [70]. Другие данные были получены тайским ученым Saereeporncharenkul K. в 2011 г., который установил, что низкая масса тела матери (ИМТ<18,5) во время беременности статистически достоверно коррелировала с рождением ребенка с ОНМТ ($n=3715$; ОШ=1,6; ДИ95% 1,3-2,0) и ЭНМТ (ОШ=1,7; ДИ95% 1,2-2,5) [118]. Подобные результаты были продемонстрированы и в 2015 г. в журнале *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, согласно которым масса тела женщины до зачатия менее 43 кг или прибавка массы во время беременности менее 8 кг были сопряжены с высоким шансом внутриутробной задержки развития плода ($n=1436$; ОШ=2,9; ДИ95% 1,9-4,5 и ОШ=3,3; ДИ95% 2,2-5,1 соответственно) и рождения ребенка с ОНМТ (ОШ=3,1; ДИ95% 1,5-6,2 и ОШ=3,4; ДИ95% 1,6-7,2 соответственно) [131]. Журнал *Obesity Reviews* в 2015 г. опубликовал систематический обзор исследований, анализирующих ИМТ женщины во время беременности и

основные риски для здоровья матери и ребенка в развивающихся странах [68]. Авторы установили, что в изучаемой популяции низкая масса тела женщины во время беременности ассоциирована с высокой вероятностью преждевременных родов (ОШ=1,1; ДИ95% 1,0-1,3), рождения ребенка с ОНМТ (ОШ=1,7; ДИ95% 1,5-1,8) и задержкой внутриутробного развития плода (ОШ=1,9; ДИ95% 1,7-2,1). Высокая масса тела и ожирение женщины во время беременности, в свою очередь, были взаимосвязаны с наибольшей частотой гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии, развития преэклампсии, оперативного родоразрешения и послеродового кровотечения в сравнении с группой контроля, что было продемонстрировано и Shin D. et al (2015) [68, 122].

Несколько исследований, представленных в открытых источниках, посвящены анализу взаимосвязи между массой тела женщины во время беременности и будущими неврологическими исходами детей. Так, Herzog M. et al в 2015 г. опубликовали работу, согласно результатам которой, ожирение матери во время беременности и хориоамнионит статистически достоверно были ассоциированы с развитием у детей перивентрикулярной лейкомаляции [54]. Другое исследование в журнале *Acta Paediatrica* продемонстрировало взаимосвязь между ожирением женщины во время беременности и неврологическим исходом детей с ЭНМТ в возрасте 2 лет [69]. Авторы установили, что ИМТ женщины во время беременности более 30 ассоциирован с нарушением умственного ($n=852$; ОШ=2,1; ДИ95% 1,3-3,5) и моторного развития (ОШ=1,7; ДИ95% 1,1-2,7) в изучаемой популяции.

Другим антропометрическим прогностическим критерием рождения недоношенного ребенка с низкой массой тела и сроком гестации является рост женщины. Исследование, опубликованное в журнале *Paediatric and Perinatal Epidemiology* в 2013 г. ($n=6421$), продемонстрировало, что рост матери меньше 155 см и прибавка массы тела во время беременности менее 9,1 кг статистически ассоциированы с высоким шансом преждевременных родов и задержкой внутриутробного развития плода [116]. Подобные данные были

показаны и в мета-анализе Kozuki N. et al в 2015 г., согласно которому рост женщины менее 145 см в наибольшей степени коррелирует с недоношенным сроком гестации при рождении ($n=177000$; ОШ=1,5; ДИ95% 1,3-1,7) и задержкой внутриутробного развития (ОШ=2,1; ДИ95% 1,4-3,2) [123].

1.2.3 Связь социальных факторов матери с неблагоприятными неонатальными исходами

Такие внешние факторы, как образование, трудовая деятельность и супружеский статус матери также оказывают влияние на течение и продолжительность беременности, что было продемонстрировано рядом авторов. Журнал *Pediatrics* в 2011 г. опубликовал исследование, анализирующее предикторы задержки роста и развития в популяции детей в возрасте 4 лет, рожденных на сроке гестации 32–36 недель, согласно которому низкий уровень материнского образования был ассоциирован с задержкой роста окружности головы ($n=1123$; ОШ=5,3; ДИ95% 1,4-20,8) [44]. Другая работа Mortensen L.H. в 2013 г., проведенная в рамках Датского когортного исследования (1997-2007), продемонстрировала протективный эффект высшего образования матери в отношении преждевременного родоразрешения ($n=471215$; ОШ=0,6; ДИ95% 0,6-0,7) и задержки внутриутробного развития плода (ОШ=0,5; ДИ95% 0,5-0,6) в сравнении с женщинами, имевшими только среднее школьное образование, что было показано, в том числе, и в 2015 г. Ruiz M. et al. [78, 79].

Влияние трудовой деятельности матери на неонатальные исходы было продемонстрировано в анализе 13 Европейских когортных исследований, опубликованном в журнале *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* в 2015 г., по результатам которого, работающие женщины имели наиболее низкую вероятность преждевременного родоразрешения ($n=200000$; ОШ=0,9; ДИ95% 0,8-0,9) и задержки внутриутробного развития плода (ОШ=0,9; ДИ95% 0,8-0,9) в сравнении с безработными матерями [71].

Некоторое количество зарубежных авторов также корреспондируют, что незамужние женщины имеют достоверно большую вероятность рождения ребенка с массой тела менее 2500 г в сравнении с замужними матерями [32, 94].

1.2.4 Влияние соматической патологии женщины на наличие неблагоприятных неонатальных исходов

Различная соматическая патология матери может иметь влияние на плод и новорожденного ребенка, что было продемонстрировано в большом количестве работ. Так, опубликованный в журнале *The BMJ* в 2013 г. систематический обзор исследований, анализирующих влияние анемии на неблагоприятное течение беременности, показал наиболее высокий шанс преждевременного родоразрешения (ОШ=1,2; ДИ95% 1,1-1,3) и рождения ребенка с ОНМТ (ОШ=1,3; ДИ95% 1,1-1,5) при наличии дефицита железа у матери в первый и второй триместр беременности [11]. Авторы установили, что прием препаратов железа во время беременности достоверно снижает вероятность рождения ребенка с ОНМТ при рождении (ОШ=0,8; ДИ95% 0,7-0,9). Подобные данные были продемонстрированы и в корейском когортном исследовании, опубликованном в 2013 г., согласно которому уровень гемоглобина менее 100 г/л у женщины до беременности был ассоциирован с высокой вероятностью преждевременного родоразрешения (n=70895; ОШ=1,5; ДИ95% 1,1-2,2), рождения ребенка с ОНМТ (ОШ=1,8; ДИ95% 1,2-2,6) и задержкой внутриутробного развития плода (ОШ=1,7; ДИ95% 1,4-2,2) в сравнении с концентрацией гемоглобина 120 – 149 г/л до зачатия [139]. При этом высокая концентрация гемоглобина в сыворотке крови (более 150 г/л) у женщины не была сопряжена с неблагоприятными исходами беременности.

Среди заболеваний дыхательной системы у женщин, оказывающих влияние на неонатальные исходы, лидирующую роль занимает бронхиальная астма (БА), что было доказано рядом авторов. Mendola P. et al. в 2014 г. опубликовали исследование влияния БА у матери на здоровье новорожденного

ребенка, согласно которому наличие астмы было ассоциировано с высоким шансом задержки внутриутробного развития плода ($n=17044$; $ОШ=1,1$; $ДИ95\% 1,1-1,2$), поступления в отделение неонатальной интенсивной терапии ($ОШ=1,1$; $ДИ95\% 1,1-1,2$), гипербилирубинемии ($ОШ=1,1$; $ДИ95\% 1,1-1,2$), развития респираторного дистресс-синдрома ($ОШ=1,1$; $ДИ95\% 1,1-1,2$), транзиторного тахипноэ ($ОШ=1,1$; $ДИ95\% 1,1-1,2$) и асфиксии при рождении ($ОШ=1,3$; $ДИ95\% 1,1-1,8$) [84]. Помимо этого авторы установили в исследуемой популяции наиболее высокую вероятность возникновения внутричерепных кровоизлияний ($ОШ=1,8$; $ДИ95\% 1,1-3,1$) и анемии ($ОШ=1,1$; $ДИ95\% 1,1-1,2$) у детей с доношенным сроком гестации. Другая работа, опубликованная в журнале *Journal of Pediatrics* в 2015 г., продемонстрировала высокий шанс преждевременного родоразрешения ($n=21944$; $ОШ=1,4$; $ДИ95\% 1,4-1,5$) в группе матерей, имевших БА [67]. Также авторы установили повышение вероятности развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) в изучаемой группе недоношенных детей от матерей с БА, которые не получали базисную кортикостероидную терапию во время беременности ($ОШ=1,5$; $ДИ95\% 1,2-2,1$) [67].

В структуре эндокринных нарушений у матери, оказывающих влияние на неонатальные исходы, основное место занимают гипофункция щитовидной железы и сахарный диабет. Так, в журнале *Gynecological Endocrinology* в 2015 г. был опубликован систематический обзор 9 исследований влияния гипотиреоза во время беременности на здоровье новорожденного, согласно которому изучаемое заболевание у женщины было ассоциировано с высоким шансом преждевременных родов ($ОШ=1,2$; $ДИ95\% 1,0-1,4$) и рождения ребенка с ОНМТ ($ОШ=1,3$; $ДИ95\% 1,0-1,7$) [130]. Knight K.M. et al. в 2012 г. по данным проведенного исследования установили, что в группе беременных женщин, страдающих сахарным диабетом, увеличивается вероятность оперативного родоразрешения, развития преэклампсии, рождения ребенка со сроком гестации менее 37 недель и макросомии в сравнении с группой контроля [59]. Авторы

отмечают, что сахарный диабет 1 типа имеет более тяжелые неблагоприятные неонатальные исходы в сравнении со 2 типом диабета.

1.2.5 Ассоциация между психическими заболеваниями женщины и неблагоприятными неонатальными исходами

Помимо соматической патологии женщины влияние на неонатальные исходы могут оказывать и психические заболевания. Журнал BJOG в 2014 г. опубликовал исследование, проведенное в рамках канадского когортного исследования (2002-2011), согласно которому шизофрения у женщины была ассоциирована с высоким шансом преждевременных родов (ОШ=1,8; ДИ95% 1,5-2,1), рождения ребенка с ОНМТ (ОШ=1,5; ДИ95% 1,2-2,0) и задержки внутриутробного развития плода (ОШ=1,5; ДИ95% 1,2-1,9) в сравнении с группой контроля [66]. Другая работа Smith K.F. et al. в 2015 г. продемонстрировала связь депрессии у женщины во время беременности и повышенной вероятности рождения маловесного ребенка (n=4123; ОШ=1,5; ДИ95% 1,1-2,1) [128].

1.2.6 Влияние отдельных фармакотерапевтических средств, принимаемых во время беременности, на формирование неблагоприятных неонатальных исходов

Учитывая факт большого распространения различной соматической патологии у женщины, некоторое количество исследований в настоящее время направлено на изучение влияния разных групп лекарственных препаратов на неонатальные исходы. Антибактериальная терапия в данном случае занимает особое место, как наиболее распространенная, Thinkhamgor J. et al. по данным кохрейновского обзора, опубликованного в 2015 г., продемонстрировали, что профилактическое назначение антибактериальной терапии во втором и третьем триместрах беременности не снижают шанс преждевременного излития околоплодных вод (n=229; ОШ=0,3; ДИ95% 0,1-1,5) и рождения ребенка ранее

37 недель срока гестации ($n=3663$; $ОШ=0,9$; $ДИ95\% 0,7-1,1$) [13]. Однако авторы установили достоверное снижение вероятности преждевременных родов в группе женщин с подтвержденным бактериальным вагинозом и, имевших в анамнезе маловесных детей ($n=258$; $ОШ=0,6$; $ДИ95\% 0,5-0,9$).

Антигипертензивные препараты, принимаемые женщиной во время беременности, также могут оказывать влияние на неонатальные исходы, что было доказано в исследовании Orbach H. et al. в 2013 г., по результатам которого назначение метилдопы или атенолола в третьем триместре было ассоциировано с повышением вероятности задержки внутриутробного развития плода ($n=1964$; $ОШ=4,4$; $ДИ95\% 3,0-6,4$) и преждевременных родов ($ОШ=3,4$; $ДИ95\% 2,9-4,7$) [50]. Таким образом, авторы сделали вывод, что хроническая артериальная гипертензия у матери вне зависимости от назначения или отсутствия специфической терапии является серьезным фактором риска неблагоприятного исхода беременности.

Большое внимание уделяется, в том числе, и влиянию иммунизации женщины во время беременности на неонатальные исходы. Так, Dodds L. et al. в 2012 г. опубликовали исследование, согласно которому группа женщин, привитых против гриппа во время беременности, имела наименьшую вероятность задержки внутриутробного развития плода ($n=1957$; $ОШ=0,8$; $ДИ95\% 0,7-0,9$) и рождения ребенка с ОНМТ ($ОШ=0,7$; $ДИ95\% 0,6-0,9$) в сравнении с не вакцинированными матерями [127]. Другая работа Adedinsewo D.A. et al. в 2013 г. продемонстрировала также результаты снижения вероятности преждевременных родов среди беременных женщин, вакцинированных против гриппа в сезон активной циркуляции вируса ($n=8393$; $ОШ=0,4$; $ДИ95\% 0,2-0,8$), что было показано и в систематическом обзоре, опубликованном в журнале BJOG в 2015 г. [55, 39].

На сегодняшний день существует большое количество исследований, анализирующих роль приема витаминных препаратов матерью во время беременности как профилактики неблагоприятных исходов для ребенка. Одна

из таких работ Catov J.M. et al. в 2011 г. в рамках датского национального когортного исследования новорожденных ($n=35897$) продемонстрировала, что регулярный прием витаминов до и во время беременности в группе женщин, имевших до зачатия ИМТ <25 , был ассоциирован со снижением шанса преждевременных родов (ОШ=0,8; ДИ95% 0,7-0,9), а также задержки внутриутробного развития плода (ОШ=0,8; ДИ95% 0,7-0,9) вне зависимости от массы тела матери [95]. Подобные данные были получены и в кохрейновских обзорах, опубликованных Haider V.A. et al. в 2012 г. ($n=75785$) и в 2015 г. ($n=137791$), по результатам которых прием женщиной во время беременности фолиевой кислоты и препаратов железа снижал вероятность задержки внутриутробного развития плода (ОШ=0,9; ДИ95% 0,8-0,9) и рождения ребенка с ОНМТ (ОШ=0,9; ДИ95% 0,8-0,9) [46]. Отдельный мета-анализ, опубликованный в журнале *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* в 2013 г., продемонстрировал взаимосвязь между уровнем основного метаболита витамина D 25(ОН)D менее 50 нмоль/л у беременной женщины и увеличением шанса развития преэклампсии (ОШ=2,1; ДИ95% 1,5-2,9), гестационного сахарного диабета (ОШ=1,4; ДИ95% 1,1-1,7), преждевременных родов (ОШ=1,6; ДИ95% 1,1-2,3) и задержки внутриутробного развития плода (ОШ=1,5 ДИ95% 1,1-2,2) [75].

Одной из серьезных медицинских проблем в настоящее время является злоупотребление различными сильнодействующими психоактивными веществами, в том числе и среди беременных женщин, что приводит к более пристальному вниманию данной проблемы среди исследователей. Так, журнал *American Journal of Obstetrics & Gynecology* в 2011 г. опубликовал систематический обзор работ, анализирующих влияние приема кокаина матерью во время беременности на плод, согласно которому в изучаемой выборке был зарегистрирован высокий шанс преждевременных родов (ОШ=3,4; ДИ95% 2,7-4,2), рождения ребенка с ОНМТ (ОШ=3,7; ДИ95% 2,9-4,6) и задержки внутриутробного развития (ОШ=3,2; ДИ95% 2,4-4,3) в

сравнении с группой контроля [43]. Другое исследование Warshak C.R. et al. в 2015 г. продемонстрировало эффект применения марихуаны женщиной во время беременности, где авторы установили в изучаемой популяции матерей увеличение вероятности задержки внутриутробного развития ($n=361$; ОШ=1,3; ДИ95% 1,1-1,6) и поступления в отделение неонатальной реанимации (ОШ=1,5; ДИ95% 1,1-2,1) [14]. При этом таких неблагоприятных исходов, как преждевременные роды и врожденные аномалии развития плода, зарегистрировано не было. Работа Nørgaard M. et al., проведенная в рамках датского национального когортного исследования и опубликованная в 2015 г., показала эффект приема во время беременности другой группы наркотических препаратов – опиоидов (бупренорфин, метадон, героин), согласно которой в изучаемой группе женщин ($n=557$) была повышена вероятность преждевременных родов (ОШ=2,8; ДИ95% 2,3-3,4), рождения ребенка с ОНМТ (ОШ=4,3; ДИ95% 3,0-6,1), задержки внутриутробного развития (ОШ=2,7; ДИ95% 1,9-4,3) и врожденных аномалий развития (ОШ=2,0; ДИ95% 1,5-2,6) [89].

1.2.7 Взаимосвязь курения женщины с неблагоприятными неонатальными исходами

Важной медицинской и социальной проблемой на сегодняшний день является широкое распространение курения табачных изделий среди женщин фертильного возраста и беременных в том числе. При этом негативное влияние на плод и дальнейшее развитие ребенка оказывает как активное, так и пассивное курение, что было доказано большим количеством исследований. Так, журнал *American Journal of Epidemiology* в 2001 г. опубликовал работу, согласно которой курение матери во время беременности было ассоциировано с увеличением шанса мертворождения ($n=25102$; ОШ=2,0; ДИ95% 1,4-2,9) и младенческой смертности (ОШ=1,8; ДИ95% 1,3-2,6) [35]. При этом авторы установили, что частота изучаемых исходов в группе женщин, отказавшихся от

курения в первом триместре, была сопоставима с некурящими матерями. Другое исследование Ко T.J. et al. в 2014 г. продемонстрировало достоверное увеличение вероятности преждевременных родов, задержки внутриутробного развития и рождения ребенка с ОНМТ в когорте женщин, куривших во время беременности, главным образом более 20 сигарет в сутки [91]. Курение отца не было ассоциировано с неблагоприятными неонатальными исходами. Подобные данные были получены и в систематическом обзоре, опубликованном в журнале *Nicotine & Tobacco Research* в 2015 г. [73].

Помимо прочего существуют работы, анализирующие влияние активного курения матери во время беременности на физическое и нервно-психическое развитие ребенка в различные возрастные периоды жизни. Среди них, исследование Isayama T. et al., опубликованное в 2015 г., согласно которому курение беременной женщины было сопряжено с неблагоприятными неонатальными исходами в группе детей с ЭНМТ: внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) III–IV степени или перивентрикулярная лейкомаляция (n=4053; ОШ=1,2; ДИ95% 1,1-1,4) и БЛД (ОШ=1,2; ДИ95% 1,0-1,3) [8]. При этом в отношении неонатальной смертности, ретинопатии тяжелой степени и некротического энтероколита в изучаемой выборке достоверных ассоциаций установлено не было. Другое исследование, представленное в журнале *Pediatric Pulmonology* в 2012 г., продемонстрировало связь курения матери во время и после беременности и 4-кратного увеличения шанса появления рецидивирующих хрипов в раннем возрасте в группе детей со сроком гестации менее 37 недель (n=419; ОШ=3,8; ДИ95% 1,8-8,0) [74].

Негативное влияние на неонатальные исходы оказывает, в том числе, и пассивное курение, что было продемонстрировано рядом исследователей. Так, Leonardi-Bee J. et al. в 2008 г. по данным систематического обзора доказали отрицательное воздействие пассивного курения матери во время беременности в виде увеличения вероятности рождения ребенка с ОНМТ (ОШ=1,3; ДИ95% 1,1-1,6) и задержки внутриутробного развития плода (ОШ=1,2; ДИ95% 1,1-1,4)

[33]. Китайские исследователи в 2014 г. опубликовали работу в журнале *American Journal of Epidemiology*, согласно которой в изучаемой выборке некурящих женщин, подвергшихся пассивному воздействию никотина во время беременности, была зарегистрирована наиболее высокая частота преждевременных родов на сроке гестации менее 32 недель ($n=10095$; $ОШ=2,0$; $ДИ95\%$ 1,4-2,8) в сравнении с группой контроля, что было продемонстрировано, в том числе, и Ion R.C. et al. в 2015 г. [57, 92]. При этом неонатальные риски увеличивались пропорционально длительности пассивного курения и не зависели от триместра.

1.2.8 Влияние употребления алкогольных напитков женщиной на развитие неблагоприятных неонатальных исходов

Безусловным фактором риска неблагоприятных материнских и неонатальных исходов является употребление матерью алкогольных напитков во время беременности. Данной проблеме посвящено очень большое внимание среди ученых. Mullally A. et al. в 2011 г. по данным когортного исследования установили достоверную ассоциацию между антенатальным приемом алкоголя только в высоких дозах (более 20 напитков (1 напиток - 1 бутылка пива/1 бокал вина или иного алкогольного напитка)/неделю) и увеличением вероятности преждевременных родов на сроке гестации менее 32 недель ($n=61241$; $ОШ=3,2$; $ДИ95\%$ 1,3-7,9) [111]. Другая работа, опубликованная в журнале *Alcohol* в 2011 г., продемонстрировала влияние алкоголя во время беременности на развитие плаценты-ассоциированного синдрома (отслойка и предлежание плаценты, преэклампсия, задержка внутриутробного развития, мертворождение, преждевременные роды), согласно которой в изучаемой популяции матерей было зарегистрировано увеличение шанса возникновения вышеуказанных неблагоприятных исходов ($ОШ=1,3$; $ДИ95\%$ 1,2-1,3) [53]. При этом стратификация данных в зависимости от дозы алкоголя показала 2-кратное повышение вероятности развития исследуемых патологических состояний при

употреблении женщиной более 5 напитков/неделю (1 напиток - 1 бутылка пива/1 бокал вина или иного алкогольного напитка/неделю). Подобные данные были получены и в работе Stokkeland K. et al. в 2013 г., где был проведен анализ неблагоприятных неонатальных исходов в группе женщин, имевших алкогольное поражение печени до зачатия [80]. Авторами было установлено в изучаемой выборке матерей увеличение вероятности преждевременных родов ($n=720$; ОШ=1,5; ДИ95% 1,4-1,7), задержки внутриутробного развития (ОШ=1,2; ДИ95% 1,1-1,4) и низкой оценки по шкале Апгар (менее 7 баллов) на 5 минуте после рождения (ОШ=1,5; ДИ95% 1,2-1,9) в сравнении с группой контроля. С другой стороны проспективное когортное исследование, опубликованное в журнале *Obstetrics & Gynecology* в 2013 г., продемонстрировало результаты, согласно которым употребление алкогольных напитков до 15 недели беременности в группе первородящих женщин ($n=5628$) не было сопряжено с увеличением шанса возникновения внутриутробной задержки развития плода, преэклампсии и спонтанных преждевременных родов [15].

1.3 Особенности физического и нервно-психического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

1.3.1 Закономерности физического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Наибольший интерес для всех исследователей представляет, прежде всего, анализ закономерностей физического и моторного развития недоношенных детей в различные возрастные периоды, чему посвящено достаточное количество работ. Так, Восса-Тјеertes I.F. et al. в 2011 г. в собственном исследовании продемонстрировали, что дети с низкой массой тела при рождении ($n=1123$) в возрасте 4 лет имели меньший рост и массу тела в сравнении с доношенными сверстниками, при этом окружность головы была сопоставима с группой контроля [44]. Исследователи установили связь между

задержкой внутриутробного развития плода и низким ростом (ОШ=7,7; ДИ95% 2,9-20,4), а также массой тела (ОШ=9,5; ДИ95% 3,9-23,1) [44]. Подобные данные были получены и в когортном исследовании EPIPAGE (Etude epidemiologique sur les petits ages gestationnels), по результатам которого дети, имевшие ОНМТ при рождении (n=1417), в возрасте 5 лет имели значительно меньший рост по сравнению с группой контроля [47]. Исследователями была установлена достоверная корреляционная связь между коротким ростом и задержкой внутриутробного развития, ростом матери менее 160 см, гестационным возрастом менее 29 недель и использованием в неонатальном периоде системных кортикостероидов. [47]. Другое исследование, опубликованное в 2015 г. в журнале BMC Pediatrics, продемонстрировало достоверную разницу в росте (- 6,77 см) и массе тела (- 1,23 кг) среди детей с ЭНМТ при рождении в сравнении с доношенными сверстниками в возрасте 12 месяцев фактического возраста [134].

Вместе с тем ускоренный рост недоношенных детей в первые годы жизни может быть предиктором развития ожирения во взрослом возрасте, формирования сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, что было продемонстрировано рядом авторов [27]. Так, Casey P.H. et al. в 2012 г. опубликовали исследование распространенности ожирения в популяции пациентов, рожденных ранее 37 недель (n=985) [34]. Авторы установили, что в возрасте 3 лет ожирение в изучаемой когорте встречалось в 2,3% случаев, в 5 лет – 6,1%, в 6,5 лет – 7,7% и 8-летнем возрасте в 8,7%. Также были установлены основные факторы риска, сопряженные с развитием избыточной массы тела: испаноязычная раса матери (ОШ=2,8; ДИ95% 1,2-6,8), ожирение у матери (ОШ=3,4; ДИ95% 1,5-7,8), большая прибавка массы тела в первый год жизни (ОШ=2,7; ДИ95% 1,9-3,9) [34]. Подобные данные были продемонстрированы и в исследовании, опубликованном в 2013 г. в журнале Nutrition Journal, согласно которым в популяции детей с массой тела при рождении менее 2500 г распространенность ожирения прогрессивно

увеличивалась с возрастом [90]. При этом авторами не было установлено ассоциации между ожирением в изучаемой популяции и возрастом матери, расой, социальным статусом, курением и артериальной гипертензией во время беременности ($n=160$; $p>0,05$). С другой стороны достоверная связь была зарегистрирована между увеличением массы тела и гестационного срока при рождении и развитием избыточной массы тела в раннем возрасте ($p=0,001$), которая в свою очередь коррелировала с повышением систолического артериального давления [90].

1.3.2 Характеристики развития двигательной активности (моторной функции) детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Глубоконедоношенные дети со сроком гестации менее 32 недель характеризуются нарушениями моторной функции центральной нервной системы (ЦНС) различной степени выраженности, что доказано рядом авторов. Так, van Naastert I.C. et al. (2006), Pin T.W. et al. (2009, 2010), Ferrari F. et al. (2012) установили факт более медленного достижения таких моторных навыков как сидение, ползание, стояние и ходьба среди недоношенных новорожденных, что, вероятнее всего, связано с дисбалансом мышц-сгибателей и мышц-разгибателей туловища [26, 81, 97, 105]. Подобные данные были продемонстрированы и Marín Gabriel M.A. et al. в 2009 году, по результатам которых, дети с массой тела при рождении менее 1500 г ($n=876$), имевшие нормальное развитие моторной функции в 2 года постконцептуального возраста (ПКВ), позже начинали самостоятельно сидеть и ходить, чем доношенные сверстники [37]. Согласно исследованию Kato T. et al., опубликованному в 2015 г., дети со сроком гестации менее 28 недель и тяжелой задержкой внутриутробного развития плода являются основной группой риска формирования моторной дисфункции в возрасте 3 лет [36].

Существуют также и более длительные проспективные наблюдения моторной функции ЦНС у людей, которые были рождены преждевременно. Так, Husby I.M. et al. в 2013 г. продемонстрировали исследование, по результатам которого, молодые люди в возрасте 23 лет, имевшие при рождении ОНМТ, были более медлительными при движении, имели меньшую ловкость, мелкая и крупная моторика их была значительно беднее в сравнении с доношенными сверстниками, при этом случаи детского церебрального паралича (ДЦП) не учитывались в данной работе [82].

Дефицит моторной функции ЦНС у недоношенных детей с различной массой тела при рождении и сроком гестации проявляется, в том числе, и нарушением координации при движении. В 2011 г. в журнале *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* был опубликован систематический обзор проспективных исследований недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, согласно которому в возрасте 5–18 лет в изучаемой популяции вероятность развития координационных нарушений в сравнении с доношенными сверстниками была выше в 6 раз (ОШ=6,3; ДИ95% 4,4–9,1) [24]. Подобные данные были опубликованы и Faebø Larsen R. et al. в 2013 г. в рамках проведения 7-летнего датского национального когортного исследования [23]. Авторами установлена достоверная ассоциация между нарушениями координации в изучаемый возрастной промежуток и женским полом ($n=33354$; ОШ=0,4; ДИ95% 0,3–0,4), сроком гестации менее 32 недель (ОШ=6,3; ДИ95% 3,9–9,9), сроком гестации 32–36 недель (ОШ=2,1; ДИ95% 1,7–2,8), задержкой внутриутробного развития плода (ОШ=1,7; ДИ95% 1,5–2,1), а также началом самостоятельной ходьбы в возрасте 15 месяцев и более (ОШ=3,1; ДИ95% 2,6–3,6).

Длительное нарушение моторной функции различной степени выраженности сопровождается одним из наиболее часто встречающихся неблагоприятных исходов недоношенности – детский церебральный паралич. Согласно данным зарубежных авторов распространенность ДЦП

характеризуется переменными показателями с максимальным значением от 15% до 30% в группе детей, рожденных ранее 28 недель, 6,2% - среди тех, кто родился на сроке гестации 28–31 неделя, 0,7% - на сроке 32–36 недель и 0,1% среди доношенных детей [112]. Подобные результаты были продемонстрированы и Schieve L.A. et al. в 2016 г., согласно которым новорожденные с массой тела при рождении менее 1500 г ассоциированы с 43-кратным увеличением вероятности развития ДЦП (ОШ=43,5; $p<0,05$), в то время как дети с массой тела от 1500 г до 2500 г – с 10-кратным шансом (ОШ=10,1; $p<0,05$) [98]. Также авторы отмечают, что повышение вероятности развития ДЦП регистрируется при многоплодной беременности: частота ДЦП в случае наличия одного плода составляет 0,2%, при двойне — 1,5%, при тройне — 8,0%, при четырехплодной беременности — 43% [112, 98]. В Российской Федерации заболеваемость ДЦП составляет в среднем 4-5 случаев на 1000 новорожденных, что превышает статистические показатели многих других стран [6]. Согласно данным Spittle A.J. et al., опубликованным в 2014 г., наличие ДЦП, как правило, сопряжено с сопутствующими заболеваниями, которые могут иметь большее влияние на качество жизни и академическую успеваемость, чем сама моторная дисфункция [126].

1.3.3 Особенности нервно-психического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Преждевременные роды являются фактором риска развития психомоторной задержки в различные возрастные периоды жизни. Учитывая факт ежегодного роста выживаемости наиболее глубоконедоношенных детей, анализу закономерностей нервно-психического развития данной когорты пациентов уделяется очень большое внимание во всем мире. Так, в 2013 г. в журнале *Pediatric Research* был опубликован систематический обзор проспективных исследований новорожденных со сроком гестации менее 37 недель, согласно которому в 2010 г. насчитывалось в среднем 13 млн

недоношенных детей, переживших поздний неонатальный период [108]. Из них, более 90% не имели в раннем возрасте нарушений психомоторного развития. Доля детей, имевших умеренную и тяжелую психомоторную задержку, составила 2,7% [108]. Другой систематический обзор, опубликованный в 2011 г. в журнале *Jornal de Pediatria*, показал, что недоношенные новорожденные имеют наибольшие проблемы в когнитивной и моторной функции ЦНС [137]. Исследователями были определены основные факторы риска психомоторного дефицита, такие как масса тела при рождении менее 1500 г, геморрагическое поражение ЦНС в неонатальном периоде и уровень материнского образования. При этом грудное вскармливание и высокий уровень дохода в семье, согласно данному обзору, обладали протективным эффектом в отношении задержки развития [137].

Существуют также исследования, демонстрирующие анализ социальной адаптации и поведенческих реакций в когорте глубоконедоношенных новорожденных. Так, дети, рожденные с массой тела менее 1500 г ($n=326$), во взрослом возрасте проявляют меньше негативных эмоций, являются более послушными и осторожными, имеют более теплые отношения с окружающими людьми в сравнении со сверстниками [96]. Другое исследование в 2013 г., опубликованное в журнале *Early Human Development*, продемонстрировало противоположные результаты, согласно которым, дети со сроком гестации менее 32 недель в дошкольном возрасте проявляли меньшую эмоциональность, имели поведенческие проблемы, сниженное взаимодействие с родителями и сверстниками ($n=103$) [58].

1.3.4 Основные характеристики развития когнитивных функций и формирования уровня интеллекта детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Когнитивная деятельность и ее нарушения в различные возрастные периоды в популяции глубоконедоношенных детей представляет для

исследователей особый интерес. Доказанным фактом является нарушение речевой функции в данной когорте пациентов, что влечет за собой проблемы в будущей познавательной деятельности. Ввиду этого множество исследований посвящено поиску факторов-предикторов развития дефицита речи. Так, Ribeiro L.A. et al. в 2011 г. опубликовали результаты исследования взаимосвязи между проблемами внимания и речевой дисфункцией у недоношенных детей с НМТ при рождении ($n=1288$) в возрасте от 18 до 36 месяцев [16]. Авторами была установлена достоверная ассоциация между проблемами концентрации внимания в 18 месяцев и развитием дефекта речи к 36 месяцам фактического возраста. Другое исследование, опубликованное в журнале *American Journal of Perinatology* в 2013 г., продемонстрировало взаимосвязь между образованием матери, когнитивной и речевой функцией в популяции глубоконедоношенных детей со сроком гестации менее 29 недель в постконцептуальном возрасте 18–24 месяцев [52]. Была установлена статистически достоверная ассоциация между средним образованием матери (ОШ=5,4; ДИ95% 0,9–10,0), высшим образованием (ОШ=12,6; ДИ95% 8,2–17,0) и более высокой когнитивной функцией ЦНС в изучаемой когорте. Относительно речевого развития протективным эффектом обладало только высшее материнское образование (ОШ=10,8; ДИ95% 6,1–15,5) [52].

Нарушению памяти при оценке когнитивной функции среди недоношенных детей с различной массой тела и сроком гестации при рождении также посвящено некоторое количество зарубежных работ. Так, Baron I.S. et al. в 2012 г. опубликовали результаты исследования памяти в популяции пациентов, имевших ЭНМТ, в возрасте 6 лет [120]. Авторами было установлено, что срок гестации менее 26 недель и масса тела при рождении менее 1000 г являются основными факторами риска развития дефицита пространственной памяти в изучаемый возрастной период.

Пол ребенка также является фактором риска неблагоприятных отдаленных неврологических исходов, что было продемонстрировано в

исследовании Månsson J. et al., опубликованном в 2015 г., согласно которому в популяции детей со сроком гестации менее 27 недель (n=398) мужской пол в сочетании с тяжелой ретинопатией недоношенных являлся предрасполагающим фактором развития когнитивных и речевых нарушений в раннем возрасте, при этом девочки демонстрировали менее выраженные нарушения психомоторного развития [63].

Отдаленные последствия психомоторных нарушений в популяции недоношенных новорожденных демонстрируют нарушение дошкольного и школьного образования, что доказано рядом авторов. Так, Lee E.S. et al. в 2011 г. опубликовали результаты исследования детей в возрасте 9–16 лет, рожденных преждевременно, согласно которым в изучаемой когорте было зарегистрировано снижение уровня IQ (intelligence quotient – уровень интеллекта), вербальной памяти и понимания прочитанного материала в сравнении с доношенными сверстниками (n=100; p<0,05), подобные данные были получены и Hutchinson E.A. в 2013 г. [119, 125]. Другое исследование, опубликованное в журнале *Pediatrics* в 2011 г., проведенное в рамках проспективного когортного исследования EPIPAGE, продемонстрировало основные факторы риска академической неуспеваемости в популяции детей со сроком гестации менее 32 недель в возрасте 8 лет [88]. Авторами было установлено, что задержка внутриутробного развития в изучаемой когорте имела достоверную ассоциацию с высоким шансом смертности (ОШ=2,79; ДИ95% 1,5–5,2), когнитивными нарушениями (ОШ=1,73; ДИ95% 1,1–2,7), невнимательностью и гиперактивностью (ОШ=1,78; ДИ95% 1,1–2,9) и академическими трудностями (ОШ=1,74; ДИ95% 1,1–2,8) в сравнении с теми, кто соответствовал сроку гестации по массо–ростовым коэффициентам. Подобные результаты были продемонстрированы в исследовании, опубликованном в журнале *Journal of Pediatrics* в 2015 г. [42].

1.4 Структура сопутствующей патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

1.4.1 Заболевания органов чувств у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Безусловным фактором нарушения нервно-психического развития и формирования моторных навыков в популяции глубоконедоношенных детей является патология органов чувств, представленная преимущественно зрительными и слуховыми нарушениями. В этой связи большое количество исследований направлено на оценку взаимосвязи недоношенности и отдаленных исходов дефицита зрения и слуха. Одним из основных офтальмологических инвалидизирующих заболеваний перинатального периода является ретинопатия недоношенных (РН), которая, занимает лидирующую роль в структуре причин возникновения слепоты и нарушений со стороны органов зрения различной степени интенсивности в последующие периоды жизни [110]. Частота развития РН имеет переменные показатели в разных странах и регионах, однако все авторы коррелируют статистическую отрицательную корреляционную связь между возникновением данного осложнения недоношенности и гестационным возрастом. Так, распространенность РН в популяции детей со сроком гестации менее 32 недель составляет 20-40%, со сроком гестации 32-36 недель – до 8% [110]. Частота возникновения нарушений со стороны органов зрения различной степени интенсивности в группе пациентов, имевших РН тяжелой степени, варьировала от 3% до 26% с формированием слепоты до 47% случаев [110].

Нарушение слуха в когорте детей с массой тела при рождении менее 1500 г в настоящее время имеет тенденцию к увеличению. Так, Synnes A.R. et al. установили повышение частоты распространения проблем со слухом различной интенсивности среди маловесных пациентов с 5% в 1983-1990 гг. до 13% в 1999-2006 гг. ($p=0,01$) [56]. При этом авторы отмечают, что возраст диагностики нарушений слуха снизился с 13 до 8 месяцев и наиболее частыми

сопутствующими заболеваниями с тугоухостью были ДЦП (40%), когнитивные нарушения (38%) и патология со стороны органов зрения (16%) [56].

1.4.2 Патологические состояния центральной нервной системы у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Одним из основных патологических состояний, ассоциированных с недоношенностью, является геморрагическое поражение ЦНС различной степени интенсивности, которое встречается в среднем в 25% случаев у детей с массой тела при рождении менее 1500 г, что, безусловно, сопряжено с отдаленными неблагоприятными последствиями [48]. При этом большинство авторов отмечают, что частота таких заболеваний как ДЦП, умственной отсталости, гидроцефалии, низкого уровня интеллекта и т.д. в старшем возрасте возрастает с увеличением степени ВЖК [121]. Журнал JAMA Pediatrics в 2013 г. опубликовал проспективное исследование недоношенных детей со сроком гестации менее 27 недель, согласно результатам которого, в изучаемой популяции ВЖК I и II степени не были ассоциированы с развитием нарушений психомоторного развития в возрасте 18–22 месяцев жизни, в то время как ВЖК III и IV степени являлись факторами-предикторами когнитивного и речевого дефицита в будущем ($n=1472$) - $p<0,05$ [87]. Другое исследование, проведенное Ann Wu P. et al., продемонстрировало влияние ВЖК I и II степени у детей с ОНМТ при рождении на отдаленные неврологические исходы в 18-летнем возрасте ($n=985$) [51]. Авторами не было установлено статистически значимых различий в интеллектуальных способностях, академической успеваемости и поведении в сравнении с группой контроля в изучаемый возрастной промежуток.

1.4.3 Болезни органов дыхания у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

На сегодняшний день многими авторами установлено, что маловесные дети в раннем возрасте являются основной группой риска возникновения жизнеугрожающих апноэ, формирования БЛД, БА и других респираторных заболеваний.

Бронхолегочная дисплазия является полиэтиологическим заболеванием морфологически незрелых легких, развивающаяся, главным образом, у глубоко недоношенных новорожденных, и проявляющееся бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточностью. Частота развития БЛД в разных странах варьируется, что объясняется различием контингентов больных, терапевтических стратегий и используемых диагностических критериев [136]. Однако большинство авторов демонстрируют частоту формирования БЛД у детей со сроком гестации менее 29 недель и массой тела при рождении менее 750 г в среднем 65-67%, в то время как в группе пациентов с гестационным возрастом более 32 недель и массой тела более 1250 г данный параметр достигает 1-3,6% [17].

Одним из важных вопросов в плане реабилитации маловесных детей, страдающих хроническим заболеванием легких, является профилактика респираторно–синцитиальной вирусной инфекции (РСВ-инфекции), которая является жизнеугрожающим состоянием для данной когорты пациентов и ассоциирована с высокой летальностью [5]. Hasegawa K. et al. в 2015 г. доказали эффект применения паливизумаба для предупреждения РСВ-инфекции у детей, рожденных с массой тела менее 1500 г и имевших БЛД [31]. Частота госпитализации недоношенных детей, имевших бронхолегочную дисплазию и не получивших вакцинацию паливизумабом, по данным литературы составляет от 8,8 до 36,7% [28].

Преждевременные роды и формирование БЛД в раннем возрасте ассоциированы также и с отдаленными респираторными проблемами, что было продемонстрировано рядом авторов. Так, в 2013 г. в журнале *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* было опубликовано исследование, в

котором авторы изучали распространенность респираторных проблем в популяции недоношенных детей в дошкольном возрасте ($n=988$) [76]. Наиболее часто в исследуемой популяции в сравнении с доношенными сверстниками регистрировались кашель и хрипы при дыхании холодным воздухом (63%; $p<0,001$), кашель и хрипы при дыхании воздухом комнатной температуры (23%; $p=0,001$), ночной кашель (33%; $p=0,005$), одышка (8%; $p=0,011$), применение ингаляционных стероидов (9%; $p=0,042$) и антибактериальных препаратов (12%; $p=0,002$). Авторами также были установлены факторы риска развития данных респираторных проблем, к которым относились наличие экземы у ребенка, повторные госпитализации в раннем возрасте, пассивное курение, присутствие в анамнезе БА и высокий доход в семье [76].

Помимо этого, в настоящее время опубликованы данные, согласно которым срок гестации менее 37 недель и интенсивная терапия в неонатальном периоде являются факторами риска развития патологии гортани в старшем возрасте с последующим формированием дисфонии. Так, Reynolds V. et al по данным исследования в 2015 г. показали, что в группе детей, рожденных ранее 29 недель срока гестации, в школьном возрасте присутствовали проблемы смыкания голосовой щели, атрофия и отек голосовых связок [60]. Другое исследование, опубликованное в журнале *Neonatology* в 2014 г., продемонстрировало ассоциацию между развитием дисфонии в старшем возрасте и женским полом, массой тела при рождении менее 1000 г, сроком гестации менее 27 недель, хирургическим закрытием гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГЗ ОАП) и проведением интубации трахеи в неонатальном периоде [25]. Подобные данные были получены и Walz P.C. et al в 2014 г., согласно которым продолжительность интубации трахеи более 4 недель в первые месяцы жизни в 6 раз повышала вероятность развития дисфонии (ОШ=6,4; ДИ95% 1,9–21,6) [138].

Высокая вероятность формирования БА в популяции глубоконедоношенных детей была доказана большим количеством

исследований. Так, в 2013 г. журнал *BMJ Open* опубликовал когортное исследование, проведенное в Швеции, согласно которому в изучаемой популяции срок гестации при рождении менее 28 недель был ассоциирован с шансом развития БА в возрасте 5–10 лет ($n=42334$; $ОШ=2,2$; $ДИ95\% 1,6–3,1$) [115]. Другой мета-анализ, представленный *Sonnenschein-van der Voort A.M. et al.* в 2014 г., продемонстрировал схожие результаты ($n=147000$) [107]. Авторами была установлена достоверная ассоциация между преждевременными родами и высокой вероятностью появления хрипов в дошкольном возрасте ($ОШ=1,3$; $ДИ95\% 1,3–1,4$) и формированием БА в старшем возрасте ($ОШ=1,4$; $ДИ95\% 1,2–1,7$), независимо от массы тела при рождении. Высокий шанс развития астмы в изучаемой когорте был также связан с большой прибавкой массы тела в раннем возрасте ($ОШ=4,5$; $ДИ95\% 2,6–7,8$) [107]. Подобные данные были получены и *Belfort M.V. et al.* в 2015 г., согласно которым, в исследуемой популяции недоношенных детей со сроком гестации менее 37 недель, распространенность бронхиальной астмы в 8-летнем возрасте составляла 17%, а большая прибавка массы тела на 1 году жизни была ассоциирована с увеличением вероятности изучаемого заболевания ($ОШ=1,3$; $ДИ95\% 1,1–1,5$) [109].

1.4.4 Заболевания сердечно-сосудистой системы у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Доказанный факт увеличения в популяции недоношенных детей частоты ожирения и метаболического синдрома, впоследствии приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в 2014 г. в журнале *European Journal of Epidemiology* было опубликовано исследование риска сосудистых и ишемических заболеваний в когорте взрослых людей, родившихся преждевременно [20]. Анализ показал, что срок гестации менее 32 недель при рождении ассоциирован с 2-кратным увеличением шанса сердечно-сосудистой патологии ($ОШ=1,9$; $ДИ95\% 1,1–3,5$) в сравнении с доношенными

сверстниками. При этом срок гестации 32–36 недель не являлся фактором риска данной группы заболеваний. Авторы отмечают, что лидирующую роль в структуре сердечно-сосудистой патологии среди маловесных детей занимает артериальная гипертензия, что было доказано, в том числе, и в других исследованиях. Так, в 2015 г. в журнале *Pediatrics International* была опубликована работа по анализу взаимосвязи факта рождения на сроке гестации менее 37 недель и уровня артериального давления в возрасте 9–12 лет ($n=182$) [29]. Авторы установили обратную статистически достоверную корреляцию между гестационным возрастом при рождении и уровнем систолического артериального давления в изучаемой когорте в школьном возрасте. Подобные данные были зафиксированы в Швеции Johansson et al. в 2005 г., которые также показали обратную ассоциацию между уровнем систолического и диастолического давления и сроком гестации [117]. Помимо этого в работе, опубликованной в журнале *Journal of Pediatrics* в 2015 г., авторы установили в группе подростков, которые были рождены преждевременно, статистически достоверное увеличение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (ОШ=27,4; ДИ95% 6,0–48,2), которая в свою очередь коррелировала с повышением систолического артериального давления в изучаемой когорте ($r=0,29$; $p=0,0013$) [106].

1.4.5 Патология системы крови у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Кроветворная функция у детей, рожденных ранее 37 недель, характеризуется некоторыми особенностями, которые в свою очередь имеют отдаленные неблагоприятные исходы, что было продемонстрировано некоторым количеством авторов. Так, Hsiao R. et al. в 2005 г. установили, что лейкомоидные реакции среди детей с ЭНМТ ($n=152$) наиболее часто регистрировались в течение первых 2 недель жизни, и продолжительность их составляла 3 ± 1 дней [49]. При этом авторами была отмечена ассоциация между

лейкемоидными реакциями и более длительным сроком респираторной поддержки (36 ± 4 против 21 ± 2 дня), большей длительностью кислородной зависимости (58 ± 6 против 40 ± 3 дня) и более высокой частоты распространения БЛД (54% против 25%) в сравнении с детьми без описанных изменений периферической крови. Кроме того, зарегистрирована наиболее длительная госпитализация в изучаемой популяции недоношенных детей [49]. Другое исследование, опубликованное в 2014 г. в журнале *Journal of Tropical Pediatrics*, продемонстрировало распространенность и основные факторы риска развития железодефицитной анемии в популяции детей со сроком гестации менее 34 недель в скорректированном возрасте 12 месяцев [38]. Анемия в изучаемой когорте была зарегистрирована в 26,5% случаев ($p < 0,05$), из них доля железодефицитной составила 48% ($p < 0,05$). Авторами были определены факторы-предикторы развития дефицита железа в популяции недоношенных пациентов: употребление коровьего молока ребенком в течение первых 6 месяцев ($n=310$; ОШ=1,7; ДИ95% 1,2–2,5), большое число беременностей (ОШ=1,3; ДИ95% 1,1–1,4) и задержка внутриутробного развития плода (ОШ=1,6; ДИ95% 1,1–2,3).

1.4.6 Болезни желудочно-кишечного тракта у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Одним из наиболее тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта в периоде новорожденности является некротический энтероколит (НЭК), который представляет собой воспаление кишечной стенки с последующим ее некрозом. Частота выявления НЭК по данным разных источников варьируется в пределах от 1 до 5 детей на 1000 живорожденных, при этом в структуре данной патологии 80-90% пациентов составляют дети с массой тела при рождении менее 2500 г [83]. Авторы корреспондируют, что до 7% новорожденных, имевших ЭНМТ и ОНМТ при рождении, реализуют НЭК в неонатальном периоде с высоким уровнем летальности, порядка 30% [83, 77].

Помимо прочего существуют исследования, демонстрирующие и отдаленные неблагоприятные последствия НЭК, в различные возрастные периоды жизни. Так, Rees С.М. et al. в 2007 г. опубликовали систематический обзор исследований нервно-психического развития детей с массой тела при рождении менее 1500 г, имевших НЭК (n=821), согласно которому в изучаемой выборке были зарегистрированы наиболее высокие шансы развития ДЦП (ОШ=1,5; ДИ95% 1,2–2,0), моторных (ОШ=1,7; ДИ95% 1,3–2,2), когнитивных (ОШ=1,7; ДИ95% 1,4–2,2) и визуальных нарушений (ОШ=2,3; ДИ95% 1,0–5,1) различной степени интенсивности в сравнении с группой контроля [113]. Подобные данные были продемонстрированы и Roze E. et al. в 2011 г., согласно которым наличие в неонатальном периоде НЭК и/или спонтанной перфорации кишечника было ассоциировано в 9-летнем возрасте с более низкими показателями IQ (n=93; 86 ± 14 vs 97 ± 9), нарушением памяти и визуального восприятия в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$) [41].

1.5 Генетическая предрасположенность к рождению детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела

1.5.1 Взаимосвязь между генетической расой матери и полом ребенка и неблагоприятными неонатальными исходами

В настоящее время существует большое количество публикаций, доказывающих связь генетической расы родителей и неблагоприятными неонатальными исходами, в том числе и рождения недоношенного ребенка с различной массой тела и сроком гестации. Журнал *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* в 2013 г. опубликовал исследование взаимосвязи материнской расы и исходов беременности (n=76158), согласно которому, афро-карибская раса была ассоциирована с увеличением риска выкидышей, мертворождения, развития артериальной гипертензии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода и повышения доли кесарева сечения [72]. Среди женщин из Южной Азии была

зарегистрирована высокая частота развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, задержки внутриутробного развития плода и оперативного родоразрешения, в то время как восточноазиатское происхождение матери являлось предиктором развития только гестационного сахарного диабета и задержки внутриутробного развития [72]. Другое исследование Fulda K.G. et al. в 2014 г. продемонстрировало ассоциацию между рождением ребенка с ОНМТ и кавказской расой матери/афроамериканской расой отца ($n=145054$; ОШ=1,5; ДИ95% 1,1-2,1) и испанской расой матери/афроамериканской расой отца (ОШ=1,7; ДИ95% 1,1-2,7) [93]. Журнал *American Journal of Obstetrics & Gynecology* в 2015 г. опубликовал работу, включающую анализ риска преждевременных родов в зависимости от расы и физического развития матери [30]. Авторы установили, что в исследуемой популяции короткий рост среди белых женщин нелатиноамериканского происхождения и латиноамериканской расы в любой весовой категории увеличивает риск рождения ребенка ранее 37 недель срока гестации. С другой стороны ожирение и высокий рост матери нелатиноамериканской, азиатской и латиноамериканской расы снижают вероятность преждевременных родов [30].

Пол ребенка также является генетическим предиктором рождения ранее 37 недель срока гестации, что было продемонстрировано в 2011 г. Lao T.T. et al. [129]. Согласно результатам данной работы было установлено, что в изучаемой популяции мужской пол ассоциирован с высоким шансом преждевременных родов (ОШ=1,1; ДИ95% 1,1-1,2).

Другим генетическим фактором риска развития осложненного течения беременности является срок гестации менее 37 недель самой матери, что было доказано некоторым количеством исследователей. Так, Voivin A. et al. в 2012 г. установили достоверную ассоциацию между неблагоприятным исходом как минимум 1 беременности и рождением матери на сроке гестации менее 32 недель ($n=554$; ОШ=2,0; ДИ95% 1,5-2,5) и 32–36 недель ($n=6851$; ОШ=1,1;

ДИ95% 1,0-1,3) в сравнении женщинами, имевших при рождении срок гестации более 37 недель [101].

Резюме

1.

Ф

акторами риска со стороны матери, сопряженными с рождением ребенка с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении являются: возраст менее 17 лет и более 35 лет; временной интервал между родами и последующей беременностью менее 5 месяцев; избыточная (ИМТ>25) и недостаточная (ИМТ<18) масса тела во время беременности; рост менее 155 см; среднее образование и отсутствие трудовой занятости; наличие соматической патологии во время беременности (анемия, БА, гипопункция щитовидной железы, сахарный диабет, артериальная гипертензия); психические заболевания (шизофрения, депрессия); отсутствие вакцинации против гриппа в сезон активной циркуляции вируса; прием сильнодействующих психоактивных веществ и алкогольных напитков, а также курение (активное и пассивное) во время беременности; афро-карибская, кавказская и испанская расы.

2.

Р

рождение ребенка с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении характеризуется следующими изменениями физического и нервно-психического развития в последующие периоды жизни: более низкий рост и масса тела в будущем; ожирение; медленное достижение основных моторных навыков (сидение, ползание, стояние, ходьба); медлительные движения; сниженная ловкость; дефицит мелкой и крупной моторики; координационные нарушения; развитие ДЦП; психическая задержка различной степени выраженности; более низкий уровень интеллекта и когнитивных навыков (речь, память и т.д.); поведенческие проблемы.

3.

Д

ети, имевшие низкую, очень низкую и экстремально низкую массу тела при рождении, характеризуются увеличением вероятности развития следующих патологических состояний: РН и нарушения со стороны органов зрения различной степени интенсивности вплоть до слепоты; тугоухость; ВЖК; БЛД; рецидивирующие кашель и хрипы; заболевания гортани; БА; артериальная гипертензия; анемия различного генеза, развитие НЭК и/или спонтанной перфорации в неонатальном периоде.

Глава 2. Клинические группы и методы исследования

2.1 Протокол исследования

В соответствии с задачами, поставленными в работе, было проведено проспективное, когортное исследование новорожденных, в котором приняло участие 572 ребенка с различной массой тела и сроком гестации при рождении (351 мальчик, 221 девочка) - рис. 1. Исследование было проведено по единому протоколу в 5 перинатальных центрах: г. Томск (n=501), г. Саранск (n=22), г. Пермь (n=14), г. Чита (n=15), г. Санкт-Петербург (n=20) (подробная информация: <http://www.ssmu.ru/ru/nauka/projekts/npkin/>).

Все дети, включенные в исследование, были стратифицированы в зависимости от массы тела при рождении на следующие группы: 83 ребенка с нормальной массой тела, 188 детей с низкой массой тела, 179 пациентов с очень низкой массой тела и 122 новорожденных с экстремально низкой массой тела – табл. 1.

Группу сравнения составили 83 условно здоровых новорожденных ребенка со сроком гестации при рождении 38 – 42 недели и массой тела, соответствующей сроку гестации.

Таблица 1

Количество детей, включённых в исследование, по группам наблюдения

Клиническая группа	V0 (рождение)	V1 (1 год)
Группа 1. Дети с нормальной массой тела (n*=83)	n=83	n=68
Группа 2. Дети с низкой массой тела (n=188)	n=188	n=71
Группа 3. Дети с очень низкой массой тела (n=179)	n=179	n=64
Группа 4. Дети с экстремально низкой массой тела (n=122)	n=122	n=51

Таблица 1 - продолжение

Итого:	n=572	n=254
--------	-------	-------

Примечание табл. 1: * n – количество пациентов

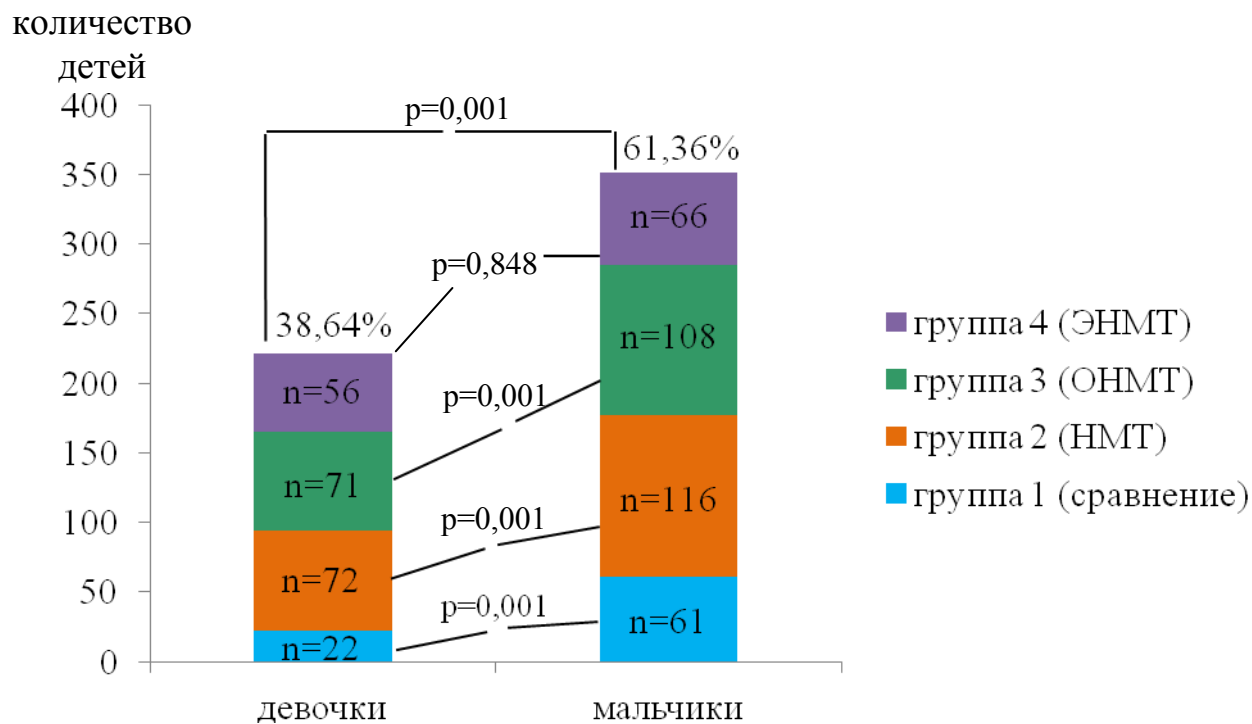


Рисунок 1. Распределение пациентов по полу, включенных в проспективное, когортное исследование новорожденных, в зависимости от группы по массе тела при рождении

Анализ распределения детей, включенных в исследование, в зависимости от гендерного признака и группы по массе тела при рождении, продемонстрировал статистически достоверное преобладание мальчиков в изучаемой популяции, в том числе и в группе 1, 2, 3 ($p < 0,05$) - рис. 1. Пациенты в исследуемой когорте, имевшие экстремально низкую массу тела при рождении, были сопоставимы по полу ($p > 0,05$).

Мероприятия на визитах:

- Оценка анамнестических данных отца
- Оценка анамнестических данных матери
- Заполнение ИРК на пациента с оценкой пренатальных и интранатальных факторов, документированных в истории болезни
- Оценка физического развития
- Оценка нервно-психического развития
- Общеклинический анализ крови
- Ультразвуковое исследование:
 - головного мозга
 - тазобедренных суставов
 - внутренних органов
- Электрокардиография
- Аудиологический скрининг
- Заключение врачей-специалистов (по данным медицинской документации)
- Оценка количества эпизодов острых респираторных заболеваний за последние 12 месяцев

54

V -1

V 0

V 1'

Стратификация в зависимости от массы тела при рождении

Группы пациентов:

1 – нормальная масса тела (более 2500 г)

2 – низкая масса тела (от 2500 г до 1500 г)

3 – очень низкая масса тела (от 1500 г до 1000 г)

4 – экстремально низкая масса тела (менее 1000 г)

Период беременности 12 месяцев и 6 месяцев, предшествовавших

Рисунок 2. Схема исследования

Критерии включения в исследование для детей с нормальной массой тела при рождении (Группа 1)

1. Дети со сроком гестации при рождении 38-42 недели и массой тела, соответствующей сроку гестации.
2. Подписание информированного согласия на участие в исследовании со стороны родителей и/или законных представителей ребенка.

Критерии включения в исследование для детей с низкой массой тела при рождении (Группа 2)

1. Дети со сроком гестации менее 38 недель, имевшие при рождении массу тела от 2500 г до 1500 г.
2. Подписание информированного согласия на участие в исследовании со стороны родителей и/или законных представителей ребенка.

Критерии включения в исследование для детей с очень низкой массой тела при рождении (Группа 3)

1. Дети со сроком гестации менее 38 недель, имевшие при рождении массу тела от 1500 г до 1000 г.
2. Подписание информированного согласия на участие в исследовании со стороны родителей и/или законных представителей ребенка.

Критерии включения в исследование для детей с экстремально низкой массой тела при рождении (Группа 4)

1. Дети со сроком гестации менее 38 недель, имевшие при рождении массу тела менее 1000г.
2. Подписание информированного согласия на участие в исследовании со стороны родителей и/или законных представителей ребенка.

Критерии исключения и условия выхода пациента из исследования

1. Нежелание родителей или законных опекунов пациента принимать участие в исследовании на любом из этапов исследования.
2. Несоответствие пациента критериям включения.
3. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного.
4. Инфекционные болезни новорожденного, специфичные для перинатального периода.
5. Врожденные пороки развития (за исключением гемодинамически незначимых пороков).
6. Патология со стороны кроветворной системы.
7. Декомпенсированные состояния.

Пациент считался преждевременно прекратившим участие в исследовании в случае соответствия любому критерию исключения или отзыва информированного согласия без указания причин.

Пациенты, которые досрочно были выведены из исследования, не могли быть заменены. Основная причина досрочного выбывания была записана в ИРК, и любые данные, собранные с момента досрочного выведения пациента из исследования, были использованы для анализа.

В рамках протокола был предусмотрен визит ретроспективного характера: сбор анамнестических данных об отце и матери, а также визит проспективного наблюдения детей (с обязательным учетом скорректированного срока), при этом в случае рождения ребенка ранее 37 недель гестационного срока анализ физического и нервно-психического развития дополнительно проводился и в скорректированном возрасте 12 месяцев жизни (рис. 2).

- Визит -1: сбор анамнестических данных об отце и матери за период 6 месяцев до беременности/во время настоящей беременности;
- Визит 0 (рождение ребенка): визит инициации;
- Визит 1: 12 месяцев фактического возраста ребенка \pm 28 дней;

- Визит 1*: 12 месяцев скорригированного возраста ребенка \pm 28 дней (в случае рождения ребенка ранее 37 недель гестационного срока).

2.1.1 Этическая экспертиза

Данное исследование одобрено локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России г. Томска (заключение № 3795 от 15.09.2014).

2.1.2 Мероприятия на визитах

Во время Визита: -1 были получены данные и проведены следующие процедуры:

1. оценка соответствия критериям включения/исключения;
2. подписание информированного согласия (одним из родителей и/или законных представителей ребенка);
3. интервьюирование отца с получением данных антропометрических показателей, социального статуса, трудовой занятости, уровня дохода, статуса курения, приема алкогольных напитков и лекарственных препаратов (в том числе сильнодействующих психоактивных веществ), наличия острых/хронических заболеваний, наследственного анамнеза рождения детей со сроком гестации менее 38 недель в 3 поколениях.
4. интервьюирование матери с получением данных антропометрических показателей, социального статуса, трудовой занятости, уровня дохода, супружеского статуса, акушерско-гинекологического анамнеза, статуса курения, приема алкогольных напитков и лекарственных препаратов (в том числе сильнодействующих психоактивных веществ), наличия острых/хронических заболеваний, наследственного анамнеза рождения детей со сроком гестации менее 38 недель в 3 поколениях.

Во время Визита: 0 были получены данные и проведены следующие процедуры:

1. антропометрические данные и оценка физического развития, в соответствие с общепринятыми стандартами оценки физического развития новорожденных;
2. оценка нервно-психического развития в соответствие со стандартной методикой неврологического осмотра новорожденного;
3. сбор данных относительно течения неонатального периода: способ родоразрешения, проведение экстракорпорального оплодотворения настоящей беременности, оценка по шкале Апгар, наличие сопутствующих состояний в неонатальном периоде, длительность искусственной вентиляции легких и госпитализации, необходимость в проведении дополнительной оксигенации и/или респираторной поддержки в 36 недель ПКВ или 56 суток жизни (в зависимости от срока гестации при рождении);
4. данные первичного параклинического и инструментального обследования: общеклинический анализ крови, ультразвуковое исследование головного мозга, сердца, электрокардиография, аудиологический скрининг;
5. заключения врачей-специалистов: офтальмолога, оториноларинголога, эндокринолога, невролога, кардиолога.

Во время Визита: 1 были получены данные и проведены следующие процедуры:

1. интервьюирование отца и матери с получением данных об изменении статуса курения с момента предыдущего визита, приема алкогольных напитков и сильнодействующих психоактивных веществ;
2. антропометрические данные и оценка физического развития ребенка;
3. оценка нервно-психического развития ребенка согласно методике по шкале Lash;
4. физикальный осмотр всех органов и систем;

5. заключения врачей-специалистов по данным медицинской документации с момента предыдущего визита: офтальмолога, хирурга, невролога и др.;
6. данные о перенесенных острых респираторных заболеваниях, пневмониях, бронхитах, госпитализациях (по различным причинам), оперативных вмешательствах с момента предыдущего визита (по данным медицинской документации) и др. заболеваний;
7. данные параклинического и инструментального обследования согласно медицинской документации с момента предыдущего визита: заключения общеклинического анализа крови (самого последнего), ультразвукового исследования головного мозга, внутренних органов и тазобедренных суставов, электрокардиографии, обзорной рентгенограммы (если применимо), аудиологического скрининга.

2.2 Методы исследования

В соответствии с мероприятиями на визитах в данной работе были применены следующие методы исследования.

2.2.1 Анамнестический метод

С целью выяснения анамнеза родителей проводился анализ медицинской документации (обменная карта беременной Ф113/У) и интервьюирование отца и матери (антропометрические параметры, социальный статус, трудовая занятость, уровень дохода, супружеский статус, акушерско-гинекологический анамнез, статус курения, прием алкогольных напитков/лекарственных препаратов, в том числе сильнодействующих психоактивных веществ, наличие острых/хронических заболеваний, наследственный анамнез рождения детей со сроком гестации менее 38 недель в 3 поколениях, информация о течении настоящей беременности).

Помимо этого Визит 1 предполагал фиксирование данных по изменению статуса курения, приема алкогольных напитков и сильнодействующих

психоактивных веществ у обоих родителей с момента предыдущего визита. Также согласно данным медицинской документации во время Визита 1 в ИРК регистрировалась информация о перенесенных острых респираторных заболеваниях, пневмониях, бронхитах, госпитализациях (по различным причинам), оперативных вмешательствах с момента предыдущего визита.

2.2.2 Антропометрический метод

Каждый пациент, включённый в исследование, после подписания одним из родителей и/или официальным представителем информированного согласия, выяснения анамнеза и проведения интервьюирования был обследован с применением антропометрических методов.

Антропометрические измерения выполнялись медицинскими работниками, обладающими соответствующими навыками. Массу тела измеряли и фиксировали с точностью до 0,10 г. Взвешивание проводили на настольных весах (на Визите 0, 1), обязательным условием было отсутствие одежды на ребенке.

Длину тела измеряли и фиксировали с точностью до 0,10 см. Измерение проводили в положении лежа (на Визите 0, 1) с помощью детского горизонтального ростомера. Наблюдаемый ребенок укладывался на ростомер на спину, макушку упирали в неподвижную планку. Голова фиксировалась так, чтобы нижний край глазницы и верхний край наружного слухового прохода находились в одной вертикальной плоскости, ноги были выпрямлены легким нажатием на колени, подвижная планка была придвинута к стопам, выпрямленным под прямым углом. Расстояние от неподвижной до подвижной части планки соответствовало длине тела ребенка.

Окружность головы измеряли и фиксировали с точностью до 0,10 см. Измерение выполняли через наиболее выступающие точки затылочного бугра и надбровные дуги медицинской сантиметровой лентой.

Окружность грудной клетки измеряли и фиксировали с точностью до 0,10 см. Измерение проводили в положении лежа (на Визите 0, 1), при опущенных вниз руках и спокойном дыхании, сантиметровую ленту накладывали горизонтально, сзади под углами лопаток, впереди по околосоковым кружкам.

Врач-исследователь надлежащим образом регистрировал в индивидуальной регистрационной карте все предусмотренные для сбора данные в формате и объеме, определенными ИРК.

2.2.3 Оценка физического развития

В рамках данного исследования оценка физического развития на Визите 0 проводилась с помощью диаграмм Фентона физического развития для мальчиков и девочек. Кривые Фентона включают в себя 3, 10, 50, 90 и 97-й перцентиль массы тела, роста, окружности головы, которые нанесены на сетку. В зоне от 10-го до 90-го перцентиля располагаются средние показатели физического развития. В зонах от 10-го до 3-го и от 90-го до 97-го перцентиля находятся величины, соответствующие уровню развития ниже или выше среднего. Величины, находящиеся ниже 3-го и выше 97-го перцентиля - это области очень низких и очень высоких показателей.

Оценка физического развития на Визите 1, 1* проводилась с помощью непараметрического метода с использованием специальных таблиц центильного типа физического развития для мальчиков и девочек, с учетом скорректированного возраста (разница между фактическим возрастом в неделях и недостающими до доношенного срока неделями гестации) в случае рождения ребенка ранее 37 недели срока гестации. После фиксирования антропометрических показателей в индивидуальную регистрационную карту, Врач-исследователь определял по таблицам центильный интервал попадания изучаемых параметров (масса тела, длина тела/рост, окружность головы и груди) для каждого пациента. Значения в интервале 25–50-75% соответствовали

средним величинам, 10-25% - ниже среднего, 75-90% - выше среднего, 3-10% - низкие, 90-97% - высокие.

Гармоничность физического развития определялась по максимальной разнице между нормами коридоров центильной шкалы после оценки показателей веса, роста, окружности головы и груди. Разница интервалов 0-2 определялась как гармоничное развитие, 3 – дисгармоничное, 4-7 – резко дисгармоничное.

2.2.4 Оценка нервно-психического развития

В рамках данного исследования оценка нервно-психического развития на Визите 0 проводилась с помощью стандартной методики неврологического осмотра новорожденного, который включал в себя оценку поведенческого состояния ребенка, его коммуникабельности, мышечного тонуса, наличия и устойчивости безусловных рефлексов, спонтанной двигательной активности, исследования функции черепных нервов и сухожильных рефлексов. Неврологический осмотр проводился медицинскими работниками, обладающими соответствующими навыками, и осуществлялся в условиях, максимально приближенных к стандартным: температура помещения 24-26 градусов Цельсия выше нуля (для недоношенных детей с весом при рождении менее 1500 г в кувезе 32-35 градусов Цельсия выше нуля).

Поведенческие реакции новорожденного зависят от срока гестации при рождении, так, недоношенные дети со сроком гестации менее 28 недель пребывали преимущественно в состоянии сна, а в ответ на прикосновение, перемену положения тела реагировали пробуждением, двигательной активностью, открыванием глаз, гримасой плача. При увеличении срока гестации периоды бодрствования удлинялись, и к 38 неделе у ребенка наблюдался громкий крик, периоды зрительного и слухового сосредоточения вне периодов сна. Помимо прочего проводилась оценка таких поведенческих

реакций как внимание новорожденного на голос и лицо, контакт «глаза в глаза», смена выражения лица и изменения характера крика.

Анализ рефлекторного статуса в рамках Визита 0 включал в себя оценку поискового, сосательного, верхнего и нижнего хватательного рефлексов, рефлекса Моро, защитного рефлекса, рефлекса автоматической ходьбы и опоры, которые имеют прямую корреляционную связь со сроком гестации при рождении. Поисковый рефлекс (рефлекс Куссмауля) проводился при поглаживании кожи ребенка в области угла рта, в ответ, на что происходил поворот головы в сторону раздражителя. Прикосновение пальцем к губам новорожденного провоцировало у него вытягивание губ (хоботковый рефлекс). Верхний хватательный рефлекс определялся при помощи вкладывания пальца Врача-исследователя в кисть новорожденному, который он захватывал. В случае приподнимания ребенка дополнительно фиксировался положительный рефлекс Робинсона. Нижний хватательный рефлекс осуществлялся при надавливании на подушечку стопы в области II – III пальцев, в результате чего в норме у новорожденного возникало подошвенное сгибание пальцев. Возникновение рефлекса Моро могло произойти в ответ на слуховые (хлопок), тактильные и вестибулярные раздражители (похлопывание по пеленальному столику, перемещение положения его туловища), вследствие чего у ребенка возникало отведение рук в стороны и разжимание кистей (I фаза), после этого происходило возвращение верхних конечностей в исходное положение (II фаза). Рефлекс опоры и автоматической ходьбы возникал у поднятых под мышку новорожденных, при их опускании до соприкосновения стоп с опорой, в результате чего ребенок сгибал нижние конечности при прикосновении подошв к поверхности пеленального столика и в последующем выпрямлял их с опорой на стопу.

Двигательная активность новорожденного в рамках проведения Визита 0 оценивалась в ходе осмотра с анализом качества и симметричности движений. Дети со сроком гестации менее 35 недель характеризовались сочетанием

медленных движений с повторными крупноамплитудными быстрыми движениями конечностей. При увеличении срока гестации спонтанная двигательная активность становилась более выраженной с отсутствием стереотипно повторяющихся движений (спонтанные сосательные движения, «движения пловца» в верхних конечностях, «движения велосипедиста» - в нижних).

Оценка нервно-психического развития на Визите 1, 1* проводилась с помощью шкалы Lash [4]. Тестирование детей согласно данной методике проводится от 1 до 36 месяцев фактического возраста. Тест включает в себя определение психического и моторного развития [4]:

- психическое развитие – оценка остроты зрения и слуха, доречевых и речевых способностей, эмоций и взаимодействий с окружающими людьми;
- моторное развитие – оценивает способность управлять своим телом, простые и сложные движения, грубую и мелкую моторику, манипуляторную деятельность рук и пальцев.

Тестирование было проведено с помощью группы заданий для психического и двигательного развития, сгруппированных для каждого эпикризного срока. Группа заданий определялась исходя из возраста ребенка (с поправкой на недоношенность, в случае рождения ребенка ранее 37 недели срока гестации). Регистрация нервно-психического развития фиксировалась при выполнении ребенком 75% и более предложенных заданий. В случае невыполнения исследуемым пациентом требуемого объема действий, ребенку предлагалась группа заданий меньшего срока, с интервалом в 1 месяц. В результате определялась группа нервно-психического развития:

- опережающее развитие (опережение на 1 и более эпикризный срок)
- развитие в пределах нормы
- отставание развития (отставание на 1–2 эпикризных срока)

- значительное отставание (отставание более чем на 3 эпикризных срока)

2.2.5 Физикальный осмотр

В рамках данного исследования на Визите 0, 1 проводилось тщательное физикальное обследование всех органов и систем. Обследование во время каждого из визитов проводилось одним и тем же лицом для каждого конкретного пациента. Все клинически значимые отклонения были зарегистрированы в индивидуальной регистрационной карте.

2.2.6 Лабораторный метод

Во время Визита 0 пациентам в первый день жизни был проведен общеклинический анализ крови на гематологическом анализаторе, согласно методике изготовителя. Взятие образца крови осуществлялось медицинскими работниками, обладающими соответствующими навыками, в асептических условиях процедурного кабинета или палаты интенсивной терапии. С целью адекватного обезболивания применялась наружная аппликация крема Эмла (Astra Pharmaceuticals, L.P., Wayne, PA, USA) за час до процедуры. Местом выбора проведения венепункции были: срединная локтевая вена, вены тыла кисти, вены тыла стопы, большая подкожная вена в области запястья. Использовались специальные иглы типа «бабочки» 23 размера. Методика венепункции заключалась в определении хода сосуда (с помощью трансиллюминации), перекрытия вены выше места пункции, прокола кожи и вены иглой под углом 25 – 45 градусов и взятия крови в стерильную микропробирку Microtainer Brand Tubes, для исследования цельной крови, объемом 250 – 500 мкл. После процедуры место пункции фиксировали сухим ватным тампоном для остановки кровотечения на 2 – 3 минуты.

Общеклинический анализ крови включал в себя следующие параметры: уровень гемоглобина (г/л), гематокрит (%), количество эритроцитов ($*10^{12}/л$),

общее количество лейкоцитов ($*10^9/\text{л}$) с подсчетом лейкоцитарной формулы (число нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов, выраженных в %), количество тромбоцитов ($*10^9/\text{л}$). Все показатели общеклинического анализа были надлежащим образом зарегистрированы в индивидуальной регистрационной карте.

В рамках проведения Визита 1 фиксировались заключение общеклинического анализа крови (самого последнего с момента предыдущего визита) по данным медицинской документации (история развития ребенка – Ф112).

2.2.7 Функциональный метод

2.2.7.1 Ультразвуковое исследование сердца, головного мозга, внутренних органов

В рамках проведения Визита 0 всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование головного мозга (скрининговый метод), внутренних органов с помощью аппаратов ультразвуковой диагностики, согласно методике производителя. Исследование нейросонографии (ультразвуковое исследование головного мозга) включало в себя оценку размеров боковых желудочков (правого и левого), структуры перивентрикулярной области и сосудистых сплетений, наличия патологических участков в паренхиме мозга. Ультразвуковое исследование почек, печени, кишечника, органов малого таза, сердца регистрировало наличие патологических состояний в изучаемом органе.

При проведении Визита 1 по данным медицинской документации (история развития ребенка – Ф112) фиксировались заключения ультразвукового исследования головного мозга, внутренних органов (в том числе эхокардиографии), тазобедренных суставов.

2.2.7.2 Электрокардиография (ЭКГ)

В рамках проведения Визита 0 (при наличии показаний) пациентам, включенным в исследование, была проведена электрокардиография с помощью электрокардиографа, согласно методике производителя. С помощью данного электрофизиологического инструментального метода происходила регистрация частоты и регулярности сердечных сокращений, повреждения миокарда, выявление нарушений внутрисердечной проводимости и т.д.

При проведении Визита 1 заключение электрокардиографии фиксировались по данным медицинской документации (история развития ребенка – Ф112).

2.2.7.3 Аудиологический скрининг

Всем пациентам, включенным в исследование, на Визите 0 было проведено аудиологическое скрининговое тестирование методом вызванной отоакустической эмиссии (ВОАЭ), с помощью прибора AccuScreen PRO (GN Otometrics A/S, Дания). Целью данного исследования было выявление нарушения слуха, вне зависимости от типа тугоухости (кондуктивная или сенсоневральная). Методика ВОАЭ представляет собой регистрацию вызванных звуковых колебаний в слуховом канале, генерируемых улиткой уха.

Процедура проводилась в тихой комнате при минимальном количестве акустических помех и включала в себя следующие этапы: установка специального зонда в наружном слуховом проходе новорожденного и проведение теста – регистрация вызванных слуховых потенциалов. Интерпретация полученных данных была автоматическая (согласно методике производителя скринингового прибора), результатом могло быть заключение: «pass» (вызванная отоакустическая эмиссия зарегистрирована в пределах нормы) и «refer» (вызванная отоакустическая эмиссия не зарегистрирована). В случае незарегистрированной отоакустической эмиссии во время Визита 0 или наличия факторов риска по развитию тугоухости – было проведено повторное исследование слуха в сурдологическом центре в возрасте 3 - 6 месяцев,

результаты которого фиксировались во время Визита 1 по данным медицинской документации (история развития ребенка – Ф112).

2.2.8 Заключение врачей-специалистов

Согласно ИРК на основании данных медицинской документации (история развития ребенка – Ф112) при проведении Визита 1 в индивидуальную регистрационную карту пациента вносились заключения врачей-специалистов (включая педиатра, невролога, хирурга, офтальмолога и т.д.).

2.2.9 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ “Statistica for Windows 10.0”, SPSS. Данные представлены в виде $X \pm x$, где X – среднее арифметическое, x – стандартное отклонение. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, в связанных – критерий Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$. Для сравнения частот качественных признаков использовался критерий χ^2 . Для оценки вероятностей использовали программу Statcalc version 6. Для поиска предикторов рождения ребенка с массой тела менее 2500 г использовали многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением ковариант. Для оценки качества построенной прогнозной модели был использован ROC-анализ с расчетом площади под кривой AUC (Area Under Curve).

Глава 3. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследования

3.1 Клиническая характеристика детей, имевших нормальную массу тела при рождении (Группа 1)

Общее количество детей, включенных в исследование, имевших срок гестации при рождении 38–42 недели и массой тела, соответствующей сроку гестации (группа 1), составило 83 ребенка. Доля мальчиков в группе 1 была равна 73,49% (n=61), девочек – 26,51% (n=22) – рис. 1. Средний срок гестации пациентов, включенных в исследование, имевших нормальную массу тела при рождении, был равен $39,09 \pm 1,04$ недель, средняя масса тела – $3333,11 \pm 258,98$ г.

Таблица 2

Характеристика антропометрических показателей детей в группе 1 в зависимости от гендерного признака, на момент Визита 0

Антропометрические показатели	Среднее значение показателей		
	Все (n=83)	Мальчики (n=61)	Девочки (n=22)
Масса, г	$3333,11 \pm 258,98$	$3337,05 \pm 219,64$	$3321,07 \pm 351,04$
Длина тела, см	$51,89 \pm 1,78$	$52,19 \pm 1,31^*$	$51,04 \pm 2,54$
Окружность головы, см	$32,64 \pm 1,02$	$32,66 \pm 0,99$	$32,59 \pm 1,09$
Окружность грудной клетки, см	$32,43 \pm 1,05$	$32,39 \pm 1,09$	$32,55 \pm 0,91$

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении показателя среднего роста у мальчиков в сравнении с девочками (U-test Mann-Whitney).

Анализ антропометрических показателей детей в группе 1 в исследуемой популяции, в зависимости от гендерного признака, показал статистически

достоверное различие между мальчиками и девочками только показателя средней длины тела, остальные параметры были сопоставимы (табл. 2).

Анализ распределения пациентов, вошедших в группу 1 (нормальная масса тела при рождении), в зависимости от этнического происхождения, продемонстрировал наличие в исследуемой популяции 100,00% европейцев. Зачатия путем вспомогательных репродуктивных технологий в группе 1 зарегистрировано не было.

Распределение пациентов, включенных в исследование, имевших нормальную массу тела при рождении, в зависимости от способа родоразрешения, показало статистически достоверное преобладание в исследуемой выборке естественного способа (91,57% vs 8,43%; $p < 0,05$). При этом также было зарегистрировано, что показатель средней массы тела у пациентов в группе 1, рожденных естественным путем, был выше в сравнении с теми, кто был рожден методом кесарева сечения ($3344,73 \pm 230,31$ vs $3202,14 \pm 474,25$; $p < 0,05$) - табл. 6.

Средний балл по шкале Апгар среди детей в группе 1, включенных в исследование, на 1 минуте составил $8,17 \pm 0,46$ балла, на 5 минуте - средняя оценка равнялась $9,13 \pm 0,49$ балла, различий в зависимости от гендерного признака не установлено (рис. 2).

Задержки внутриутробного развития (ЗВУР) среди пациентов, включенных в исследование и вошедших в группу нормальной массы тела при рождении, зарегистрировано не было, т.к. данное состояние являлось критерием исключения из группы 1 (табл. 7).

Развитие респираторного дистресс-синдрома (вследствие первичного дефицита сурфактантной системы) в раннем неонатальном периоде, проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также наличие анемии в течение всей госпитализации в родовспомогательном учреждении среди

новорожденных в группе 1, включенных в исследование, зафиксировано не было.

В группе 1 отсутствие патологии было зарегистрировано у 78,31% детей (табл. 8). Ангиопатия сосудов сетчатки была диагностирована у 12 пациентов (14,46%) с нормальной массой тела при рождении, стеноз носослезного канала – в 4,82% (n=4) – табл. 8. Заболеваний со стороны ЦНС, органов дыхания, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта в данной группе детей зарегистрировано не было (табл. 8).

Анализ данных аудиологического скрининга у пациентов в группе нормальной массы тела при рождении, включенных в исследование, показал регистрацию отоакустической эмиссии (ОАЭ) в 100,00% случаев, вне зависимости от стороны наблюдения (правое и левое ухо) – табл. 9а, 9б.

Показатель средней продолжительности госпитализации в родовспомогательном учреждении пациентов в группе 1 составил $6,08 \pm 2,72$ дней (табл. 11). При этом стратификация значений средней длительности госпитализации детей, имевших нормальную массу тела при рождении, в зависимости от гендерного признака, значимых различий не показала ($6,13 \pm 2,97$ дней у мальчиков vs $5,95 \pm 1,91$ дней у девочек; $p > 0,05$) - табл. 11.

3.2 Клиническая характеристика детей, имевших низкую массу тела при рождении (Группа 2)

Общее количество детей, включенных в исследование, имевших срок гестации при рождении менее 38 недель и массу тела - от 2500 г до 1500 г (группа 2), составило 188 новорожденных. Доля мальчиков в группе 2 была равна 61,70% (n=116), девочек – 38,30% (n=72) – рис. 1. Средний срок гестации пациентов, включенных в исследование, имевших НМТ при рождении, был равен $33,37 \pm 1,72$ недель, масса тела – $1941,67 \pm 180,26$ г.

Распределение антропометрических показателей детей в группе 2, в зависимости от гендерного признака, статистически значимых различий между группами не показало (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика антропометрических показателей детей в группе 2 в зависимости от гендерного признака, на момент Визита 0

Антропометрические показатели	Среднее значение показателей		
	Все (n=188)	Мальчики (n=116)	Девочки (n=72)
Масса, г	1941,67±180,26	1957,35±185,47	1915,00±172,10
Длина тела, см	44,21±2,58	44,22±2,39	44,21±2,87
Окружность головы, см	30,64±1,51	30,82±1,35	30,36±1,72
Окружность грудной клетки, см	28,14±1,71	28,05±1,88	28,28±1,40

Примечание: значения p для всех сравнений между группами > 0,05.

Анализ распределения пациентов, вошедших в группу НМТ при рождении, в зависимости от этнического происхождения, показал наличие 95,74% (n=180) европейцев и 4,26% (n=8) азиатов (p<0,05).

Зачатие путем вспомогательных репродуктивных технологий в группе 2 было зарегистрировано в 10,64% (n=20) случаев, средний срок гестации данной когорты детей был равен 33,70±1,66 недель, масса тела при рождении – 1881,00±126,29 г. При этом стратификация параметров новорожденных, вошедших в группу НМТ при рождении, зачатие которых произошло искусственным путем, в зависимости от гендерного признака, показала сопоставимое количество мальчиков (50,00%, n=10) и девочек (50,00%, n=10) в исследуемой популяции, а также отсутствие достоверных различий показателей среднего срока гестации (33,40±1,96 vs 34,00±1,33; p>0,05) и массы тела при рождении (1852,00±150,19 vs 1910,00±108,46; p>0,05) между ними.

Распределение пациентов в группе 2 в зависимости от способа родоразрешения, показало статистически достоверное преобладание оперативного способа (71,81% vs 28,19%; $p < 0,05$). Показатель средней массы тела детей, имевших НМТ при рождении, был сопоставим, вне зависимости от способа родоразрешения и пола (табл. 6).

Средний балл по шкале Апгар среди детей в группе 2, включенных в исследование, на 1 минуте составил $7,20 \pm 1,16$ балла, на 5 минуте - средняя оценка равнялась $7,91 \pm 0,74$ балла (рис. 2). Средние значения показателей оценки по шкале Апгар в выборке НМТ не зависят от гендерного признака ($p > 0,05$).

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) среди пациентов, вошедших в группу 2, была зарегистрирована в 40,43% случаев ($n=76$), что было диагностировано как недостаточная масса и длина тела при рождении по отношению к гестационному возрасту пациента. Стратификация данных новорожденных в группе 2, в зависимости от степени ЗВУР, продемонстрировала статистически достоверно меньшее количество детей, имевших ЗВУР III степени (дефицит более 3Σ ; $n=7$) в сравнении с другими группами задержки развития, при этом доля пациентов с ЗВУР I (дефицит $1,5-2\Sigma$; $n=37$) и ЗВУР II (дефицит $2-3\Sigma$; $n=32$) степени была сопоставима между собой (табл. 7).

В выборке детей, имевших низкую массу тела при рождении, 57,98% ($n=109$) не имели патологических состояний в неонатальном периоде (табл. 8).

Ранний неонатальный период в группе 2 характеризовался развитием респираторного дистресс-синдрома (вследствие первичного дефицита сурфактантной системы) в 13,83% случаев ($n=26$), средний срок гестации данной выборки детей составил $31,88 \pm 1,11$ недель, масса тела при рождении – $1945,00 \pm 112,45$ г. Средний показатель клинической оценки интенсивности дыхательной недостаточности по шкале Даунса был равен в группе НМТ

6,21±1,15 балла. Средняя продолжительность проведения искусственной вентиляции легких у детей в группе 2 составила 6,58±0,92 дня.

Ангиопатия сосудов сетчатки в раннем неонатальном периоде была диагностирована у 6 пациентов (3,19%) с НМТ при рождении, стеноз носослезного канала – в 6,38% (n=12) – табл. 8.

Среди сопутствующих патологических состояний со стороны ЦНС в выборке пациентов, имевших НМТ при рождении, в первые дни после рождения были диагностированы ВЖК I степени – в 7,45% (n=14), ВЖК II степени – в 3,19% (n=6), субэпендимальные кисты – в 2,13% (n=4) и кисты сосудистого сплетения – в 1,06% случаев (n=2) – табл. 8.

Течение позднего неонатального периода в группе детей, имевших низкую массу тела при рождении, характеризовалось формированием бронхолегочной дисплазии в 36 недель постконцептуального возраста и/или в 56 суток жизни среди 5 детей (2,66%), транзиторного гипотиреоза - в 5,32% случаев (n=10) – табл. 8.

Среди сопутствующих патологических состояний со стороны ЦНС в группе 2 на этапе госпитализации в родовспомогательном учреждении в позднем неонатальном периоде были диагностированы перинатальное поражение ЦНС (ПП ЦНС) гипоксически-ишемического генеза в 3,19% случаев (n=6) и судорожный синдром - в 5,32% (n=10) – табл. 8.

Патологические состояния со стороны сердечно-сосудистой системы в группе детей, имевших НМТ при рождении, были представлены гемодинамически незначимыми персистирующим открытым артериальным протоком у 34 пациентов (18,09%) и вторичным дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) – в 4,78% случаев (n=9) – табл. 8.

Анемия тяжелой степени в позднем неонатальном периоде среди новорожденных в изучаемой популяции, имевших НМТ при рождении, была зарегистрирована в 9,57% случаев (n=18) – табл. 8, при этом средний срок

гестации данной выборки детей был равен $33,50 \pm 2,20$ недель, масса тела – $2144,44 \pm 237,41$ г.

Патологических состояний со стороны желудочно-кишечного тракта в группе 2 зарегистрировано не было (табл. 8).

Анализ результатов аудиологического скрининга новорожденных в группе 2, включенных в исследование, продемонстрировал отсутствие зарегистрированной ОАЭ правого уха в 2,13% случаев ($n=4$), при этом средний срок гестации данной группы пациентов составил $35,00 \pm 2,31$ недель, масса тела при рождении – $2145,00 \pm 467,65$ г. Отсутствие зарегистрированной ОАЭ левого уха в изучаемой популяции встречалось в 1,06% случаев ($n=2$) среди детей со средним сроком гестации $37,00 \pm 0,00$ недель и массой – $2480,00 \pm 0,00$ г (табл. 9а, 9б).

Показатель средней продолжительности госпитализации в родовспомогательном учреждении пациентов в группе 2 составил $23,14 \pm 15,04$ дней (табл. 11). При этом стратификация значения средней длительности госпитализации детей, имевших НМТ при рождении, в зависимости от гендерного признака, значимых различий между мальчиками ($23,66 \pm 16,03$ дней) и девочками ($22,27 \pm 13,30$ дней) не показала ($p > 0,05$) – табл. 11.

3.3 Клиническая характеристика детей, имевших очень низкую массу тела при рождении (Группа 3)

Общее количество детей, включенных в исследование, имевших срок гестации при рождении менее 38 недель и массу тела - от 1500 г до 1000 г (группа 3), составило 179 новорожденных. Доля мальчиков в группе 3 была равна 60,34% ($n=108$), девочек – 39,66% ($n=71$) – рис. 1. Средний срок гестации пациентов, включенных в исследование, имевших ОНМТ при рождении, был равен $29,97 \pm 1,71$ недель, масса тела – $1319,16 \pm 142,19$ г.

Стратификация антропометрических показателей детей в группе 3, в зависимости от гендерного признака, статистически значимых различий между группами не показала (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика антропометрических показателей детей в группе 3 в зависимости от гендерного признака, на момент Визита 0

Антропометрические показатели	Среднее значение показателей		
	Все (n=179)	Мальчики (n=108)	Девочки (n=71)
Масса, г	1319,16±142,19	1313,26±136,40	1329,64±151,05
Длина тела, см	39,11±2,36	39,07±2,38	39,15±2,35
Окружность головы, см	27,59±1,52	27,69±1,52	27,44±1,53
Окружность грудной клетки, см	24,93±1,52	24,94±1,55	24,92±1,49

Примечание: значения p для всех сравнений между группами > 0,05.

Анализ распределения пациентов, вошедших в группу ОНМТ при рождении, в зависимости от этнического происхождения, показал наличие 95,53% (n=171) европейцев и 4,47% (n=8) азиатов (p<0,05).

Зачатие путем вспомогательных репродуктивных технологий в группе ОНМТ было зарегистрировано в 10,06% (n=18) случаев, средний срок гестации данной когорты детей был равен 30,00±2,38 недель, масса тела при рождении – 1327,67±95,67 г. Доля мальчиков в группе 3, зачатие которых произошло искусственным путем, была равна 77,78% (n=14), девочек – 22,22% (n=4). Показатели среднего срока гестации (29,00±1,36 недель у мальчиков vs 33,50±1,73 недель у девочек; p<0,05) и массы тела при рождении (1303,57±92,39 г у мальчиков vs 1410,00±58,35 г у девочек; p<0,05) в группе ОНМТ, зачатие которых произошло искусственным путем, достоверно различались между собой при стратификации по гендерному признаку.

Распределение пациентов в группе 3 в зависимости от способа родоразрешения, показало статистически достоверное преобладание оперативного способа (70,39% vs 29,61%; $p < 0,05$). Показатель средней массы тела детей, имевших ОНМТ при рождении, в зависимости от способа родоразрешения и пола, статистически различался только в группе мальчиков, при этом наименьшее значение было зарегистрировано у тех, кто был рожден оперативным путем ($1298,64 \pm 133,28$ vs $1353,28 \pm 139,36$; $p < 0,05$) – табл. 6.

Средний балл по шкале Апгар у новорожденных в группе 3 на 1 минуте составил $6,46 \pm 1,32$ балла, на 5 - средняя оценка равнялась $7,50 \pm 0,99$ балла (рис. 2). Средний балл по шкале Апгар у детей, включенных в исследование, имевших ОНМТ при рождении, при стратификации по гендерному признаку, статистически достоверно различался на 1 минуте ($6,25 \pm 1,48$ балла у мальчиков vs $6,77 \pm 0,96$ балла у девочек; $p < 0,05$) и на 5 минуте наблюдения ($7,36 \pm 1,12$ балла у мальчиков vs $7,72 \pm 0,70$ балла у девочек; $p < 0,05$).

Задержка внутриутробного развития среди пациентов, включенных в исследование и вошедших в группу 3, была зарегистрирована в 29,61% случаев ($n=53$) - табл. 7. Стратификация данных новорожденных в группе ОНМТ, в зависимости от степени ЗВУР, продемонстрировала статистически большее количество детей в изучаемой популяции, имевших ЗВУР I степени (дефицит $1,5-2\Sigma$; $n=35$), доля пациентов с задержкой развития при рождении II (дефицит $2-3\Sigma$; $n=10$) и III (дефицит более 3Σ ; $n=8$) степени была сопоставима (табл. 7).

В выборке детей, имевших очень низкую массу тела при рождении, 29,05% ($n=52$) не имели патологических состояний в неонатальном периоде (табл. 8).

Ранний неонатальный период в группе 3 характеризовался развитием респираторного дистресс-синдрома (вследствие первичного дефицита сурфактантной системы) в 55,87% случаев ($n=100$) - табл. 8, при этом средний срок гестации данной популяции детей составил $29,56 \pm 1,27$ недель, масса тела при рождении – $1302,48 \pm 154,16$ г. Средний показатель клинической оценки

интенсивности дыхательной недостаточности по шкале Даунса был равен в группе ОНМТ $7,38 \pm 1,13$ балла. Средняя продолжительность проведения искусственной вентиляции легких у детей в группе 3 составила $6,90 \pm 1,99$ дня.

Патология со стороны органов зрения в выборке ОНМТ при рождении в раннем неонатальном периоде была представлена в 5,59% случаев стенозом носослезного канала ($n=10$) – табл. 8.

Среди заболеваний со стороны ЦНС в группе 3 в первые дни после рождения были диагностированы ВЖК I степени в 17,88% случаев ($n=32$), ВЖК II степени – в 1,12% ($n=2$), субэпендимальные кисты – в 2,23% ($n=4$) и кисты сосудистого сплетения – в 1,12% случаев ($n=2$) – табл. 8.

Течение позднего неонатального периода в группе детей, имевших очень низкую массу тела при рождении, характеризовалось формированием бронхолегочной дисплазии в 36 недель постконцептуального возраста среди 20 детей (11,17%), ретинопатии недоношенных – в 18,99% случаев ($n=34$), транзиторного гипотиреоза - в 56,98% случаев ($n=102$), некротического энтероколита - в 2,23% случаев ($n=4$) – табл. 8.

Среди сопутствующих патологических состояний со стороны ЦНС в группе 3 на этапе госпитализации в родовспомогательном учреждении в позднем неонатальном периоде были диагностированы ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза в 4,47% случаев ($n=8$) и судорожный синдром - в 3,35% ($n=6$) – табл. 8.

Патология со стороны сердечно-сосудистой системы в группе детей, имевших ОНМТ при рождении, была представлена гемодинамически незначимыми персистирующим открытым артериальным протоком у 70 пациентов (39,11%) и вторичным дефектом межпредсердной перегородки среди 4 детей (2,23%) – табл. 8.

Анемия тяжелой степени в позднем неонатальном периоде среди новорожденных в группе 3 была зарегистрирована в 32,40% случаев ($n=58$) –

табл. 8, при этом средний срок гестации данной выборки детей был равен $29,24 \pm 1,58$ недель, масса тела – $1259,37 \pm 152,40$ г.

Анализ данных аудиологического скрининга новорожденных в группе 3 продемонстрировал отсутствие зарегистрированной ОАЭ правого уха в 5,59% случаев ($n=10$), при этом средний срок гестации данной группы пациентов составил $29,80 \pm 1,69$ недель, масса тела при рождении – $1312,00 \pm 144,59$ г. Отсутствие зарегистрированной ОАЭ левого уха в изучаемой популяции встречалось в 6,70% случаев ($n=12$) среди детей со средним сроком гестации $30,33 \pm 1,56$ недель и массой тела – $1411,66 \pm 106,66$ г (табл. 9а, 9б).

Показатель средней продолжительности госпитализации в родовспомогательном учреждении пациентов в группе 3 составил $45,12 \pm 14,28$ дней (табл. 11). При этом стратификация значения средней длительности госпитализации детей, имевших ОНМТ при рождении, в зависимости от гендерного признака, значимых различий не продемонстрировала ($45,87 \pm 13,58$ дней у мальчиков vs $44,00 \pm 15,31$ дней у девочек; $p > 0,05$) - табл. 11.

3.4 Клиническая характеристика детей, имевших экстремально низкую массу тела при рождении (Группа 4)

Общее количество детей, включенных в исследование, имевших срок гестации при рождении менее 38 недель и массу тела - менее 1000 г (группа 4), составило 122 пациента. Доля мальчиков в группе 4 была равна 54,10% ($n=66$), девочек – 45,90% ($n=56$) – рис. 1. Средний срок гестации детей, включенных в исследование, имевших ЭНМТ при рождении, был равен $26,69 \pm 1,72$ недель, масса тела – $812,21 \pm 139,59$ г.

Анализ антропометрических показателей пациентов в группе 4, в зависимости от гендерного признака, показал статистически достоверное различие только показателя средней окружности груди, при этом наибольшее значение было зафиксировано у мальчиков ($22,06 \pm 1,92$ vs $21,24 \pm 1,42$; $p < 0,05$) - табл. 5.

Таблица 5

Характеристика антропометрических показателей детей в группе 4 в зависимости от гендерного признака, на момент Визита 0

Антропометрические показатели	Среднее значение показателей		
	Все (n=122)	Мальчики (n=66)	Девочки (n=56)
Масса, г	812,21±139,59	819,57±141,20	803,64±137,80
Длина тела, см	33,93±3,21	34,29±3,32	33,52±3,04
Окружность головы, см	24,19±1,79	24,43±1,89	23,89±1,62
Окружность грудной клетки, см	21,69±1,76	22,06±1,92*	21,24±1,42

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении показателя средней окружности груди у мальчиков и девочек в группе 4 (U-test Mann-Whitney).

Анализ распределения пациентов, вошедших в группу ЭНМТ при рождении, в зависимости от этнического происхождения, показал наличие в исследуемой популяции 95,08% (n=116) европейцев и 4,92% (n=6) азиатов ($p < 0,05$).

Зачатие путем вспомогательных репродуктивных технологий в группе 4 было зарегистрировано в 6,56% (n=8) случаев, средний срок гестации данной когорты детей был равен 26,00±1,85 недель, масса тела при рождении – 750,00±88,47 г. Доля мальчиков и девочек в группе 4, зачатие которых произошло искусственным путем, была сопоставима (50,00% vs 50,00%). Статистически достоверное различие в группе 4, при распределении по полу, было зафиксировано только в случае сравнения средней массы тела при рождении (690,00±48,18 у мальчиков vs 810,00±80,29 у девочек; $p < 0,05$), при этом средний срок гестации был сопоставим (25,00±0,00 у мальчиков vs 27,00±2,31 у девочек; $p > 0,05$).

Распределение пациентов в группе ЭНМТ, включенных в исследование, в зависимости от способа родоразрешения, продемонстрировало статистически достоверное преобладание в исследуемой выборке оперативного способа (72,95% vs 27,05%; $p < 0,05$). Помимо прочего показатель средней массы тела детей в группе 4 был наименьшим у тех, кто был рожден оперативным путем ($797,46 \pm 141,24$ vs $850,18 \pm 127,29$; $p < 0,05$) – табл. 6.

Средний балл по шкале Апгар у новорожденных в группе 4 на 1 минуте составил $5,24 \pm 1,65$ балла, на 5 - средний показатель был равен $6,76 \pm 1,22$ балла (рис. 2). Средний балл по шкале Апгар у детей, включенных в исследование, имевших НМТ при рождении, при распределении по полу, был сопоставим, вне зависимости от времени подсчета баллов по шкале Апгар ($p > 0,05$).

Задержка внутриутробного развития среди пациентов, включенных в исследование и вошедших в группу 4, была зарегистрирована в 44,26% случаев ($n=54$). Стратификация данных новорожденных в группе ОНМТ, в зависимости от степени ЗВУР, продемонстрировала статистически большее количество детей в изучаемой популяции, имевших ЗВУР I степени (дефицит $1,5-2\Sigma$; $n=30$), доля пациентов с задержкой развития при рождении II (дефицит $2-3\Sigma$; $n=16$) и III (дефицит более 3Σ ; $n=8$) степени была сопоставима (табл. 7).

В выборке детей, имевших экстремально низкую массу тела при рождении, 3,28% ($n=4$) не имели патологических состояний в неонатальном периоде (табл. 8).

Ранний неонатальный период в группе 4 характеризовался развитием респираторного дистресс-синдрома (вследствие первичного дефицита сурфактантной системы) в 85,25% случаев ($n=104$) - табл. 8, при этом средний срок гестации данной популяции детей составил $26,36 \pm 1,49$ недель, масса тела при рождении – $792,40 \pm 139,23$ г. Средний показатель клинической оценки интенсивности дыхательной недостаточности по шкале Даунса был равен в

группе ЭНМТ $8,49 \pm 1,11$ балла. Средняя продолжительность проведения искусственной вентиляции легких у детей в группе 4, включенных в исследование, составила $23,52 \pm 19,51$ дня.

Патология со стороны органов зрения в выборке ЭНМТ при рождении в раннем неонатальном периоде была представлена в 3,28% случаев стенозом носослезного канала ($n=4$) и в 1,64% случаев - ангиопатией сосудов сетчатки ($n=2$) – табл. 8.

Среди заболеваний со стороны ЦНС в группе 4 в первые дни после рождения были диагностированы ВЖК I степени – в 14,75% случаев ($n=18$), ВЖК III степени – в 8,20% ($n=10$) и ВЖК IV степени – в 1,64% ($n=2$) – табл. 8.

Течение позднего неонатального периода в группе детей, имевших экстремально низкую массу тела при рождении, характеризовалось формированием бронхолегочной дисплазии в 36 недель постконцептуального возраста среди 53 детей (43,44%), ретинопатии недоношенных – в 63,93% случаев ($n=78$), транзиторного гипотиреоза - в 93,44% случаев ($n=114$) и некротического энтероколита - в 6,56% случаев ($n=8$) – табл. 8. Врожденный гипотиреоз в группе 4 был диагностирован у 1 ребенка (0,82%) – табл. 8.

Среди сопутствующих патологических состояний со стороны ЦНС в группе ЭНМТ на этапе госпитализации в родовспомогательном учреждении в позднем неонатальном периоде были диагностированы ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза в 1,64% случаев ($n=2$) и судорожный синдром - в 9,84% ($n=16$) – табл. 8.

Патология со стороны сердечно-сосудистой системы в группе детей, имевших ЭНМТ при рождении, была представлена гемодинамически незначимыми персистирующим открытым артериальным протоком у 81 пациентов (64,75%) и вторичным дефектом межпредсердной перегородки среди 2 детей (1,64%) – табл. 8.

Анемия тяжелой степени в позднем неонатальном периоде среди новорожденных в группе 4 была зарегистрирована в 90,16% случаев (n=110) – табл. 8, при этом средний срок гестации данной выборки детей был равен $26,55 \pm 1,72$ недель, масса тела – $798,45 \pm 138,26$ г.

Анализ данных аудиологического скрининга новорожденных в группе 4, включенных в исследование, показал отсутствие зарегистрированной ОАЭ правого уха в 23,77% случаев (n=29), при этом средний срок гестации данной группы пациентов составил $25,76 \pm 1,50$ недель, масса тела при рождении – $726,20 \pm 107,55$ г. Отсутствие зарегистрированной ОАЭ левого уха в изучаемой популяции встречалось в 36,89% случаев (n=45) среди детей в группе 4 со средним сроком гестации $26,02 \pm 1,84$ недель и массой – $746,78 \pm 127,51$ г (табл. 9а, 9б).

Показатель средней продолжительности госпитализации в родовспомогательном учреждении пациентов в группе 4 составил $83,17 \pm 22,01$ дней (табл. 11). Стратификация значения средней длительности госпитализации детей, имевших ЭНМТ при рождении, в зависимости от гендерного признака, значимых различий не продемонстрировала ($82,41 \pm 20,03$ дней у мальчиков vs $84,09 \pm 24,36$ дней у девочек; $p > 0,05$) - табл. 11.

Клинический случай ребенка, имевшего экстремально низкую массу тела при рождении

Выписка из истории болезни от 03.02.2016 года

Больной А. (мальчик), от 3 беременности, 1 родов. Родился на сроке гестации 26 недель, с массой тела при рождении 800 г, длиной тела 33 см, окружностью головы 23 см и окружностью груди 22 см (соответствует сроку гестации), оценкой по шкале Апгар 4/7 баллов.

Анамнез матери

Возраст матери на момент рождения составил 37 лет, семейное положение – не замужем, безработная. Настоящая беременность 3, роды 1, предыдущие беременности закончились искусственным прерыванием на ранних сроках (6-7 недель). Женщина в анамнезе имеет хроническую артериальную гипертензию 1 степени, риск 4; остеохондроз шейного отдела позвоночника, в стадии ремиссии; варикозную болезнь вен нижних конечностей.

Настоящая беременность протекала в 1 триместре на фоне острого вирусного респираторного заболевания (медикаментозной терапии не проводилось), во 2 триместре – с повышением артериального давления и уровня гликемии, по поводу последнего женщине был диагностирован гестационный сахарный диабет. В течение периода беременности женщина отмечала регулярный прием только поливитаминных препаратов.

Мероприятия в родильном зале

03.02.2016 произошли преждевременные экстренные оперативные роды в головном предлежании плода на сроке гестации 26 недель, пережатие и отсечение пуповины было отсроченным (60 сек). Родившийся мальчик был полностью помещен в термоустойчивый пластиковый пакет без обсушивания кожи, под источник лучистого тепла, проведена санация верхних дыхательных путей и произведен маневр «продленного раздувания» (с давлением на вдохе (P_{ip}) 20-25 см водного столба, в течение 20 сек). После завершения «продленного раздувания легких» была начата неинвазивная вспомогательная респираторная поддержка в режиме СРАР (Constant Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) через назальные канюли, с давлением в конце выдоха (P_{EEP}) 12 см вод. ст. и концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси (F_iO₂) 35%. С целью декомпрессии на 3 минуте в желудок был введен орогастральный зонд. Через 10 минут после рождения отмечалось клиническое усиление симптомов дыхательной недостаточности с оценкой баллов по шкале Даунса до 8 баллов и увеличением концентрации

кислорода во вдыхаемой смеси до 50%, по поводу чего на 12 минуте жизни был введен препарат сурфактанта (Куросурф) в дозе 200 мг/кг методом INSURE (intubation-surfactant-extubation — интубация-сурфактант-экстубация). Дальнейшая респираторная терапия была неинвазивной в режиме СРАР. На 30 минуте жизни было начато энтеральное кормление сцеженным грудным молоком в трофическом объеме (1 мл), через орогастральный зонд.

Ребенок в условиях транспортного инкубатора был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных с диагнозом: Респираторный дистресс-синдром тяжелой степени. Недоношенность 26 недель. Экстремально низкая масса тела при рождении. Соответствует сроку гестации.

Объективно (на момент включения в исследование 03.02.2016)

Общее состояние тяжелое, за счет дыхательной недостаточности и экстремально низкой массы тела при рождении. Сознание сохранено. Мышечный тонус и двигательная активность снижены, рефлексы новорожденного ослаблены.

Кожный покров розовый, чистый. Видимые слизистые розовые, достаточной влажности. Отеков мягких тканей нет. Костно-мышечная система без видимых деформаций, кости черепа податливые, ключицы целые, разведение в тазобедренном суставе полное. Открыты большой родничок (1*1 см, не напряжен, не выбухает) и сагиттальный шов до 0,5 см.

При осмотре грудная клетка цилиндрической формы. Отмечается участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры: ретракция гаррисоновой борозды, межреберных промежутков. Частота дыхательных движений определяется 65–70 в минуту. Аускультативно выслушивается ослабленное дыхание и крепитирующие рассеянные хрипы над всей легочной поверхностью.

Респираторная поддержка: вспомогательная неинвазивная в режиме CPAP (параметры: PEEP 7 см вод. ст.; FiO₂ 25%).

При осмотре области сердца видимых патологических изменений нет. Число сердечных сокращений 158 в минуту, соответствует пульсу. Тоны сердца приглушены, ритмичные, по левому краю грудины выслушивается систолический шум во II межреберье. Артериальное давление 45/18 мм рт. ст. (среднее артериальное давление – 27 мм рт.ст.), одинаковое на обеих руках и ногах.

При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, край ровный, эластичный. Селезенка не пальпируется. Анус сформирован. Анурия (возрастная норма).

Через 12 часов после рождения

В динамике через 12 часов после рождения отмечалось повторное нарастание симптомов дыхательной недостаточности с оценкой баллов по шкале Даунса до 7 баллов и увеличение концентрации кислорода во вдыхаемой смеси до 40%. Учитывая это, ребенок был интубирован и переведен на инвазивную вентиляцию легких через аппарат AVEA в режиме Pressure A/C (параметры: Rate (частота дыхательных движений) 60; P_{ip} 11; PEEP 6; T_{in} (время вдоха) 0,26; FiO₂ 35%). С целью лечения респираторного дистресс-синдрома повторно был введен препарат сурфактанта (Куросурф) в дозе 200 мг/кг.

Параклиническое обследование

Обзорная рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости (от 03.02.2016г.)

Заключение: По данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки отмечалось равномерное снижение пневматизации легких по всем полям, рассеянные точечные ателектазы с визуализацией «воздушной бронхограммы» до уровня медиальных отделов. Очаговых теней не было выявлено. На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости: газовый пузырь желудка не вздут, пневматизация кишечника выражена равномерно в петлях тонкого и толстого кишечника. Видимые стенки кишечника не утолщены. Боковые синусы не определяются.

Общеклинический анализ крови (от 03.02.2016г.)

Заключение: Лейкоциты $11,86 \cdot 10^9/\text{л}$; гемоглобин 158 г/л; эритроциты $4,04 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гематокрит 45,6%; тромбоциты $169 \cdot 10^9/\text{л}$; нейтрофилы 45%; моноциты 6%; лимфоциты 43%; эозинофилы 2% (вариант возрастной нормы).

Биохимический анализ крови (от 03.02.2016г.)

Заключение: общий белок 34,1 г/л; альбумин 25,3 г/л; глюкоза 5,2 ммоль/л; общий билирубин 41,8 мкмоль/л (непрямой 38,4 мкмоль/л; прямой 3,4 мкмоль/л); АСТ 31,2 ЕД/л; АЛТ 1,2 ЕД/л; С-реактивный белок 0,29 мг/л (воспалительных маркеров не определяется).

Диагноз:

Основной: Синдром дыхательного расстройства у новорожденного.

Сопутствующий: Недоношенность 26 недель. Экстремально низкая масса тела. Соответствует сроку гестации.

Пациенту назначено лечение:

Полное парентеральное питание (Аминовен 10%, СМОФлипид 20%, Виталипид, Солувит, глюкозо-солевые растворы) в объеме физиологической потребности;

Викасол 1% 1 мг/кг/сутки;

Кофеина бензоат натрия 20 мг/кг/сутки (нагрузочная доза);

Антибактериальная терапия не показана.

Через 3 дня после рождения

За время наблюдения ребенок был экстубирован и переведен на вспомогательную неинвазивную вентиляцию в режиме СРАР с концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси 30-35% и давлением в конце выдоха (Рср) 7 см вод. ст., без изменения параметров в дальнейшем.

На фоне низкой толерантности энтерального питания сцеженным грудным молоком в трофическом объеме (не более 20 мл/кг/сутки), ребенку было продолжено ежедневное полное парентеральное питание (белки, жиры, углеводы, электролиты, витамины) в объеме физиологической потребности.

Параклиническое обследование

Ультразвуковое исследование головного мозга (от 05.02.2016г.)

Заключение: Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, 2-стороннее.

Ультразвуковое исследование сердца (от 06.02.2016г.)

Заключение: Открытый артериальный проток (0,8-1 мм) с лево-правым сбросом крови, функционирующее овальное окно (2,5 мм).

Консультация врачей-специалистов

Консультация невролога (от 05.02.2016г.)

Заключение: Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, 2-стороннее. Недоношенность 26 недель. Экстремально низкая масса тела при рождении.

Консультация кардиолога (от 06.02.2016г.)

Заключение: Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток. НК IA. ФК II (Ross).

Рекомендовано: контроль ультразвукового исследования сердца в динамике.

Диагноз:

Основной: Синдром дыхательного расстройства у новорожденного.

Сопутствующий: Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, 2-стороннее. Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток. НК IA. ФК II (Ross). Функционирующее овальное окно. Недоношенность 26 недель. Экстремально низкая масса тела. Соответствует сроку гестации.

Через 1 неделю после рождения

За время наблюдения ребенок находился на вспомогательной неинвазивной вентиляции в режиме CPAP (P_{exp} 7 см вод. ст.; FiO₂ 25-30%). Интенсивность симптомов дыхательной недостаточности не увеличивалась.

Толерантность энтерального питания сцеженным грудным молоком улучшилась: эпизодов срыгивания не отмечалось, абдоминальный статус стабильный. Учитывая это, объем энтерального кормления ежедневно увеличивался на 10-20 мл/кг/сутки.

Параклиническое обследование

Общеклинический анализ крови (от 10.02.2016г.)

Заключение: Лейкоциты $9,71 \cdot 10^9$ /л; гемоглобин 139 г/л; эритроциты $4,46 \cdot 10^{12}$ /л; гематокрит 40,2%; тромбоциты $160 \cdot 10^9$ /л; нейтрофилы 61%; моноциты 10%; лимфоциты 21%; эозинофилы 2%.

Биохимический анализ крови (от 10.02.2016г.)

Заключение: общий белок 45,9 г/л; альбумин 30,2 г/л; глюкоза 3,64 ммоль/л; общий билирубин 172,7 мкмоль/л (непрямой 162,3 мкмоль/л; прямой 10,4 мкмоль/л); АСТ 31,2 ЕД/л; АЛТ 1,2 ЕД/л; С-реактивный белок 0,29 мг/л (воспалительных маркеров не определяется).

Антибактериальной терапии не показано.

Ультразвуковое исследование сердца (от 10.02.2016г.)

Заключение: Открытый артериальный проток не визуализируется, функционирующее овальное окно (1 мм).

Диагноз:

Основной: Синдром дыхательного расстройства у новорожденного.

Сопутствующий: Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, 2-стороннее. Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток. НК IA. ФК II (Ross). Функционирующее овальное окно. Недоношенность 26 недель. Экстремально низкая масса тела. Соответствует сроку гестации. Постконцептуальный возраст 27 недель.

Через 2 недели после рождения

За время наблюдения отмечались кратковременные судорожные эквиваленты. В этой связи пациент был проконсультирован неврологом и назначена противосудорожная терапия в возрастной дозировке.

Консультация врачей-специалистов

Консультация невролога (от 17.02.2016г.)

Заключение: Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, 2-стороннее. Судорожный синдром. Недоношенность 26 недель. Экстремально низкая масса тела при рождении. Постконцептуальный возраст 28 недель.

Рекомендовано: назначение Фенобарбитала перорально, в начальной дозе 20 мг/кг/сутки с последующим уменьшением до 10 мг/кг/сутки.

Диагноз:

Основной: Синдром дыхательного расстройства у новорожденного, стадия разрешения.

Сопутствующий: Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, 2-стороннее. Судорожный синдром. Врожденный порок сердца. Открытый артериальный

проток. НК IA. ФК II (Ross). Функционирующее овальное окно. Недоношенность 26 недель. Экстремально низкая масса тела. Соответствует сроку гестации. Постконцептуальный возраст 28 недель.

Динамика массы тела + 140 г (740 г).

Через 5 недель после рождения:

За время наблюдения ребенок был переведен со вспомогательной неинвазивной вентиляции в режиме СРАР на высокопоточную подачу кислородо-воздушной смеси через назальные канюли с концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси 30-35%.

Толерантность к энтеральному питанию за изучаемый временной промежуток времени улучшилась, с ежедневным расширением объема до возрастной физиологической потребности, ввиду чего парентеральное питание было отменено.

На фоне специфической терапии судорожная активность была полностью купирована.

Параклиническое обследование

Общеклинический анализ крови (от 09.03.2016г.)

Заключение: Лейкоциты $10,43 \cdot 10^9/\text{л}$; гемоглобин 75 г/л; эритроциты $2,93 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гематокрит 25,3%; тромбоциты $350 \cdot 10^9/\text{л}$; нейтрофилы 59%; моноциты 10%; лимфоциты 21%; эозинофилы 5% (анемия тяжелой степени).

Назначена заместительная гемотрансфузия с целью коррекции тяжелой анемии.

Тиреостат (от 08.03.2016г.)

Заключение: Тиреотропный гормон 4,82 мкМЕ/мл (повышение), Т₃ свободный 4,63 пмоль/л (норма), Т₃ свободный 18,53 пмоль/л (норма).

Ультразвуковое исследование головного мозга (от 09.03.2016г.)

Заключение: Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, 2-стороннее, стадия лизиса.

Обзорная рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости (от 09.03.2016г.)

Заключение: По данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки отмечалось общее вздутие легких, множественные лобулярные и эмфизематозные вздутия по всем легочным полям. Легочный рисунок диффузный, неоднородный, перибронхиально и периваскулярно усилен за счет интерстициального компонента (рентгенологические признаки БЛД) На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости: газовый пузырь желудка не вздут, пневматизация кишечника выражена равномерно в петлях тонкого и толстого кишечника. Боковые синусы не определяются.

Консультация врачей-специалистов***Консультация офтальмолога (от 09.03.2016г.)***

Заключение: Ретинопатия недоношенных обоих глаз, активная фаза, 2 стадия, 2 зона, 360 градусов.

Оперативной коррекции не показано, рекомендован динамический контроль с интервалом в 1 неделю.

Консультация эндокринолога (от 10.03.2016г.)

Заключение: Гипертиреотропинемия

Рекомендовано: заместительная медикаментозная коррекция с целью восполнения дефицита гормонов щитовидной железы («Эутирокс» перорально, в дозе 6,25 мкг в сутки утром). Контроль тиреостата через 6 недель.

Диагноз:

Основной: Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, 2-стороннее.

Осложнение основного: Судорожный синдром.

Сопутствующий: Бронхолегочная дисплазия, новая форма, средней степени тяжести. Синдром дыхательного расстройства у новорожденного, стадия разрешения. Ретинопатия недоношенных обоих глаз, активная фаза, 2 стадия, 2 зона, 360 градусов. Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток. НК IA. ФК II (Ross). Функционирующее овальное окно. Анемия тяжелой степени, смешанного генеза. Гемотрансфузия №1. Транзиторный гипотиреоз. Недоношенность 26 недель. Экстремально низкая масса тела. Соответствует сроку гестации. Постконцептуальный возраст 31 неделя.

Динамика массы тела + 360 г (960 г).

Через 10 недель после рождения

После стабилизации витальных функций и смены респираторной поддержки на подачу кислородо-воздушной смеси через лицевую маску, ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных II этапа, до достижения массы тела более 2000 г и формирования стабильного сосательного рефлекса.

Параклиническое обследование

Общеклинический анализ крови (от 10.04.2016г.)

Заключение: Лейкоциты $8,18 \cdot 10^9/\text{л}$; гемоглобин 105 г/л; эритроциты $3,46 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гематокрит 33,7%; тромбоциты $302 \cdot 10^9/\text{л}$; нейтрофилы 14%; моноциты 8%; лимфоциты 75%; эозинофилы 2%.

Консультация врачей-специалистов

Консультация офтальмолога (от 13.04.2016г.)

Заключение: Ретинопатия недоношенных обоих глаз, активная фаза, 2 стадия, 2 зона, 360 градусов, спонтанный регресс.

Оперативной коррекции не показано, рекомендован динамический контроль в кабинете катамнеза до 12 месяцев жизни.

В рамках неонатального скрининга (согласно приказу Минздравсоцразвития России от 22.03.2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорождённых детей на наследственные заболевания») пациенту был проведен генетический и аудиологический скрининги, при этом отоакустическая эмиссия не зарегистрирована с обеих сторон (правое и левое ухо).

Диагноз:

Основной: Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, 2-стороннее.

Осложнение основного: Судорожный синдром.

Сопутствующий: Бронхолегочная дисплазия, новая форма, средней степени тяжести. Синдром дыхательного расстройства у новорожденного, стадия разрешения. Ретинопатия недоношенных обоих глаз, активная фаза, 2 стадия, 2 зона, 360 градусов, самопроизвольный регресс. Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток. НК IA. ФК II (Ross). Функционирующее овальное окно. Анемия тяжелой степени, смешанного генеза. Гемотрансфузия №1. Транзиторный гипотиреоз. Недоношенность 26 недель. Экстремально низкая масса тела. Соответствует сроку гестации. Постконцептуальный возраст 36 недель.

На 86 сутки жизни больной А. (мальчик) был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии, с массой тела 2010 г (+ 1410 г), длиной тела 46 см (+ 13 см), окружностью головы 32 см (+ 9 см) и груди 30 см (+ 8 см). Даны рекомендации для последующего наблюдения.

Таким образом, приведённый клинический пример продемонстрировал, что экстремально низкая масса тела при рождении (менее 1000 г) сопряжена с развитием таких осложнений недоношенности как бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, транзиторный гипотиреоз и др., а также с

отсутствием регистрации отоакустической эмиссии при прохождении аудиологического скрининга, что, в свою очередь, оказывает влияние на дальнейшее физическое и психомоторное развитие ребенка, с возможным формированием тяжелых инвалидизирующих состояний.

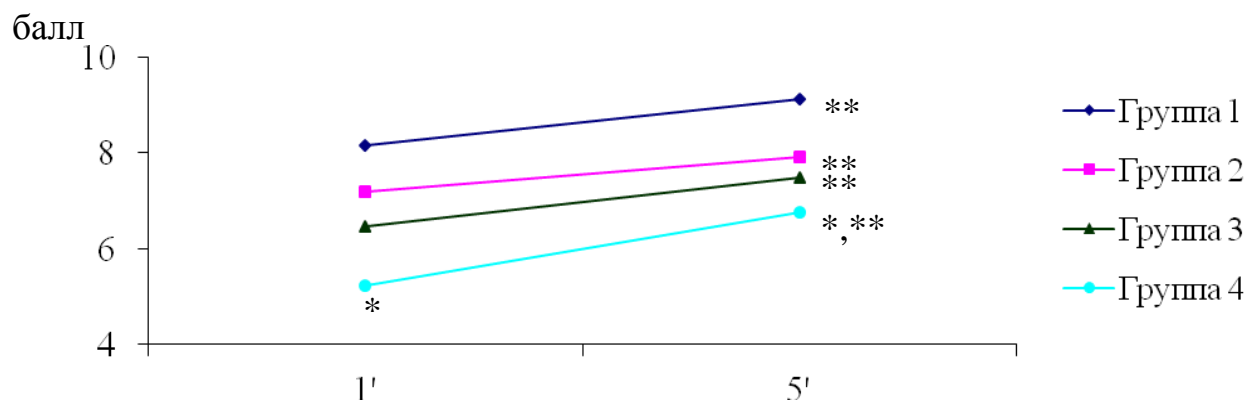
3.5 Сравнительная характеристика групп пациентов по массе тела при рождении, включенных в исследование

Анализ методов родоразрешения пациентов, включенных в исследование, показал, что преобладающим способом было кесарево сечение (62,41%) - $p < 0,05$. При этом установлено, что в исследуемой когорте при снижении массы тела при рождении менее 2500 г вероятность оперативного способа рождения увеличивалась более чем в 27 раз (ОШ=27,33; ДИ95% 12,3–60,8). Так, в выборке детей с массой тела при рождении менее 2500 г частота кесарева сечения была 71,57% против 8,43% среди пациентов, имевших нормальную массу тела ($p < 0,05$).

Результат анализа оценки по шкале Апгар у пациентов в исследуемой популяции, показал, что на 1 минуте статистически наименьшее количество баллов было зарегистрировано в группе с экстремально низкой массой тела при рождении ($5,24 \pm 1,65$ баллов) – рис. 2. При этом к 5 минуте отмечался достоверный рост количества баллов, вне зависимости от массы тела при рождении, однако к 5' жизни данный параметр имел достоверные отличия в группе 4 в сравнении со всеми другими пациентами (рис. 2).

Корреляционный анализ показал наличие прямой статистической зависимости между массой тела при рождении и оценками по шкале Апгар на 1 ($r=0,70$; $p=0,03$) и 5 минутах ($r=0,64$; $p=0,02$).

Отсутствие патологических заболеваний в изучаемой выборке в наименьшем количестве было зарегистрировано среди пациентов в группе ЭНМТ в сравнении с другими группами ($p < 0,05$) – табл. 8.



Рис

унок 2. Распределение групп детей по массе тела, включенных в исследование, в зависимости от оценки по шкале Апгар

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении показателя среднего балла по шкале Апгар между группами по массе тела (U-test Mann-Whitney); ** $p < 0,05$ – при сравнении показателя среднего балла по шкале Апгар на 1 и 5 минутах (test Wilcoxon).

Анализ структуры сопутствующих состояний в группах детей по массе тела при рождении, включенных в исследование, показал, что раннем неонатальном периоде развитие первичного респираторного дистресс-синдрома достоверно чаще встречалось у детей с очень низкой (55,87%) и экстремально низкой массой тела при рождении (82,25%) в сравнении с группой 2 ($p < 0,05$) – табл. 8.

В структуре неврологической заболеваемости у детей, включенных в исследование, в первые дни жизни наиболее часто диагностировалось ВЖК I степени у пациентов в группе 3 (17,88%) в сравнении с группой 2 (7,45%) – табл. 8. При этом вероятность формирования геморрагического поражения ЦНС I степени в исследуемой популяции среди новорожденных с массой тела менее 1500 г была в 2 раза выше в сравнении с группой 2 (ОШ=2,47; ДИ95% 1,3–4,6). Взаимосвязи между риском возникновения внутрижелудочковых

кровоизлияний II, III, VI степеней и группами пациентов, включенных в исследование, установлено не было.

В течение позднего неонатального периода частота развития ППЦНС гипоксически-ишемического генеза и судорожного синдрома была сопоставима, вне зависимости от массы тела при рождении ($p > 0,05$) – табл. 8. Было установлено отсутствие ассоциации между развитием ППЦНС гипоксически-ишемического генеза и группами пациентов. При этом ЭНМТ при рождении в исследуемой популяции была ассоциирована с 3-кратным повышением вероятности развития судорожного синдрома в неонатальном периоде (ОШ=3,11; ДИ95% 1,1–8,5).

Бронхолегочная дисплазия в 36 недель постконцептуального возраста статистически чаще диагностировалась у пациентов с массой тела при рождении менее 1000 г в сравнении с группами 2 и 3 ($p < 0,05$) – табл. 8. Стратификационный анализ вероятности формирования БЛД в изучаемой популяции продемонстрировал, что масса тела при рождении от 1500 г до 1000 г была достоверно ассоциирована с 5-кратным увеличением вероятности возникновения исследуемого заболевания (ОШ=4,60; ДИ95% 1,7–12,5), в то время как экстремально низкая масса тела при рождении показала увеличение шанса развития БЛД в 28 раз (ОШ=28,11; ДИ95% 10,8–73,3).

Анализ офтальмологической патологии в исследуемой популяции показал достоверное преобладание ретинопатии недоношенных в группе 4 в сравнении с детьми, имевшими ОНМТ при рождении (63,93% vs 18,99%; $p < 0,05$). Вероятность формирования РН в изучаемой выборке была выше в 8 раз при наличии у ребенка массы тела при рождении менее 1000 г (ОШ=7,56; ДИ95% 4,5–12,8). Шанс развития стеноза носослезного канала у пациентов, включенных в исследование, был сопоставим, вне зависимости от массы тела при рождении.

Открытый артериальный проток в изучаемой выборке детей, достоверно реже встречался в группе пациентов, имевших НМТ при рождении ($p < 0,05$) –

табл. 8. При этом вероятность персистирования открытого артериального протока (гемодинамически незначимого) в выборке детей с массой тела при рождении менее 1500 г в изучаемой популяции была в 5 раз выше в сравнении с группой 2 (ОШ=5,17; ДИ95% 3,3–8,1).

Гипертиреотропинемия в изучаемой выборке детей, в наименьшем количестве была зарегистрирована в группе пациентов, имевших НМТ при рождении ($p < 0,05$). Анализ эндокринной патологии в изучаемой популяции продемонстрировал достоверное увеличение вероятности развития транзиторного гипотиреоза среди пациентов, имевших массу тела при рождении менее 1500 г (ОШ=45,23; ДИ95% 22,8–89,7) в сравнении с низкой массой тела.

Анализ данных аудиологического скрининга правого уха в исследуемой популяции продемонстрировал достоверное повышение вероятности получения незарегистрированной ОАЭ со стороны наблюдения у детей, имевших массу тела при рождении менее 1500 г (ОШ=6,85; ДИ95% 2,4–19,5) и менее 1000 г (ОШ=7,86; ДИ95% 3,9–15,5).

Результат анализа данных аудиологического скрининга левого уха показал 22-кратное повышение риска отсутствия регистрации ОАЭ в изучаемой выборке у детей, имевших массу тела при рождении менее 1500 г (ОШ=21,82; ДИ95% 5,3–90,5) и 15-кратное повышение - в случае рождения ребенка с ЭНМТ (ОШ=14,93; ДИ95% 7,8–28,6).

Анализ распределения показателей общеклинического анализа крови у детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, продемонстрировал статистически значимое преобладание в группе 1 содержания эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и наименьшее количество лимфоцитов, в сравнении с другими группами (табл. 10). Уровень гемоглобина, гематокрита и эритроцитов в изучаемой популяции были наименьшими у пациентов с ЭНМТ ($p < 0,05$). Общее содержание

лейкоцитов и моноцитов у детей, включенных в исследование, статистически достоверно различалось только в группах 2 и 3 (табл. 10).

Распределение групп детей по массе тела при рождении в зависимости от способа родоразрешения

Естественное родоразрешение						
Группы	n			Среднее значение массы тела		
	Все	Мальчики	Девочки	Все	Мальчики	Девочки
Группа 1	76	61	15	3344,73±230,31**	3337,05±219,42	3376,00±279,25
Группа 2	53	34	19	1920,00±254,09	1936,47±267,30	1891,53±233,79
Группа 3	53	30	23	1333,67±142,61	1353,28±139,36	1306,34±144,29
Группа 4	33*	21	12	850,18±127,29***	856,00±142,37	840,00±99,09
Родоразрешение путем кесарева сечения						
Группы	n			Среднее значение массы тела		
	Все	Мальчики	Девочки	Все	Мальчики	Девочки
Группа 1	7	0	7	3202,14±474,25	0	3202,14±474,25
Группа 2	135	82	53	1949,85±290,38	1965,51±294,10	1924,47±285,49
Группа 3	126	78	48	1313,47±143,08	1298,64±133,28^	1339,33±154,30
Группа 4	89	45	44	797,46±141,24	801,11±138,31	794,27±145,58

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группе 4 с группой 1, рожденных естественным путем; ** $p < 0,05$ при сравнении показателя средней массы тела в группе 1, в зависимости от способа родоразрешения (U-test Mann-Whitney); *** $p < 0,05$ при сравнении показателя средней массы тела в группе 4, в зависимости от способа родоразрешения (U-test Mann-Whitney); ^ $p < 0,05$ при сравнении показателя средней массы тела у мальчиков в группе 3, в зависимости от способа родоразрешения (U-test Mann-Whitney).

Корреляционный анализ показателей общеклинического обследования крови в изучаемой выборке продемонстрировал наличие прямой статистической зависимости между массой тела при рождении и уровнем гемоглобина ($r=0,13$; $p=0,01$), гематокрита ($r=0,17$; $p=0,03$), содержанием эритроцитов ($r=0,39$; $p=0,02$), лейкоцитов ($r=0,12$; $p=0,02$), нейтрофилов ($r=0,23$; $p=0,01$), эозинофилов ($r=0,16$; $p=0,01$) и тромбоцитов ($r=0,38$; $p=0,03$).

Таблица 11

Характеристика средней продолжительности госпитализации детей, включенных в исследование, в зависимости от группы по массе тела при рождении и гендерного признака

Группы	n			Среднее значение (дни)		
	Все	Мальчики	Девочки	Все	Мальчики	Девочки
Группа 1	83	61	22	6,08± 2,72	6,13± 2,97	5,95± 1,91
Группа 2	186	116	70	23,14± 15,04	23,66± 16,03	22,27± 13,30
Группа 3	177	106	71	45,11± 14,28	45,87± 13,58	44,00± 15,31
Группа 4	120	66	54	83,17± 22,01*	82,41± 20,04*	84,09± 24,36*

Примечание:

* $p<0,05$ при сравнении показателя средней госпитализации в группе 4 в сравнении с другими группами.

Таблица 7

Характеристика групп детей по массе тела при рождении, включенных в исследование, в зависимости от степени и параметров задержки внутриутробного развития

Группа 1						
Антропометрические показатели	ЗВУР I степени		ЗВУР II степени		ЗВУР III степени	
	n	Среднее значение показателя	n	Среднее значение показателя	n	Среднее значение показателя
Масса, г	0	0	0	0	0	0
Рост, см	0	0	0	0	0	0
Окружность головы, см	0	0	0	0	0	0
Группа 2						
Масса, г	37	1873,59±247,46	32	1813,12±253,07	7*	1777,14±158,08
Рост, см	37	44,29±2,83	32	44,12±1,79	7*	45,00±3,00
Окружность головы, см	37	30,86±1,68	32	30,63±1,56	7*	30,28±0,48
Группа 3						
Масса, г	35**	1326,86±152,83	10	1364,00±145,29	8	1233,50±83,28
Рост, см	35**	40,14±2,46	10	39,40±1,71	8	39,00±1,31
Окружность головы, см	35**	27,74±1,54	10	28,40±1,43	8	27,75±0,46
Группа 4						
Масса, г	30**	814,33±128,77	16	740,00±102,63	8	730,00±215,01
Рост, см	30**	34,17±3,06	16	32,87±2,21	8	31,75±5,20
Окружность головы, см	30**	25,03±1,73	16	24,00±1,46	8	24,50±2,33

Таблица 7 - продолжение

Примечание табл.7:

* $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группе 2, имевших ЗВУР III степени в сравнении с ЗВУР I и II степеней; ** $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших ЗВУР I степени в сравнении с ЗВУР II и III степеней.

Таблица 8

Структура сопутствующих состояний в группах детей по массе тела при рождении, включенных в исследование

Сопутствующие состояния	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Без сопутствующих состояний	65*	78,31	109*	57,98	52	29,05	4***	3,28
Ранний неонатальный период								
Респираторный дистресс-синдром	0	0	23	13,83	100###	55,87	104###	82,25
Стеноз носослезного канала	4	4,82	12	6,38	10	5,59	4	3,28
Ангиопатия сосудов сетчатки	12	14,46	6	3,19	0	0	2	1,64
ВЖК I степени	0	0	14	7,45	32^^	17,88	18	14,75
ВЖК II степени	0	0	6	3,19	2	1,12	0	0
ВЖК III степени	0	0	0	0	0	0	10	8,20
ВЖК IV степени	0	0	0	0	0	0	2	1,64
Субэпендимальные кисты	0	0	4	2,13	4	2,23	0	0
Кисты сосудистого сплетения	0	0	2	1,06	2	1,12	0	0
Поздний неонатальный период								
Бронхолегочная дисплазия	0	0	5	2,66	20	11,17	53##	43,44
Ретинопатия недоношенных	0	0	0	0	34	18,99	78^	63,93

Таблица 8 – продолжение

Сопутствующие состояния	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Врожденная глаукома	0	0	0	0	0	0	1	0,82
Судорожный синдром	0	0	10	5,32	6	3,35	12	9,84
ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза	0	0	6	3,19	8	4,47	2	1,64
Открытый артериальный проток	0	0	34 ^{^^^}	18,09	70	39,11	79	64,75
Дефект межпредсердной перегородки	0	0	9	4,78	4	2,23	2	1,64
Транзиторный гипотиреоз	0	0	10 [#]	5,32	102 ^{**}	56,98	114 ^{**}	93,44
Врожденный гипотиреоз	0	0	0	0	0	0	2	1,64
Некротический энтероколит	0	0	0	0	4	2,23	8	6,56
Анемия тяжелой степени	0	0	18	9,57	58	32,40	110 ^{&}	90,16

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах без сопутствующих состояний в сравнении с теми, кому были диагностированы патологические заболевания; ** $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших транзиторный гипотиреоз, в сравнении с другими патологическими заболеваниями; *** $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, не имевших сопутствующих состояний; $^{\wedge}p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших ретинопатию недоношенных; $^{\wedge\wedge}p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших ВЖК I степени, в группе 3 в сравнении с группой 2; $^{\wedge\wedge\wedge}p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших открытый артериальный проток; $^{\#}p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших транзиторный гипотиреоз; $^{\#\#}p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших бронхолегочную дисплазию;

Таблица 8 – продолжение:

Примечание табл. 8:

$p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших респираторный дистресс-синдром, в группах 3, 4 в сравнении с группой 2;

& $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших анемию тяжелой степени, в группе 4 в сравнении с группами 2, 3.

Таблица 9а

Распределение данных аудиологического скрининга правого уха у детей, включенных в исследование, в зависимости от группы по массе тела при рождении и гендерного признака, на момент Визита 0

ОАЭ зарегистрирована						
Группы	n			Среднее значение массы тела		
	Все	Мальчики	Девочки	Все	Мальчики	Девочки
Группа 1	83	61	22	3327,11±258,97	3337,04±219,42	3321,82±351,84
Группа 2	184*	112*	72*	1936,28±275,21	1949,75±278,67	1915,00±272,10
Группа 3	169*	102*	67*	1319,58±142,46	1314,07±137,57	1328,97±152,67
Группа 4	93*	55*	38*	838,38±137,06**	842,56±139,34**	834,78±134,67**
ОАЭ не зарегистрирована						
Группы	n			Среднее значение массы тела		
	Все	Мальчики	Девочки	Все	Мальчики	Девочки
Группа 1	0	0	0	0	0	0
Группа 2	4	4	0	2145,00±467,65	2145,00±468,54	0
Группа 3	10	6	4	1312,00±144,59	1293,33±145,91	1340,00±162,58
Группа 4	29	11	18	726,20±107,55	704,36±75,40	740,00±122,52

Таблица 9а - продолжение

Примечание табл. 9а:

* $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших зарегистрированную ОАЭ в сравнении с теми, у кого ОАЭ зарегистрирована не была; ** $p < 0,05$ при сравнении показателя средней массы тела у детей в группе 4 между собой, в зависимости от наличия или отсутствия зарегистрированной ОАЭ правого уха (U-test Mann-Whitney).

Таблица 9б

Распределение данных аудиологического скрининга левого уха у детей, включенных в исследование, в зависимости от группы по массе тела при рождении и гендерного признака, на момент Визита 0

ОАЭ зарегистрирована						
Группы	n			Среднее значение массы тела		
	Все	Мальчики	Девочки	Все	Мальчики	Девочки
Группа 1	83	61	22	3327,11±258,97	3337,04±219,42	3321,82±351,84
Группа 2	186*	114*	72	1934,11±274,47	1946,19±277,85	1915,00±272,10
Группа 3	167*	100*	67*	1313,58±142,44	1308,28±138,02	1319,01±150,08
Группа 4	76*	44*	32	849,68±131,29 [^]	853,86±134,05 [^]	843,37±129,30 [^]
ОАЭ не зарегистрирована						
Группы	n			Среднее значение массы тела		
	Все	Мальчики	Девочки	Все	Мальчики	Девочки
Группа 1	0	0	0	0	0	0
Группа 2	2	2	0	2480,00±0,00**	2450,00±0,00**	0

Таблица 9б - продолжение

Группа 3	12	8	4	1411,66±106,66***	1371,00±109,82	1490,00±12,54***
Группа 4	45	22	23	746,78±127,51	750,00±131,79	742,39±126,77

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших зарегистрированную ОАЭ в сравнении с теми, у кого ОАЭ зарегистрирована не была; ** $p < 0,05$ при сравнении показателя средней массы тела у детей в группе 2 между собой, в зависимости от наличия или отсутствия зарегистрированной ОАЭ (U-test Mann-Whitney); *** $p < 0,05$ при сравнении показателя средней массы тела у детей в группе 3 между собой, в зависимости от наличия или отсутствия зарегистрированной ОАЭ (U-test Mann-Whitney); ^ при сравнении показателя средней массы тела у детей в группе 4 между собой, в зависимости от наличия или отсутствия зарегистрированной ОАЭ левого уха (U-test Mann-Whitney).

Таблица 10

Характеристика показателей общеклинического анализа крови при рождении у детей, включенных в исследование, в зависимости от группы по массе тела при рождении, на момент Визита 0

Показатели	Группа 1 (n=74)	Группа 2 (n=178)	Группа 3 (n=177)	Группа 4 (n=119)
Гемоглобин (г/л)	163,79±20,83	172,53±38,25**	164,58±28,76	154,61±25,82*
Гематокрит (%)	49,27±8,88	49,53±12,83	47,13±10,09	43,39±9,04*
Эритроциты ($10^{12}/л$)	4,88±0,52***	4,62±0,97	4,62±0,97	3,88±0,62*
Лейкоциты ($10^9/л$)	12,19±3,75	13,20±6,59^	12,21±6,93	14,39±11,84

Таблица 10 – продолжение

Нейтрофилы (%)	63,66±13,01***	50,29±16,19	50,17±16,19	46,99±18,69
Моноциты (%)	6,51±2,95	11,18±6,16^	9,30±4,19	10,49±4,79
Эозинофилы (%)	3,38±2,11^^	3,30±2,65	2,63±2,32	2,73±2,25
Лимфоциты (%)	25,42±10,72***	34,68±14,35	37,25±15,88	39,34±19,34
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	314,20±90,69***	250,54±107,74	233,27±110,14	199,30±85,98

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении среднего показателя в группе 4 в сравнении с другими группами (U-test Mann-Whitney); ** $p < 0,05$ при сравнении показателя в группе 2 в сравнении с другими группами (U-test Mann-Whitney); *** $p < 0,05$ при сравнении показателя в группе 1 в сравнении с другими группами (U-test Mann-Whitney); ^ $p < 0,05$ при сравнении показателя в группе 2 в сравнении с группой 3 (U-test Mann-Whitney); ^^ $p < 0,05$ при сравнении показателя в группе 1 в сравнении с группами 3, 4 (U-test Mann-Whitney).

Анализ распределения средней продолжительности госпитализации детей, включенных в исследование, в зависимости от группы по массе тела при рождении, продемонстрировал статистически достоверное преобладание изучаемого показателя в когорте детей с ЭНМТ при рождении, вне зависимости от пола (табл. 11). Также было определено наличие отрицательной статистической зависимости между массой тела при рождении и продолжительностью пребывания в родовспомогательном учреждении ($r=-0,90$; $p=0,01$).

Резюме

1. В случае рождения детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении регистрируется высокая частота оперативного родоразрешения. Когорта маловесных пациентов характеризуется более низкими баллами по шкале Апгар на 1 минуте, при этом, несмотря на достоверный рост количества баллов к 5 минуте жизни, вне зависимости от массы тела при рождении, наименьший показатель зарегистрирован у детей, имевших ЭНМТ при рождении.
2. Дети, имевшие низкую, очень низкую и экстремально низкую массу тела при рождении, характеризуются высокой вероятностью развития бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных, геморрагического поражения центральной нервной системы, транзиторного гипотиреоза, персистирующего открытого артериального протока (гемодинамически незначимого), патологии органов чувств, снижения отдельных гематологических показателей по данным общего анализа крови при рождении в сравнении с детьми, имевшими массу тела при рождении более 2500 г.

Глава 4. Анализ факторов риска рождения детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

4.1 Сравнительная характеристика анамнестических данных матерей детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении

В соответствии с дизайном исследования (рис. 2) проведен анализ основных характеристик биологического и социального анамнеза женщины (Визит -1), которые могут быть ассоциированы с рождением ребенка с массой тела менее 2500 г.

4.1.1 Ассоциация между возрастом и физическим развитием женщины и неблагоприятными неонатальными исходами

Проведенный анализ показал, что в выборке пациентов, имевших НМТ при рождении, возраст матери на момент беременности был максимальным в сравнении с другими группами (табл. 12). Средняя масса тела женщины при постановке на учет по беременности и перед родами, а также рост были статистически выше среди матерей новорожденных с нормальной массой тела при рождении (группа 1) - табл. 12.

Таблица 12

Возрастная и антропометрическая характеристика матерей детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении

Группы	n	Возраст, лет	Рост, см	Масса тела ¹ , кг	Масса тела ² , кг
Группа 1	83	29,36±2,57	165,89±7,08**	74,53±12,29#	80,96±11,11#
Группа 2	186	31,05±5,40*	163,08±6,46	64,96±17,40	74,27±17,76
Группа 3	175	29,86±5,17	163,47±6,51	64,10±13,88	71,59±15,77
Группа 4	122	30,31±6,01	163,39±6,31	65,48±15,76	71,09±17,06

Таблица 12 – продолжение

Примечание:

¹ масса тела женщины при постановке на учет по беременности в женскую консультацию; ² масса тела женщины перед родами; * $p < 0,05$ при сравнении показателя среднего возраста матерей детей в группе 2 с группами 1, 3 (U-test Mann-Whitney); ** $p < 0,05$ при сравнении показателя среднего роста матерей детей в группе 1 с другими группами (U-test Mann-Whitney); # $p < 0,05$ при сравнении показателя средней массы тела матерей детей в группе 1 с другими группами (U-test Mann-Whitney).

Анализ антропометрических данных матерей пациентов, включенных в исследование, показал наличие статистической зависимости между рождением ребенка с массой тела менее 2500 г и массой женщины при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг (ОШ=3,32; ДИ95% 2,8-7,4) и ростом ниже 160 см (ОШ=6,64; ДИ95% 2,4-18,5). Возраст женщины в исследуемой популяции старше 35 лет был ассоциирован с 20-кратным увеличением вероятности рождения маловесного новорожденного (ОШ=21,01; ДИ95% 2,9-152,9).

4.1.2 Взаимосвязь социальных факторов матери с неблагоприятными неонатальными исходами

Результаты проведенного анализа показали, что в структуре образования матерей детей, включенных в исследование, достоверно преобладали женщины, имевшие высшее образование, вне зависимости от стратификации по массе тела при рождении ($p < 0,05$) - рис. 3. Социальное положение матерей в исследуемой выборке пациентов было представлено статистически большим количеством рабочих ($p < 0,05$) – рис. 3. Результат анализа уровня образования и социальных

категорий матерей пациентов, включенных в исследование, продемонстрировал наличие достоверной ассоциации между вероятностью рождения маловесного ребенка и отсутствием высшего образования (ОШ=8,09; ДИ95% 3,8-17,2), а также с социальным статусом домохозяйки (ОШ=16,61; ДИ95% 2,3-121,1).

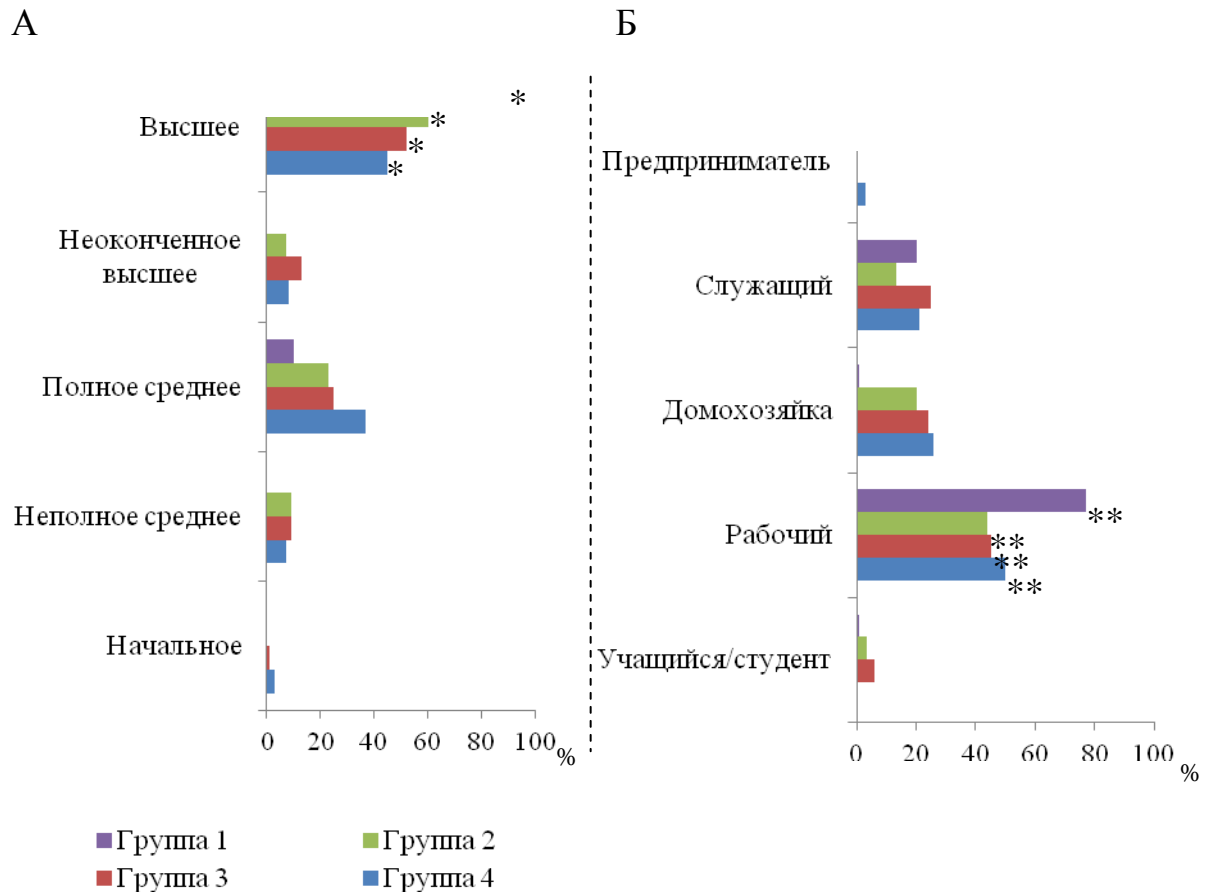


Рисунок 3. Характеристика матерей детей, включенных в исследование, по уровню образования (А) и категориям социального статуса (Б), в зависимости от массы тела при рождении

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении числа женщин, имевших высшее образование с иными уровнями образования; ** $p < 0,05$ при сравнении числа рабочих с другими социальными категориями матерей.

Несмотря на тот факт, что большинство женщин в изучаемой выборке состояли в браке (72,42%), вне зависимости от стратификации детей по массе

тела, проведенный анализ показал, что незамужний статус матери был ассоциирован с рождением маловесного ребенка в 2 раза чаще в сравнении с женщинами, состоящими в браке (ОШ=2,06; ДИ95% 1,1-3,8) - рис. 4.

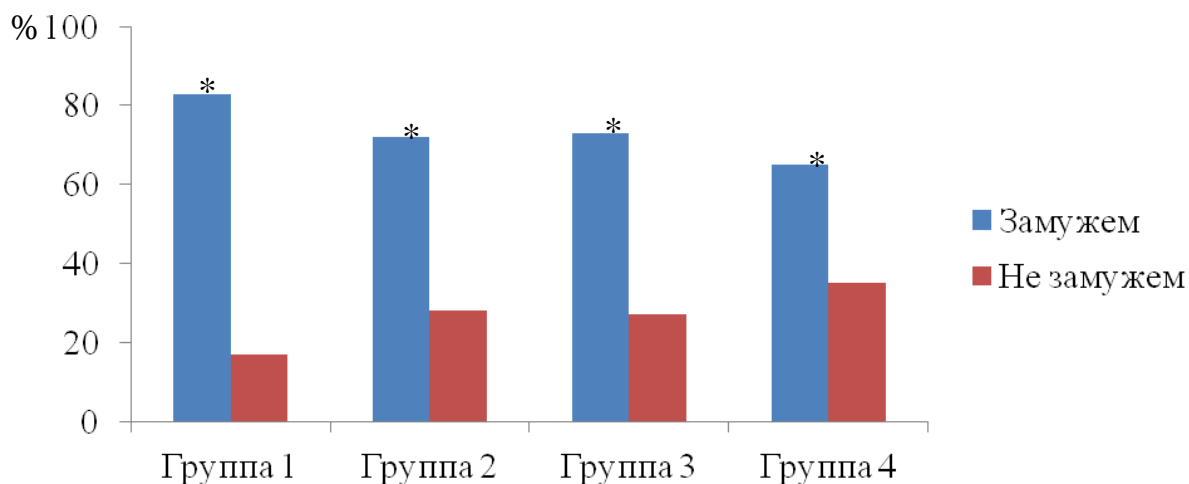


Рисунок 4. Характеристика матерей детей, включенных в исследование, по брачному статусу, в зависимости от массы тела при рождении

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении замужних женщин с незамужними, вне зависимости от группы по массе тела при рождении.

4.1.3 Влияние соматической патологии женщины на наличие неблагоприятных неонатальных исходов

Результат анализа акушерско-гинекологического анамнеза матерей новорожденных в изучаемой популяции показал, что статистически наибольшее число беременностей было зарегистрировано в группе 1, а среднее количество родов и самопроизвольных выкидышей преобладало в выборке женщин, чьи дети имели НМТ при рождении (табл. 13).

Корреляционный анализ акушерско-гинекологического анамнеза матерей детей, включенных в исследование, продемонстрировал наличие положительной ассоциации между массой тела ребенка при рождении и числом беременностей ($r=0,09$; $p=0,02$), а также числом родов ($r=0,09$; $p=0,01$).

Таблица 13

Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза матерей детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении

Характеристика	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Среднее число беременностей	3,33±1,27*	3,21±2,44	2,77±2,12	3,07±1,94
Среднее число родов	1,60±0,52	2,05±1,48**	1,53±0,68	1,66±0,88
Среднее число аборт	1,78±0,58	1,80±1,15	2,11±1,49	1,87±1,31
Среднее число самопроизвольных выкидышей	1,06±0,25	1,97±1,12***	1,40±0,62	1,46±0,78
Среднее число замерзших беременностей	1,00±0,00	1,00±0,00	1,29±0,73	1,23±0,44

Примечание:

* $p<0,05$ при сравнении среднего числа беременностей у женщин в группе 1 в сравнении с другими группами; ** $p<0,05$ при сравнении среднего числа родов у женщин в группе 2 в сравнении с другими группами; *** $p<0,05$ при сравнении среднего числа самопроизвольных выкидышей у женщин в группе 2 в сравнении с другими группами.

Анализ структуры сопутствующей хронической патологии матерей детей, включенных в исследование, продемонстрировал достоверно более низкое количество случаев заболеваний гепатобилиарной (4,82%; $p<0,05$) и мочеполовой систем (4,82%; $p<0,05$) у женщин в выборке пациентов с нормальной массой тела при рождении в сравнении с другими группами (табл.

14). Наличие других хронических заболеваний, вне зависимости от локализации, у матерей новорожденных в изучаемой популяции было ассоциировано с 4-кратным увеличением вероятности рождения маловесного ребенка (ОШ=4,11; ДИ95% 2,5-6,8).

Таблица 14

Структура сопутствующей хронической патологии матерей детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении

Патология	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ЖКТ	0	15 (8,06%)	22 (12,57%)	25 (20,49%)
Щитовидной железы	0	13 (6,99%)	27 (13,71%)	15 (12,30%)
Гепатобилиарной системы	4* (4,82%)	23 (12,37%)	23 (13,14%)	10 (8,20%)
Мочеполовой системы	4** (4,82%)	41 (22,04%)	50 (28,57%)	27 (22,13%)
Хроническая венозная недостаточность	7 (8,43%)	15 (8,06%)	9 (5,14%)	3 (2,46%)
ЛОР-органов	13 (15,66%)	18 (9,68%)	16 (9,14%)	14 (11,48%)
Дефекты зрения	0	6 (3,23%)	16 (9,14%)	19 (15,57%)
ВИЧ-инфекция	0	4 (2,15%)	10 (5,71%)	3 (2,64%)
Вирусные гепатиты	0	0	16 (9,14%)	8 (6,56%)

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении случаев заболеваний гепатобилиарной системы в группе 1 в сравнении с другими группами; ** $p < 0,05$ при сравнении случаев заболеваний мочеполовой системы в группе 1 в сравнении с другими группами.

Анализ структуры патологических состояний, регистрируемых во время беременности, показал, что наибольшее число случаев анемии, преэклампсии и угрозы преждевременных родов в исследуемой выборке было зафиксировано у

матерей пациентов, имевших массу тела менее 2500 г ($p < 0,05$) - табл. 15. Результат анализа взаимосвязи наличия патологии во время беременности у женщины и вероятности рождения маловесных детей показал достоверную ассоциацию в отношении анемии (ОШ=23,44; ДИ95% 7,3-75,3), преэклампсии (ОШ=3,53; ДИ95% 1,6-7,9) и угрозы преждевременных родов (ОШ=3,76; ДИ95% 2,3-6,2).

Таблица 15

Структура патологических состояний во время беременности матерей детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении

Патологические состояния	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Без патологии	14 (16,87%)	2 (1,08%)	6 (3,43%)	0
Анемия	3* (3,61%)	96 (51,61%)	81 (46,29%)	48 (39,34%)
Гипертензия	13 (15,66%)	17 (9,14%)	21 (12,00%)	27 (22,13%)
Преэклампсия	7** (8,43%)	62 (33,33%)	37 (21,14%)	24 (19,67%)
Сахарный диабет	1 (1,20%)	18 (9,68%)	8 (4,57%)	0
Транзиторная бактериурия беременных	1 (1,20%)	7 (3,76%)	14 (8,00%)	3 (2,46%)
Угроза преждевременных родов	27# (32,53%)	118 (63,44%)	115 (65,71%)	77 (63,11%)

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении случаев анемии во время беременности в группе 1 в сравнении с другими группами; ** $p < 0,05$ при сравнении случаев преэклампсии во время беременности в группе 1 в сравнении с другими группами; # $p < 0,05$ при сравнении случаев угрозы преждевременных родов в группе 1 в сравнении с другими группами.

4.1.4 Влияние отдельных фармакотерапевтических средств, принимаемых за 6 месяцев до наступления во время беременности, на формирование неблагоприятных неонатальных исходов

Проведённый статистический анализ показал, что наибольшее число женщин в исследуемой популяции (56,36%) за 6 месяцев до наступления и во время беременности принимали витаминные комплексы, при этом данный параметр был сопоставим во всех исследуемых группах (табл. 16). В рамках выполнения данного исследования доказано, что в случае приема мультивитаминных комплексов (ОШ=0,34; ДИ95% 0,2-0,6), иммуностимулирующих (ОШ=0,42; ДИ95% 0,2-0,9) и гипотензивных препаратов (ОШ=0,29; ДИ95% 0,2-0,6) вероятность рождения детей с массой тела менее 2500 г была достоверно ниже в сравнении с теми женщинами, которые данные препараты не получали. С другой стороны, применение гестагенов женщинами в изучаемой выборке было ассоциировано с 5-кратным увеличением шанса рождения маловесного ребенка (ОШ=5,31; ДИ95% 1,3-22,2), что вероятнее всего связано с высокой частотой угрозы преждевременных родов в данной когорте матерей и как следствие назначением фармакотерапевтических препаратов данной группы. Так, было установлено, что прием гестагенов матерями в группе детей с нормальной массой тела при рождении было зафиксировано в 2% случаев против 61% - в популяции пациентов с массой тела при рождении менее 2500 г ($p < 0,05$).

Таблица 16

Структура приема различных фармакотерапевтических средств матерями детей, включенных в исследование, за 6 месяцев до наступления и во время беременности, в зависимости от массы тела при рождении

Фармакотерапевтические средства	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Мультивитаминные	64* (77%)	103* (55%)	90* (51%)	62* (51%)

Иммуностимулирующие	11 (13%)	9 (5%)	12 (7%)	8 (7%)
Гипотензивные	11 (13%)	7 (4%)	6 (3%)	8 (7%)
Антибактериальные	0	28 (15%)	46 (26%)	20 (16%)
Железосодержащие	15 (18%)	22 (12%)	17 (10%)	13 (11%)

Таблица 16 – продолжение

Гестагены	2 (2%)	20 (11%)	19 (11%)	47**# (39%)
Не принимает	15*** (18%)	44 (24%)	42 (24%)	38 (32%)

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении числа приема витаминных комплексов в исследуемые сроки в сравнении с другими группами фармакотерапевтических средств;
 ** $p < 0,05$ при сравнении числа приема гестагенов в исследуемые сроки в сравнении с другими группами фармакотерапевтических средств; *** $p < 0,05$ при сравнении числа женщин, не принимавших фармакотерапевтических средств в исследуемые сроки в группе 1 в сравнении с другими группами;
 # $p < 0,05$ при сравнении числа приема гестагенов в исследуемые сроки женщинами в группе 4 в сравнении с другими группами.

4.1.5 Влияние курения и употребления алкогольных напитков женщиной на развитие неблагоприятных неонатальных исходов

Проведенный анализ характеристики матерей детей в исследуемой популяции, в зависимости от статуса курения показал, что преобладающее число женщин были некурящими, вне зависимости от стратификации пациентов по массе тела при рождении. Курение матери на момент проведения интервьюирования в группе детей с нормальной массой тела при рождении было зафиксировано в 4,21% случаев, в выборке пациентов с массой тела менее 2500 г данный показатель составил 31,48% ($p < 0,05$). При этом была установлена статистическая взаимосвязь между вероятностью рождения маловесного ребенка и фактом курения женщины во время беременности (ОШ=3,30; ДИ95% 1,0-10,8).

Употребление алкогольных напитков за 6 месяцев до наступления и во время беременности матерью новорожденных в группе 1 было зарегистрировано в 14,46% случаев, в выборке пациентов с массой тела менее 2500 г данный показатель был равен 66,31% ($p < 0,05$). Однако статистической ассоциации между приемом алкоголя в изучаемые сроки и вероятностью рождения ребенка с массой тела при рождении менее 2500 г установлено не было (ОШ=1,51; ДИ95% 0,8-2,9).

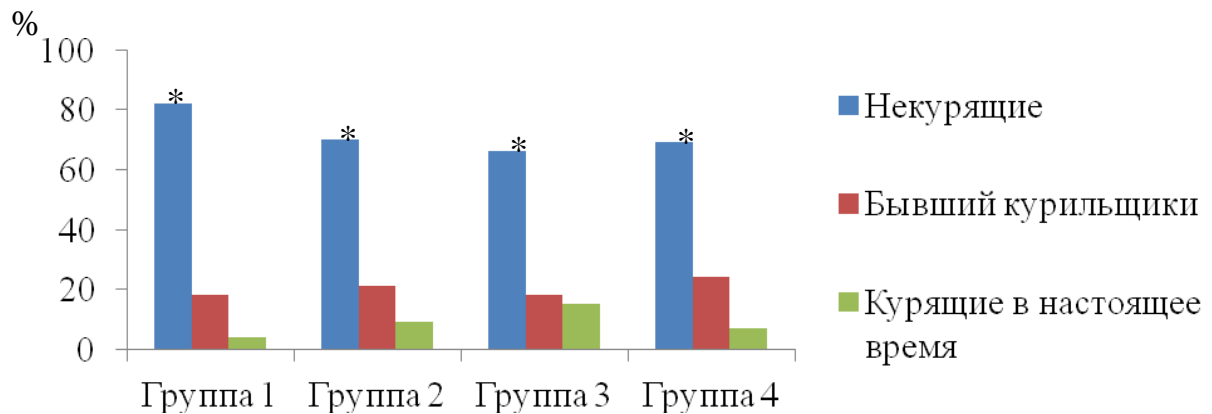


Рисунок 5. Характеристика матерей детей, включенных в исследование, в зависимости от статуса курения и массы тела при рождении

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении некурящих матерей с другими группами.

4.1.6 Ассоциация комбинации отдельных факторов-предикторов со стороны матери с развитием неблагоприятных неонатальных исходов

В рамках идентификации отдельных факторов риска со стороны матери, взаимосвязанных с рождением ребенка с массой тела менее 2500 г, нами был выполнен, в том числе, анализ комбинации указанных предикторов в различных вариациях.

Установлено, что сочетание следующих факторов увеличивает вероятность рождения ребенка с низкой массой тела более чем в 10 раз:

- Возраст старше 35 лет + рост ниже 160 см + анемия во время беременности (ОШ=12,18; ДИ95% 1,6-93,9);

- Масса тела матери при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг + рост ниже 160 см + наличие хронических заболеваний, вне зависимости от локализации (ОШ=14,40; ДИ95% 2,9-70,5);
- Масса тела матери при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг + курение во время беременности + угроза преждевременных родов (ОШ=17,64; ДИ95% 2,3-134,1);
- Незамужний статус + отсутствие высшего образования + анемия во время беременности (ОШ=32,13; ДИ95% 4,3-236,8).

Помимо прочего, с помощью логистической регрессии была построена модель с пошаговым включением предикторов, в которую вошло 10 изучаемых параметров (табл. 17). С помощью данной модели можно рассчитать вероятность рождения ребенка с массой тела менее 2500 г по формуле:

$$F(x) = x_1 + a \cdot x_2 + b \cdot x_3 + c \cdot x_4 + d \cdot x_5 + e \cdot x_6 + f \cdot x_7 + g \cdot x_8 + h \cdot x_9 + i \cdot x_{10} + j \cdot x_{11},$$

где а - образование матери ([2]высшее/[1]иное), b - социальное положение ([1]работает/[2]не работает), с - наличие хронических заболеваний ([1]да/[0]нет), d - анемия во время беременности ([1]да/[0]нет), e - угроза преждевременных родов ([1]да/[0]нет), f - рост матери (см[xxx,x]), g - масса тела перед родами (кг[xx,x]); h - прибавка массы тела в течение периода вынашивания (кг [xx]), i - ИМТ при постановке на учет по беременности, j - ИМТ перед родами - табл. 17.

Таблица 17

Модель комбинации факторов риска со стороны матери, ассоциированных с рождением ребенка с массой тела менее 2500 г

	Показатель	Коэффициент	ОШ (ДИ95%)	χ^2	p
x ₁	Константа	115,006		21,063	<0,0001
x ₂	Образование матери	-1,452	0,23 (0,1-0,6)	9,786	0,0018
x ₃	Социальное	2,797	16,4 (2,1-133,1)	6,851	0,0089

	положение матери				
x ₄	Хронические заболевания матери	2,068	7,9 (3,6-17,2)	27,349	<0,0001
x ₅	Анемия	2,214	9,2 (2,5-32,9)	11,512	0,0007

Таблица 17 – продолжение

x ₆	Угроза преждевременных родов	1,155	3,2 (1,4-6,9)	8,319	0,0039
x ₇	Рост матери	-0,698	0,49 (0,4-0,7)	20,644	<0,0001
x ₈	Масса тела до родов	0,544	1,7 (1,3-2,4)	11,028	0,0009
x ₉	Прибавка массы тела	0,941	2,6 (1,7-3,9)	18,456	<0,0001
x ₁₀	Индекс массы тела ¹	2,534	12,6 (3,9-40,2)	18,340	<0,0001
x ₁₁	Индекс массы тела ²	-4,028	0,18 (0,1-0,6)	47,813	<0,0001

Примечание:

¹ масса тела женщины при постановке на учет по беременности в женскую консультацию; ² масса тела женщины перед родами;

Процент правильной классификации – 90,4;

Коэффициент детерминации R² Нейджелкерка – 0,644;

Значение теста согласия Хосмера-Лемешова – $\chi^2 = 6,542$, df=8, p=0,587.

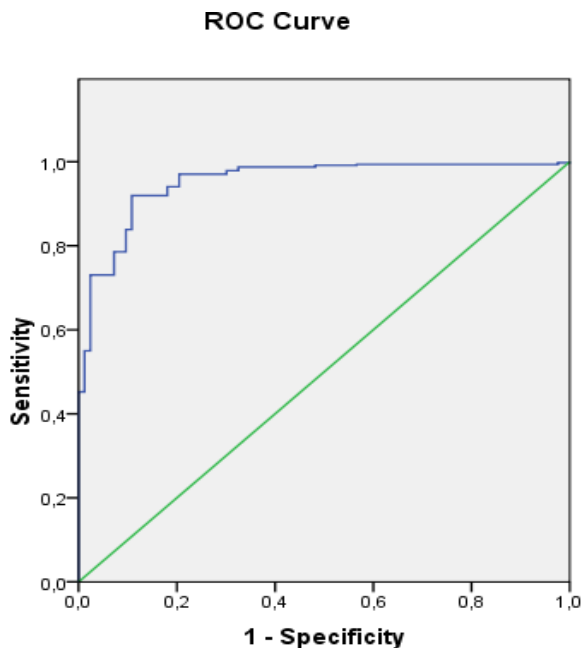


Рисунок 6. ROC-кривая построенной модели для расчета вероятности рождения ребенка с массой тела менее 2500 г в изучаемой выборке женщин

Значение показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) составил 0,952 [95% ДИ 0,929-0,975, $p < 0,001$]. Для определения оптимального порога отсечения был выбран критерий «максимальной суммарной чувствительности и специфичности». В результате чувствительность составила 0,919 (92%), специфичность – 0,892 (90%) при пороге отсечения $P = 0,77$ (рис. 6).

При значении $p < 0,77$ прогнозируют низкий риск рождения у матери недоношенного ребенка, а при значении $p \geq 0,77$ – высокий риск рождения у матери недоношенного ребенка.

4.2 Сравнительная характеристика анамнестических данных отцов детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении

В соответствие с дизайном исследования (рис. 2) также проведен анализ основных характеристик биологического и социального анамнеза мужчины (Визит -1), которые могут быть ассоциированы с рождением ребенка с массой тела менее 2500 г. При этом в отношении возраста, антропометрических параметров, наличия сопутствующей хронической патологии, приема различных фармакотерапевтических средств и употребления алкогольных напитков убедительных данных в изучаемой популяции мужчин получено не было.

Курение отцов на момент проведения интервьюирования в группе детей с нормальной массой тела при рождении было зафиксировано в 18,07% случаев, в выборке пациентов с массой тела менее 2500 г данный показатель составил более 50% в каждой группе ($p < 0,05$) - рис. 7. При этом установлено увеличение шанса рождения маловесного ребенка в семье, где курит отец, в 6 раз и более (ОШ=6,40; ДИ95% 3,5-11,7) в сравнении с некурящими мужчинами.

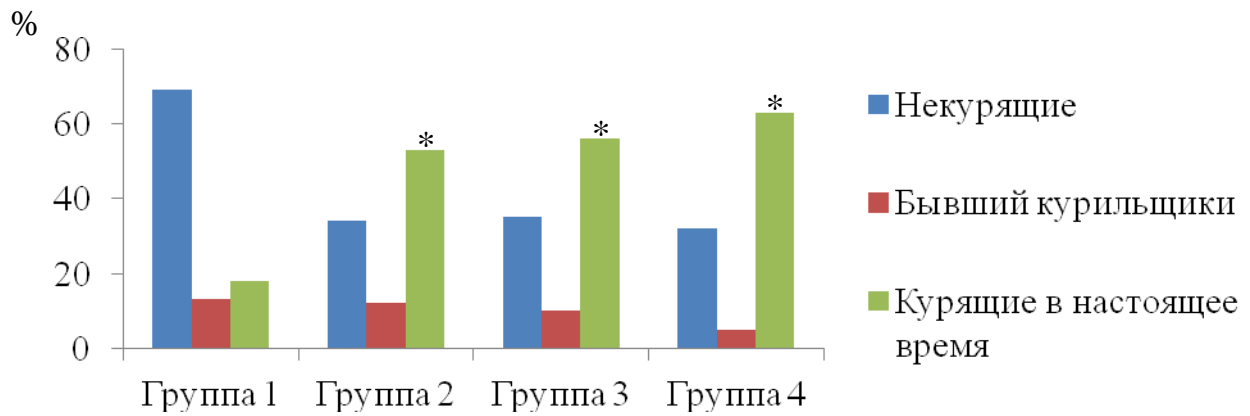


Рисунок 7. Характеристика отцов детей, включенных в исследование, в зависимости от статуса курения и массы тела при рождении

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении курящих отцов в группах 2, 3, 4 в сравнении с группой нормальной массы тела при рождении.

Резюме

1. В результате проведенного нами исследования было установлено, что такие факторы биологического и социального анамнеза матери, как возраст более 35 лет, масса тела женщины при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг, а также перед родами - менее 80 кг, рост ниже 160 см, хроническая сопутствующая патология, наличие во время беременности анемии, преэклампсии и угрозы преждевременных родов, курение в течение периода вынашивания, отсутствие высшего образования, социальное положение домохозяйки, а также незамужний статус ассоциированы с рождением ребенка с массой тела ребенка менее 2500 г.
2. Сочетание указанных факторов со стороны матери в различных комбинациях увеличивает вероятность рождения ребенка с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении более чем в 10 раз ($R^2=0,644$; $\chi^2=0,587$, $df=8$, $p=0,587$).

3. Курение отца в течение 6-ти месяцев до момента наступления беременности и в течение всего периода вынашивания ребёнка достоверно взаимосвязано с 6-кратным увеличением вероятности рождения ребенка с массой тела менее 2500 г.

Глава 5. Особенности развития детей, имевших при рождении низкую, очень низкую и экстремально низкую массу тела, в течение первого года жизни

5.1 Особенности физического развития детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении

В рамках поставленной задачи исследования, нами был проведен анализ физического и психомоторного развития, функциональной характеристики основных органов и систем, структуры заболеваемости и групп здоровья пациентов, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1. Общее количество детей в исследуемой выборке, достигших возраста 12 месяцев, составило 254 ребенка, из них доля мальчиков была равна 61,81% (n=157), девочек – 38,19% (n=97). Среди всех включенных в исследование детей с момента Визита 0 был зарегистрирован 1 летальный случай у ребенка, имевшего низкую массу тела при рождении, по причине остановки дыхания (апноэ), в возрасте 2^x месяцев жизни, ввиду чего данные пациента были исключены из статистического анализа на момент Визита 1.

Согласно протоколу исследования, Визит 1 был проведен в фактическом возрасте 12 месяцев (± 28 дней) для всех пациентов, включенных в исследование, с обязательным учетом скорректированного срока (в группе с нормальной массой тела средний возраст проведения Визита 1 составил $11,97 \pm 0,17$ месяцев, в группе 2 – $10,96 \pm 1,03$ месяцев, в группе 3 – $10,00 \pm 0,71$ месяцев, в группе 4 – $9,15 \pm 0,69$ месяцев), при этом в случае рождения ребенка ранее 37 недель гестационного срока анализ физического и нервно-психического развития дополнительно проводился и в скорректированном возрасте 12 месяцев жизни (Визит 1*).

Анализ антропометрических показателей детей, включенных в исследование, на момент Визита 1, продемонстрировал, что статистически наименьшие показатели средней массы тела ($7716,47 \pm 1001,37$ г), роста ($70,35 \pm 2,87$ см), окружности грудной клетки ($44,47 \pm 2,43$ см) и головы ($43,80 \pm 2,31$ см) были зарегистрированы в выборке ЭНМТ ($p < 0,05$) – табл. 18.

В случае достижения пациентами в группах 2, 3, 4 скорректированного возраста 12 месяцев жизни, были также зарегистрированы наименьшие показатели средней массы тела ($8584,06 \pm 955,27$ г), роста ($72,20 \pm 3,15$ см), окружности грудной клетки ($45,30 \pm 2,71$ см) и головы ($46,41 \pm 2,57$ см) в когорте детей с экстремально низкой массой тела при рождении ($p < 0,05$) в сравнении с другими группами (табл. 18). Было установлено, что пациенты, имевшие на момент Визита 0 низкую и очень низкую массу тела при рождении, в скорректированном 12-месячном возрасте по-прежнему не достигали массоростовых показателей своих доношенных сверстников (табл. 18).

Проведенный анализ изменений антропометрических параметров в течение первого года жизни у детей, включенных в исследование, продемонстрировал достоверное увеличение каждого изучаемого показателя (масса и рост/длина тела, окружность грудной клетки и головы), к моменту достижения ребенком возраста 12 месяцев жизни, вне зависимости от массы тела при рождении ($p < 0,05$) - рис. 8.

Было установлено, что в течение первого года жизни увеличение массы тела в группе 1 было зафиксировано в 3 раза, в группе 2 – в 5 раз, в группе 3 – в 7 раз и в группе 4 – в 11 раз, в сравнении с Визитом 0.

Таблица 18

Характеристика антропометрических показателей детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1, 1*

Группы	n	Масса тела, г		Рост, см		Окружность грудной клетки, см		Окружность головы, см	
		Визит 1	Визит 1*	Визит 1	Визит 1*	Визит 1	Визит 1*	Визит 1	Визит 1*
Группа 1	68	10247,65± 687,78	10247,65± 687,78^^	76,94±1,50	76,94±1,50 ^^	48,32±1,87	48,32±1,87 ^^^	48,21±0,91	48,21±0,91 ^^^
Группа 2	71	9604,15± 1508,71	9963,50± 1858,65	75,33±1,88	75,50±2,97	47,75±2,58	48,25±2,88	46,28±1,62	48,06±1,29
Группа 3	64	9007,00± 1057,42	9303,33± 1993,11	73,84±3,01	74,02±2,37	46,09±2,76	47,33±0,52	45,40±1,44	47,67±0,52
Группа 4	51	7716,47± 1001,37*	8584,06± 955,27*	70,35±2,87 **	72,20±3,15 **	44,47±2,43 ***	45,30±2,71 ***	43,80±2,31^	46,41±2,57^

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении показателя средней массы тела в группе 4 в сравнении с другими группами (U-test Mann-Whitney);

** $p < 0,05$ при сравнении показателя среднего роста в группе 4 в сравнении с другими группами (U-test Mann-Whitney);

*** $p < 0,05$ при сравнении показателя средней окружности грудной клетки в группе 4 в сравнении с другими группами (U-

test Mann-Whitney); ^ $p < 0,05$ при сравнении показателя средней окружности головы в группе 4 в сравнении с другими

группами (U-test Mann-Whitney); ^^ $p < 0,05$ при сравнении антропометрических показателей в группе 1 в сравнении с

группами 2, 3, 4 на Визите 1* (U-test Mann-Whitney); ^^ $p < 0,05$ при сравнении антропометрических показателей в группе

1 в сравнении с группами 3, 4 на Визите 1* (U-test Mann-Whitney).

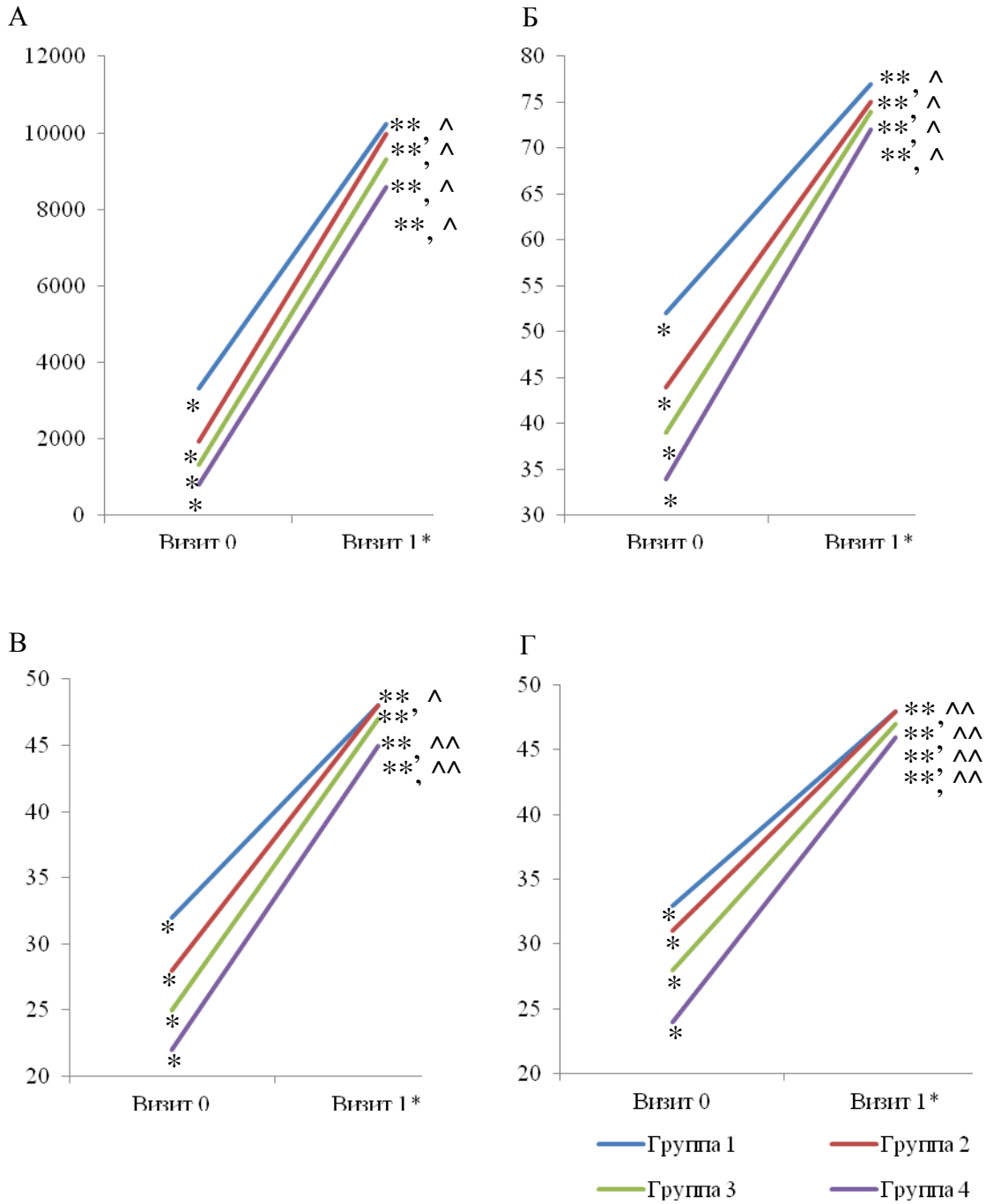


Рисунок 8.

Характеристика динамических изменений массы тела (А), роста/длины тела (Б), окружности грудной клетки (В) и головы (Г) детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1*, в сравнении с Визитом 0

Примечание:

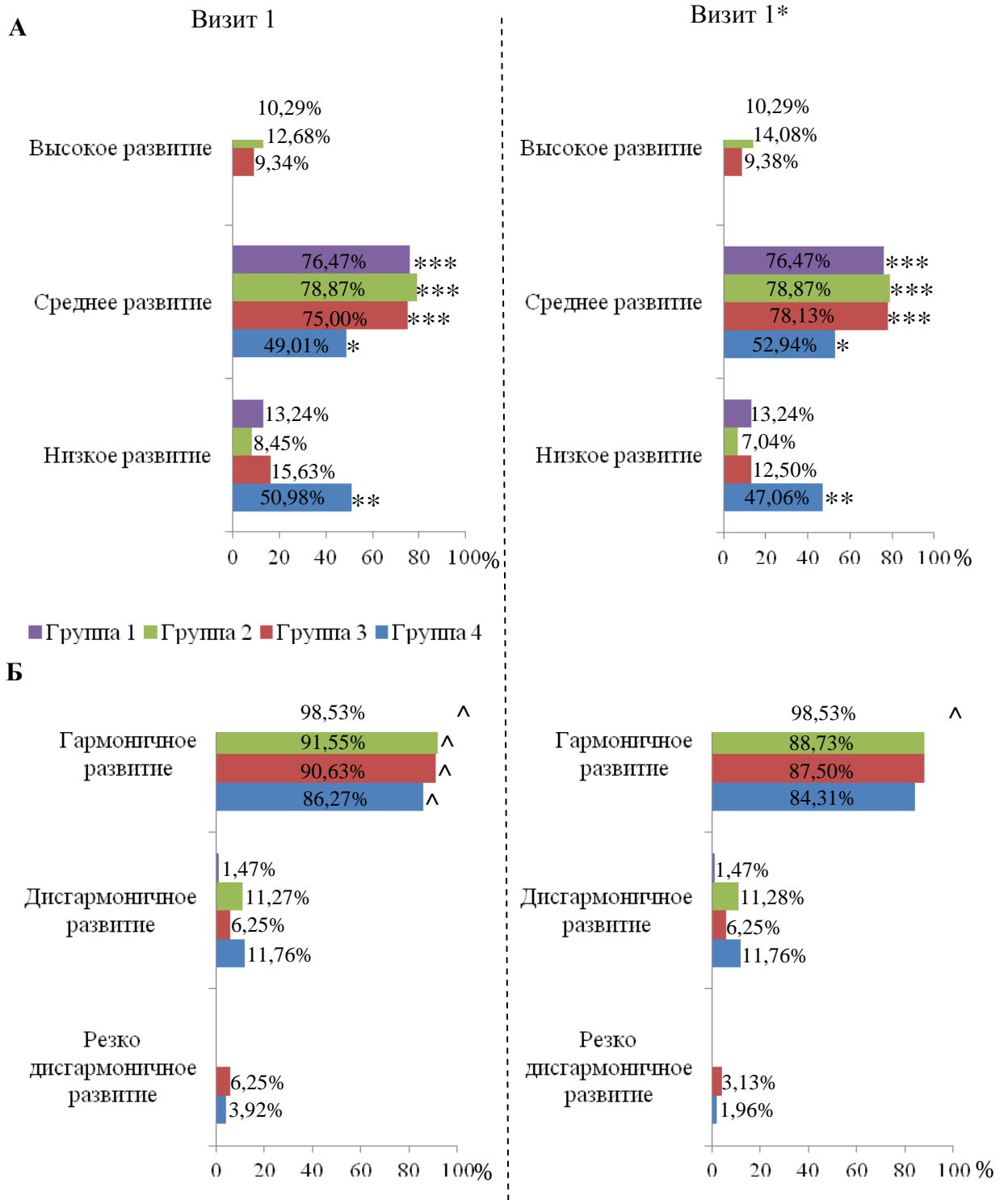
* $p < 0,05$ – при сравнении среднего показателя между группами на Визите 0 (U-test Mann-Whitney);

Примечание рис. 8:

** $p < 0,05$ – при сравнении среднего показателя между группами на Визите 1* и Визите 0 (test Wilcoxon); $p < 0,05$ – при сравнении среднего показателя в группе 1 в сравнении с группами 3, 4 на Визите 1* (U-test Mann-Whitney); $p < 0,05$ – при сравнении среднего показателя между группами на Визите 1* (U-test Mann-Whitney).

Результат анализа физического развития пациентов, включенных в исследование, в фактическом возрасте 12 месяцев (Визит 1), продемонстрировал, что в выборках детей с нормальной, низкой и очень низкой массой тела при рождении достоверно преобладало среднее развитие (76,47%; 78,87%; 75,00% соответственно), в то время как в группе 4 доля детей, имевших среднее (49,01)% и низкое развитие (50,98%), была сопоставима (рис. 8). Во всей изучаемой популяции пациентов, имевших низкое физическое развитие, на момент Визита 1 статистически превалировала выборка детей с экстремально низкой массой тела при рождении в сравнении с другими группами ($p < 0,05$) – рис. 9.

В результате проведенного анализа физического развития детей в исследуемой выборке было установлено достоверное преобладание пациентов, имевших гармоничное развитие, вне зависимости от массы тела при рождении и возраста пациентов ($p < 0,05$) – рис. 9. Дисгармоничное физическое развитие, к моменту достижения ребенка возраста 12 месяцев, было зарегистрировано у пациентов, имевших при рождении НМТ в 11,27% случаев, у детей с ОНМТ - в 6,25% случаев, у новорожденных, имевших ЭНМТ – 11,76% случаев (рис. 9). Резко дисгармоничное физическое развитие в изучаемой популяции было зарегистрировано только в группах ОНМТ ($n=4$; 6,25%) и ЭНМТ при рождении ($n=2$; 3,92%) - рис. 9.



Ри

сунок 9. Характеристика пациентов, включенных в исследование, по группам (А) и гармоничности (Б) физического развития, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1, 1*

Рисунок 9 - продолжение

Примечание рис. 9:

* $p < 0,05$ при сравнении детей в группе 4 в сравнении с другими группами, имевшими среднее физическое развитие; ** $p < 0,05$ при сравнении детей в группе 4 в сравнении с другими группами, имевшими низкое физическое развитие; *** $p < 0,05$ при сравнении детей, имевших среднее физическое развитие, в сравнении с низким и высоким развитием; $^{\wedge}p < 0,05$ при сравнении детей, имевших гармоничное физическое развитие, в сравнении с дисгармоничным и резко дисгармоничным развитием.

В случае достижения пациентами в группах 2, 3, 4 скорректированного возраста 12 месяцев жизни, была зарегистрирована сходная картина в виде преобладания в выборках детей с низкой и очень низкой массой тела при рождении среднего физического развития (78,87%; 78,13% соответственно), в то время как в группе 4 доля детей, имевших среднее (52,94%) и низкое развитие (47,06%), была сопоставима (рис. 9). Дисгармоничное физическое развитие, к моменту достижения ребенка скорректированного возраста 12 месяцев, было зарегистрировано у пациентов, имевших при рождении НМТ в 11,28% случаев, у детей с ОНМТ - в 6,25% случаев, у новорожденных, имевших ЭНМТ – 11,76% случаев (рис. 8). Резко дисгармоничное физическое развитие в изучаемой когорте было зарегистрировано только в группах ОНМТ ($n=2$; 3,13%) и ЭНМТ при рождении ($n=1$; 1,96%) - рис. 9.

В рамках диссертационной работы проводился также анализ нутритивной недостаточности в изучаемой когорте детей, который показал преобладание гипотрофии I степени в течение первого года жизни у пациентов, имевших экстремально низкую массу тела при рождении (45,10%), в сравнении с другими группами ($p < 0,05$) - табл. 27.

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что наибольшая вероятность низкого физического развития (ОШ=7,41; ДИ95% 3,7-14,77) и дисгармоничного развития (ОШ=9,35; ДИ95% 1,1-80,4) в течение первого года жизни, а также на момент достижения скорректированного возраста 12 месяцев, была зафиксирована среди новорожденных в группе 4 в сравнении с ОНМТ, НМТ и детьми, имевшими нормальную массу тела при рождении. Шанс формирования гипотрофии I степени был также достоверно выше у пациентов в группе 4 (ОШ=2,46; ДИ95% 1,2-5,1) в сравнении с теми, чья масса тела при рождении превышала 1000 г.

Нами был проведен поиск дополнительных факторов-предикторов, ассоциированных с нарушением физического развития в течение первого года жизни, в изучаемой группе маловесных детей. Так, установлено, что масса тела матери при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг в группах 2, 3, 4 взаимосвязана с 30-кратным увеличением шанса низкого физического развития (ОШ=30,63; ДИ95% 4,7-200,9) и 17-кратным повышением вероятности дисгармоничного развития (ОШ=17,31; ДИ95% 2,3-134,6) по достижении ребенком скорректированного возраста 12 месяцев жизни. Рост женщины менее 165 см в выборке пациентов с массой тела менее 2500 г ассоциирован в исследуемой когорте с увеличением шанса низкого физического развития более чем в 5 раз (ОШ=5,50; ДИ95% 1,1-28,2) на момент Визита 1*. Гипертиреотропинемия в неонатальном периоде показала достоверную взаимосвязь с 12-кратным увеличением шанса низкого физического развития (ОШ=12,14; ДИ95% 1,7-83,8) среди маловесных детей в течение первого года жизни.

С другой стороны, задержка внутриутробного развития при рождении у детей, включенных в исследование, не была взаимосвязана с низким физическим развитием (ОШ=1,00; ДИ95% 0,2-4,5) на момент Визита 1*. Бронхолегочная дисплазия и ретинопатия недоношенных также не были ассоциированы в изучаемой популяции с низким физическим развитием

(ОШ=5,09; ДИ95% 0,9-28,9 и ОШ=3,19; ДИ95% 0,7-14,6 соответственно) в течение первого года жизни.

5.2 Особенности нервно-психического развития детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении

В рамках поставленной задачи исследования, нами был проведен анализ моторного и нервно-психического развития пациентов, включенных в исследование, с помощью шкалы Lash.

Характеристика двигательного развития пациентов, включенных в исследование (оценка грубой и мелкой моторики, способности управлять своим телом), к моменту Визита 1, продемонстрировала достоверное преобладание детей, имевших моторную функцию в пределах нормы (т.е. выполнение ребенком 75% и более предложенных заданий, исходя из вычисленного эпикризного срока), вне зависимости от массы тела при рождении и биологического и социального анамнеза родителей (табл. 19). Опережающее двигательное развитие (на 1 и более эпикризный срок) в исследуемой популяции статистически чаще было зарегистрировано только в группах с низкой (23,94%) и очень низкой (21,88%) массой тела при рождении. В то время как отставание моторной функции различной степени интенсивности (задержка на 1-2 или более 3 эпикризных сроков) в изучаемой выборке пациентов к моменту Визита 1 было зафиксировано у всех детей, имевших массу тела при рождении менее 2500 г, при этом частота моторной задержки была сопоставима в группах 2, 3, 4 (табл. 19).

В случае достижения пациентами в группах НМТ, ОНМТ, ЭНМТ скорректированного возраста 12 месяцев жизни (Визит 1*), была зарегистрирована сходная картина с Визитом 1 в виде достоверного преобладания детей, имевших моторную функцию в пределах нормы, вне зависимости от массы тела при рождении (табл. 20).

Таблица 19

Характеристика моторного развития детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1

Группы	Опережающее развитие	Развитие в пределах нормы	Отставание развития	Значительное отставание развития
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Группа 1	2 (2,94%)	66* [^] (97,06%)	0	0
Группа 2	17** (23,94%)	49* [^] (69,01%)	3 (4,23%)	2 (2,82%)
Группа 3	14** (21,88%)	46* [^] (71,88%)	0	4 (6,25%)
Группа 4	2 (3,92%)	39* [^] (76,47%)	4 (7,84%)	6 (11,76%)

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших моторное развитие в пределах нормы, в сравнении с другими группами двигательного развития; ** $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших опережающее моторное развитие, в сравнении с группами 1, 4; [^] $p > 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших двигательное развитие в пределах нормы.

Однако обращает на себя внимание факт того, что частота отставания моторной функции различной степени интенсивности (задержка на 1-2 или более 3 эпикризных сроков) в изучаемой выборке маловесных пациентов была сопоставима с Визитом 1, несмотря на то, что данная группа детей достигла скорректированного возраста 12 месяцев жизни (табл. 20). Так, среди детей, имевших массу тела при рождении менее 2500 г, в случае отставания двигательного развития на момент Визита 1* отсутствовали навыки самостоятельной ходьбы (в том числе и с поддержкой), ползания, сидения, координация движений туловища, шеи и головы была затруднена, невозможность захвата предмета двумя пальцами.

Таблица 20

Характеристика моторного развития детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент достижения скорректированного возраста 12 месяцев жизни

Группы	Опережающее развитие	Развитие в пределах нормы	Отставание развития	Значительное отставание развития
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Группа 1	2 (2,94%)	66* [^] (97,06%)	0	0
Группа 2	21** (29,58%)	46* [^] (64,79%)	2 (2,82%)	2 (2,82%)
Группа 3	19** (29,69%)	41* [^] (64,06%)	0	4 (6,25%)
Группа 4	4 (7,84%)	39* [^] (76,47%)	2 (3,93%)	6 (11,76%)

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших моторное развитие в пределах нормы, в сравнении с другими группами двигательного развития; ** $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших опережающее моторное развитие, в сравнении с группами 1, 4; [^] $p > 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших двигательное развитие в пределах нормы.

Результат анализа психического развития (оценка доречевых и речевых способностей, остроты зрения и слуха, взаимодействий с окружающими людьми) в когорте детей, включенных в исследование, в фактическом возрасте 12 месяцев, показал сходную картину с моторным развитием в виде статистически значимого преобладания пациентов, имевших нервно-психическую функцию в пределах нормы (т.е. выполнение ребенком 75% и более предложенных заданий, исходя из вычисленного эпикризного срока), вне зависимости от массы тела при рождении, биологического и социального анамнеза родителей (табл. 21).

Отставание (задержка на 1-2 эпикризных сроков) и значительное отставание психического развития (задержка более 3 эпикризных сроков) в

изучаемой выборке детей на момент Визита 1 было зафиксировано в 2,82% среди пациентов, имевших НМТ и ОНМТ, и в 19,61% - среди новорожденных с массой тела менее 1000 г при рождении ($p < 0,05$) - табл. 21.

Таблица 21

Характеристика психического развития детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1

Группы	Опережающее развитие	Развитие в пределах нормы	Отставание развития	Значительное отставание развития
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Группа 1	0	68* (100,00%)	0	0
Группа 2	0	69* (97,18%)	0	2 (2,82%)
Группа 3	2 (3,13%)	60*^ (93,75%)	0	2 (3,13%)
Группа 4	0	41*^ (80,39%)	6 (11,76%)	4 (7,84%)

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших психическое развитие в пределах нормы, в сравнении с другими группами развития; ^ $p > 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших психическое развитие в пределах нормы.

В случае достижения пациентами в группах НМТ, ОНМТ, ЭНМТ скорректированного возраста 12 месяцев жизни (Визит 1*), было также зарегистрировано достоверное преобладание детей, имевших нервно-психическую функцию в пределах нормы (т.е. выполнение ребенком 75% и более предложенных заданий, исходя из вычисленного эпикризного срока), вне зависимости от массы тела при рождении (табл. 22).

С другой стороны проведенный анализ нервно-психического развития на Визите 1* показал тенденцию к увеличению доли детей в исследуемой маловесной когорте, имеющих в скорректированном возрасте 12 месяцев жизни отставание психических функций ЦНС различной степени интенсивности, преимущественно среди детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении (табл. 22). Так,

в группах пациентов, имевших массу тела при рождении менее 2500 г, в случае задержки психических функций ЦНС на момент Визита 1* отсутствовала активная речь (невозможность произносить от 2 до 8 простых слов) и понимание значения слов, было ослаблено внимание на собственное имя и голос родителей, нарушено зрительное и слуховое сосредоточение.

Таблица 22

Характеристика психического развития детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент достижения скорректированного возраста 12 месяцев жизни

Группы	Опережающее развитие	Развитие в пределах нормы	Отставание развития	Значительное отставание развития
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Группа 1	0	68* (100,00%)	0	0
Группа 2	0	67* (94,36%)	2 (2,82%)	2 (2,82%)
Группа 3	0	57*^ (89,06%)	5 (7,81%)	2 (3,13%)
Группа 4	0	39*^ (76,47%)	8 (15,69%)	4 (7,84%)

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших психическое развитие в пределах нормы, в сравнении с другими группами развития; ^ $p > 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших психическое развитие в пределах нормы.

Таким образом, в результате проведенного исследования было показано, что в структуре маловесных пациентов наибольшая вероятность задержки двигательного (ОШ=5,26; ДИ95% 2,0-13,8) и психического развития (ОШ=12,13; ДИ95% 3,6-40,6) в скорректированном возрасте 12 месяцев была зафиксирована среди детей в группе 4 в сравнении с ОНМТ и НМТ при рождении. При этом было установлено, что одним из основных предикторов неблагоприятного неврологического исхода в будущем является тяжелая сопутствующая органическая патология ЦНС, например, формирование ВЖК

III-IV степени в раннем неонатальном периоде, в результате которого в возрасте 12 месяцев в изучаемой популяции был диагностирован детский церебральный паралич и значительное отставание психического развития.

С другой стороны, стратификация данных пациентов, включенных в исследование, в зависимости от поражения ЦНС гипоксически-ишемического или геморрагического генеза I–II степеней, а также судорожного синдрома в неонатальном периоде, показала отсутствие достоверной ассоциации с отставанием моторного (ОШ=1,80; ДИ95% 0,3-12,3) и/или психического развития (ОШ=0,81; ДИ95% 0,1-6,3), в течение первого года жизни. Задержка внутриутробного развития при рождении у пациентов, включенных в исследование, не продемонстрировала взаимосвязи с отставанием двигательного (ОШ=4,00; ДИ95% 0,3-48,7) и/или нервно-психического развития (ОШ=3,86; ДИ95% 0,2-48,5), на момент Визита 1*. Также не было установлено достоверной ассоциации между задержкой психомоторного развития в изучаемой когорте маловесных пациентов на момент Визита 1* и гипертиреотропиемией (ОШ=15,00; ДИ95% 0,9-22,9) в периоде новорожденности.

5.3 Особенности функциональной характеристики основных органов и систем у детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении

В рамках поставленной задачи исследования, нами был проведен анализ особенностей функциональной характеристики основных органов и систем (центральная нервная система и внутренние органы) пациентов, включенных в исследование.

Анализ данных ультразвукового исследования головного мозга у детей, включенных в исследование, в возрасте 12 месяцев жизни, показал, что в группах 1 и 2 преобладающее число пациентов не имели отклонений (97,06% и 83,10% соответственно), в то время как среди детей с массой тела при

рождении менее 1500 г было зарегистрировано сопоставимое количество тех, кто не имел патологии по данным нейросонографии, и у кого была зафиксирована дилатация ликворной системы на момент Визита 1 (табл. 23). При этом вероятность регистрации расширения ликворного пространства головного мозга в изучаемой популяции на момент Визита 1 у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении была выше 10 раз (ОШ=9,59; ДИ95% 4,5-20,4) в сравнении с группами 1, 2.

Таблица 23

Характеристика ультразвукового исследования головного мозга у детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1

Заключение	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Без патологии	66* (97,06%)	59*^ (83,10%)	30 (46,88%)	14 (27,45%)
Дилатация ликворной системы	2 (2,94%)	8 (11,26%)	30^^ (46,88%)	28^^ (54,90%)
Внутренняя гидроцефалия	0	0	0	2 (3,92%)
Кисты сосудистого сплетения	0	2 (2,82%)	0	0
Субэпендимальные кисты	0	0	0	2 (3,92%)
Лизис геморрагического поражения ЦНС	0	2 (2,82%)	3 (4,69%)	1 (1,96%)

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении пациентов, не имевших патологических изменений по данным нейросонографии, в сравнении с другими заключениями; ^ $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, не имевших патологических изменений по данным нейросонографии; ^^ $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших дилатацию ликворной системы по данным нейросонографии, в сравнении с группами 1, 2.

Результат анализа данных нейросонографии в исследуемой выборке в возрасте 12 месяцев жизни, показал, что наличие дилатации ликворного пространства головного мозга на момент Визита 1 не было ассоциировано с отставанием моторного (ОШ=4,00; ДИ95% 0,3-48,7) и/или психического развития (ОШ=4,00; ДИ95% 0,3-48,7), на момент Визита 1.

Таблица 24

Характеристика ультразвукового исследования сердца у детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1

Заключение	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Без патологии	38* (55,88%)	18 (25,35%)	16 (25,00%)	11 (21,57%)
Функционирующее овальное окно	3 (4,41%)	44** (61,97%)	36** (56,25%)	27** (52,94%)
Открытый артериальный проток	0	0	2 (3,13%)	5 (9,80%)
Дефект межпредсердной перегородки	0	5 (7,04%)	2 (3,13%)	4 (7,84%)
Аномально расположенная хорда	4 (5,88%)	6 (8,45%)	4 (6,25%)	4 (7,84%)

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении пациентов, не имевших патологических изменений по данным ультразвукового исследования сердца, в сравнении с другими заключениями; ** $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших функционирующее овальное окно по данным ультразвукового исследования сердца, в сравнении с другими заключениями.

Результат анализа данных ультразвукового исследования сердца в изучаемой популяции показал, что в возрасте 12 месяцев жизни в группе 1 достоверно преобладали дети, не имевшие патологических изменений (55,88%; $p < 0,05$), в то время как среди пациентов с массой тела при рождении менее

2500 г в наибольшем количестве было зарегистрировано функционирующее овальное окно ($p < 0,05$) - табл. 24.

Вероятность сохраняющегося открытого овального окна по данным эхокардиографии в исследуемой популяции у детей с НМТ, ОНМТ, ЭНМТ была выше в 7 раз (ОШ=6,69; ДИ95% 2,1–21,6) в сравнении с группой 1, на момент Визита 1.

Анализ данных ультразвукового обследования внутренних органов у детей, включенных в исследование, показал, достоверное преобладание пациентов, не имевших патологических изменений, вне зависимости от массы тела при рождении ($p < 0,05$) – табл. 25.

Таблица 25

Характеристика ультразвукового исследования внутренних органов у детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1

Заключение	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Без патологии	52* (76,47%)	56* (78,87%)	56* (87,50%)	31* (60,78%)
Изменения со стороны гепатобилиарной системы	2 (2,94%)	4 (5,63%)	0	2 (3,92%)
Изменения со стороны мочевыделительной системы	4 (5,88%)	6 (8,45%)	2 (3,13%)	11 (21,57%)
Изменения со стороны щитовидной железы	0	2 (2,82%)	0	1 (1,96%)

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении пациентов, не имевших патологических изменений по данным ультразвукового исследования внутренних органов, в сравнении с другими заключениями.

5.4 Особенности структуры заболеваемости и групп здоровья детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении

Дети, включенные в исследование и имевшие нормальную массу тела при рождении, в 92,65% случаев в возрасте 12 месяцев не имели патологических состояний, в то время как в группах НМТ, ОНМТ, ЭНМТ преобладали пациенты с бронхолегочной дисплазией, анемией I степени, функционирующим овальным окном, гипотрофией, субклиническим гипотиреозом и поражением органов чувств ($p < 0,05$) – табл. 27. Вероятность формирования патологического состояния, вне зависимости от локализации, в выборке пациентов с массой тела при рождении менее 2500 г, была выше более чем в 30 раз (ОШ=30,59; ДИ95% 16,4–57,2) в сравнении с детьми, имевшими нормальную массу тела на момент Визита 0.

Результат анализа кардиологической патологии у пациентов, включенных в исследование, в возрасте 12 месяцев жизни, продемонстрировал статистически достоверное преобладание врожденного порока сердца: функционирующего овального окна в группах 2, 3, 4 в сравнении с детьми с нормальной массой тела при рождении (табл. 27). При этом шанс сохраняющегося открытого овального окна по данным ультразвукового исследования сердца в изучаемой выборке детей с массой тела при рождении менее 2500 г был выше в 7 раз (ОШ=6,69; ДИ95% 2,1–21,6) в сравнении с группой 1, на момент Визита 1.

Анализ патологии органов зрения в изучаемой популяции показал сопоставимое количество детей, имевших гиперметропию средней или высокой степени ($n=12$) и миопию недоношенных ($n=14$) - табл. 27. При этом в структуре диагностированной миопии статистически преобладали пациенты, имевшие ЭНМТ при рождении, в сравнении с группами 2, 3, шанс развития данного заболевания в течение первого года жизни у детей с массой тела менее 1000 г был выше в 5 раз (ОШ=5,00; ДИ95% 1,2-21,04) в сравнении с новорожденными, имевшими ОНМТ и НМТ на момент Визита 0.

Стратификация данных пациентов в исследуемой популяции, достигших возраста 12 месяцев жизни и имевших ретинопатию в неонатальном периоде, продемонстрировала наибольшую вероятность развития в течение первого года жизни миопии недоношенных (ОШ=27,72; ДИ95% 5,9-130,6) в сравнении с детьми без патологии органов зрения на момент Визита 0.

Частота возникновения обострений бронхолегочной дисплазии среди новорожденных, включенных в исследование, в течение первого года жизни, статистически превалировала в выборке экстремально низкой массы тела в сравнении с группами 2, 3 (табл. 27). Анализ вероятности обострения БЛД в изучаемой популяции продемонстрировал 4-кратное увеличение шанса исследуемого состояния в выборке пациентов с ЭНМТ при рождении (ОШ=4,07; ДИ95% 1,8–9,2) в сравнении с группами НМТ и ОНМТ, на момент 12 месяцев жизни.

Статистическая обработка данных последнего общеклинического анализа крови у пациентов в изучаемой когорте продемонстрировала достоверно наибольшие значения среди детей, имевших ЭНМТ, уровня гемоглобина ($125,82 \pm 8,64$ г/л), гематокрита ($37,23 \pm 4,53\%$) и содержания эритроцитов ($4,76 \pm 0,37 * 10^{12}/л$) преимущественно в сравнении с новорожденными с массой тела при рождении от 1500 г до 1000 г, а также уровня лейкоцитов ($10,19 \pm 2,21 * 10^9/л$) в сравнении со всеми другими группами (табл. 26).

С другой стороны у пациентов, имевших ЭНМТ при рождении, на момент Визита 1 был зарегистрирован наименьший уровень нейтрофилов ($15,00 \pm 10,08\%$) и тромбоцитов ($260,00 \pm 47,17 * 10^9/л$) в сравнении с группой нормальной массы тела при рождении (табл. 26). Со стороны уровня лейкоцитов и нейтрофилов было зафиксировано отклонение от референтных значений.

При интерпретации последнего результата общеклинического анализа крови к моменту Визита 1 была зафиксирована анемия I степени в группе 1 в 2,94% случаев (n=2), в группе 2 – в 15,49% случаев (n=11), в группе 3 – в

15,63% случаев ($n=10$), в группе 4 – в 3,92% случаев ($n=2$), анемии II и III степени зарегистрировано не было.

В структуре патологии со стороны кроветворной системы в исследуемой выборке новорожденных в течение первого года жизни преобладала диагностированная анемия I степени у пациентов с массой тела при рождении от 1000 г до 2500 г (НМТ и ОНМТ) в сравнении с группами 1 и 4 (табл. 27). При этом вероятность развития анемии I степени у детей, имевших НМТ и ОНМТ при рождении, была выше почти в 6 раз (ОШ=5,97; ДИ95% 2,6–13,8) в сравнении с группами нормальной массы тела и ЭНМТ.

Частота развития анемии II степени в изучаемой популяции была сопоставима, вне зависимости от массы тела при рождении (табл. 27). Проведенный анализ показал в изучаемой когорте отсутствие достоверной закономерности между развитием анемии в течение первого года жизни и проведением заместительной гемотрансфузии в неонатальном периоде (ОШ=0,74; ДИ95% 0,4–1,5).

Стратификация данных пациентов, включенных в исследование, в зависимости от гендерного признака в структуре заболеваемости в течение первого года жизни значимых различий не показала ($p>0,05$).

Результат анализа структуры острых заболеваний верхних дыхательных путей в течение первого года жизни у детей, включенных в исследование, продемонстрировал достоверно наименьшее число случаев острых респираторных заболеваний (14,83%; $p<0,05$) и обструктивных бронхитов (4,44%; $p<0,05$) в группе с нормальной массой тела при рождении в сравнении с другими детьми, при этом средняя частота зарегистрированных ОРЗ в год была наибольшей среди пациентов, имевших ЭНМТ ($3,15\pm 2,05$ раз).

Вероятность развития острых респираторных заболеваний в выборке новорожденных с массой тела при рождении менее 2500 г была выше в 7 раз и более (ОШ=7,59; ДИ95% 4,1–14,1), в то время как шанс наличия диагноза

обструктивного бронхита в изучаемой популяции был выше в 10 раз (ОШ=9,92; ДИ95% 2,3–42,2) в сравнении с группой 1.

Помимо прочего нами был проведен анализ вероятности госпитализации по разным причинам (85% - заболевания верхних и нижних дыхательных путей, 10% - травмы, 5% - заболевания ЛОР-органов) среди маловесных пациентов в течение первого года жизни в сравнении с группой нормальной массы тела при рождении, который показал увеличение шанса изучаемого параметра почти в 8 раз (ОШ=7,75; ДИ95% 2,3–25,8).

Характеристика групп здоровья детей, включенных в исследование, показала, что в выборке с нормальной массой тела при рождении преобладали те, кто имел группу здоровья I (94,12%; $p < 0,05$) – табл. 28. С другой стороны в популяции пациентов с массой тела менее 2500 г при рождении увеличивалась доля детей, относившихся к группам здоровья IIА, IIБ, III, при чем последняя достоверно преобладала в выборке ЭНМТ ($p < 0,05$) – табл. 28. Группа здоровья V в изучаемой популяции регистрировалась только у пациентов с ОНМТ (3,13%) и ЭНМТ (9,80%), имевших диагностированный детский церебральный паралич, тугоухость III-IV степени различного генеза, а также отслойку сетчатки, при этом доля детей с данной группой здоровья в когортах 3 и 4 была сопоставима (табл. 28).

Характеристика показателей общеклинического анализа крови у детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Гемоглобин (г/л)	124,20±7,33	120,41±11,42	121,00±10,23	125,82±8,64*
Гематокрит (%)	36,42±2,58	35,66±2,93	33,95±3,25	37,23±4,53**
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,57±0,22	4,58±0,38	4,43±0,41	4,76±0,37***
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,01±0,78	8,32±2,19	8,86±2,52	10,19±2,21^
Нейтрофилы (%)	22,46±1,10	20,50±4,11	25,00±11,31	15,00±10,08^^
Моноциты (%)	7,58±1,39	7,85±4,73	7,33±3,79	10,93±6,48
Эозинофилы (%)	1,38±0,68	2,06±1,23	3,00±2,14^^^	1,72±1,44
Лимфоциты (%)	67,02±2,18	65,56±10,74	67,44±9,28	68,89±6,69
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	293,05±40,46	301,91±67,92	293,42±100,91	260,00±47,17&

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении среднего показателя в группе 4 в сравнении с группами 2, 3 (U-test Mann-Whitney); ** $p < 0,05$ при сравнении среднего показателя в группе 4 в сравнении с группой 3 (U-test Mann-Whitney); *** $p < 0,05$ при сравнении среднего показателя в группе 4 в сравнении с группами 1, 3 (U-test Mann-Whitney); ^ $p < 0,05$ при сравнении среднего показателя в группе 4 в сравнении с другими группами (U-test Mann-Whitney); ^^ $p < 0,05$ при сравнении среднего показателя в группе 4 в сравнении с группами 1, 3 (U-test Mann-Whitney); ^^ $p < 0,05$ при сравнении среднего показателя в группе 3 в сравнении с группами 1, 4 (U-test Mann-Whitney); & $p < 0,05$ при сравнении среднего показателя в группе 4 в сравнении с группами 1, 2 (U-test Mann-Whitney).

Характеристика структуры сопутствующих состояний детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1

Сопутствующие состояния	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Без сопутствующих состояний	63* (92,65%)	28* (39,44%)	16 (25,00%)	4^^ (7,84%)
Транзиторный гипотиреоз	0	14** (19,72%)	25** (39,06%)	45** (88,24%)
Врожденный порок сердца: функционирующее овальное окно	3 (4,41%)	44## (61,97%)	36## (56,25%)	27## (52,94%)
Анемия I степени	2 (2,94%)	19*** (26,76%)	14*** (21,88%)	5 (9,80%)
Бронхолегочная дисплазия	0	2 (2,82%)	6 (9,38%)	27^# (52,94%)
Гипотрофия I степени	2 (2,94%)	4 (5,63%)	6 (9,38%)	23^^^ (45,10%)
Пупочная грыжа	0	11 (15,49%)	10 (15,63%)	12 (23,53%)
Аллергологическая патология	2 (2,94%)	8 (11,27%)	13 (20,31%)	6 (11,76%)
Миопия недоношенных	0	2 (2,82%)	2 (3,13%)	10### (19,61%)
Пахово-мошоночная грыжа	0	2 (2,82%)	2 (3,13%)	9 (17,65%)
Задержка психомоторного развития	0	5 (7,04%)	4 (6,25%)	10 (19,61%)
Тугоухость различного генеза	0	0	0	7 (13,73%)
Анемия II степени	1 (1,47%)	4 (5,63%)	6 (9,38%)	4 (7,84%)
Врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки	0	5 (7,04%)	2 (3,13%)	4 (7,84%)
Рахит	0	0	3 (4,69%)	5 (9,80%)
Гиперметропия средней степени	2 (2,94%)	4 (5,63%)	2 (3,13%)	2 (3,92%)
Стеноз носослезного канала	4 (5,88%)	4 (5,63%)	0	0

Таблица 27 – продолжение

Сопутствующие состояния	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Врожденный порок сердца: функционирующий артериальный проток	0	0	2 (3,13%)	5 (9,80%)
Дисплазия тазобедренного сустава	2 (2,94%)	0	3 (4,69%)	0
Детский церебральный паралич	0	0	2 (3,13%)	3 (5,88%)
Гипотрофия II степени	0	0	3 (4,69%)	2 (3,92%)
Гиперметропия высокой степени	1 (1,47%)	2 (2,82%)	0	2 (3,92%)
Птоз	0	2 (2,82%)	0	0
Отслойка сетчатки	0	0	0	2 (3,92%)
Расходящееся косоглазие	0	0	0	2 (3,92%)
Сходящееся косоглазие	0	2 (2,82%)	0	0
Врожденная глаукома	0	0	0	1 (1,96%)
Гипотрофия III степени	0	1 (1,41%)	0	0
Анемия III степени	0	0	1 (1,56%)	0

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении пациентов без сопутствующих состояний в сравнении с теми, кому были диагностированы патологические заболевания в группе 1;
** $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших субклинический гипотиреоз, в сравнении с другими патологическими состояниями; *** $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших анемию I степени, в сравнении с другими патологическими состояниями; ^ $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших бронхолегочную дисплазию, в сравнении с другими патологическими состояниями; ^^ $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, не имевших сопутствующих состояний; ^^ $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших нутритивную недостаточность (гипотрофию I степени); # $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших бронхолегочную дисплазию; ## $p < 0,05$ при сравнении пациентов, имевших функционирующее овальное окно, в сравнении с другими

патологическими состояниями; ### $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших миопию недоношенных.

Таблица 28

Характеристика групп здоровья детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, на момент Визита 1

Группы здоровья	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Группа здоровья I	64*^^ (94,12%)	10 (14,08%)	0	0
Группа здоровья IIА	4^^^ (5,88%)	25 (35,21%)	20 (31,25%)	0
Группа здоровья IIБ	0	24 (33,80%)	24 (37,50%)	8 (15,69%)
Группа здоровья III	0	7 (9,86%)	16 (25,00%)	35^# (68,63%)
Группа здоровья IV	0	5** (7,04%)	2*** (3,13%)	2 (5,88%)
Группа здоровья V	0	0	2*** (3,13%)	6 (9,80%)

Примечание:

* $p < 0,05$ при сравнении детей с нормальной массой тела при рождении, имевших группу здоровья I, в сравнении с другими группами здоровья; ** $p < 0,05$ при сравнении детей с низкой массой тела при рождении, имевших группу здоровья VI, в сравнении с группами здоровья IIА и IIБ; *** $p < 0,05$ при сравнении детей с очень низкой массой тела при рождении, имевших группу здоровья IV и V, в сравнении с другими группами здоровья; ^ $p < 0,05$ при сравнении детей с экстремально низкой массой тела при рождении, имевших группу здоровья III, в сравнении с другими группами здоровья; ^^ $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших группу здоровья I; ^^ $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших группу здоровья IIА; # $p < 0,05$ при сравнении пациентов в группах по массе тела, имевших группу здоровья III.

Резюме

1. Дети, имевшие массу тела при рождении от 1000 г до 2500 г, в фактическом возрасте 12 месяцев жизни характеризуются в 76,94% случаев средним гармоничным физическим развитием (78,87% - в группе НМТ, 75,00% - в группе ОНМТ) и одинаковой частотой низкого (50,98%) и среднего гармоничного физического развития (49,01%) у детей с ЭНМТ; также зарегистрировано преобладание двигательной (72,45%) и психической функций ЦНС (90,44%) в пределах нормы во всей изучаемой когорте маловесных пациентов, при условии отсутствия тяжелой органической патологии со стороны ЦНС (ВЖК III-IV степени). При достижении скорректированного возраста 12 месяцев жизни картина физического и нервно-психического развития в изучаемой популяции маловесных пациентов сходна с Визитом 1.
2. Выборка детей, имевших массу тела при рождении менее 2500 г, характеризуется большей частотой патологии со стороны легочной, кроветворной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем и органов чувств, а также наибольшим числом случаев острых респираторных заболеваний и обструктивных бронхитов в течение первого года жизни в сравнении с детьми, имевшими нормальную массу тела на момент Визита 0.
3. Группа пациентов, имевших массу тела при рождении менее 1000 г, в течение первого года жизни характеризовалась увеличением вероятности низкого физического развития в 7 раз, дисгармоничного развития – более чем в 9 раз, отставания двигательной функции ЦНС - выше в 5 раз, задержки психического развития – более чем в 12 раз, развития миопии недоношенных - выше в 5 раз, нутритивной недостаточности – выше в 3 раза, обострения БЛД – в 4 раза и более, в сравнении с детьми в группах ОНМТ и НМТ.

Глава 6. Обсуждение результатов

С учетом перехода на новые критерии жизнеспособности и живорождения, рекомендуемые ВОЗ, согласно Приказу Минздравсоцразвития России №1687 от 27 декабря 2011 г., пристального внимания в настоящее время заслуживают дети, родившиеся со сроком гестации менее 37 недель и массой тела менее 2500 г. Данный факт связан с тем, что состояние недоношенности ассоциировано с увеличением показателей перинатальной и младенческой смертности, а также именно эти дети подвержены высокому риску развития заболеваний и осложнений, часть из которых может быть для них фатальными или приводить к нарушениям физического и нервно-психического развития в последующие периоды [2, 27, 59, 135].

На сегодняшний день существует не более десяти крупных когортных исследований новорожденных, например EPIPAGE и EPIPAGE 2 (Франция), British Cohort Study (Великобритания), Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (Великобритания), BRISA (Бразилия), The NICHD Study of Early Child Care and Youth Development (США), Environments for Healthy Living (Австралия), Copenhagen County Child Cohort (Дания), которые направлены, в наибольшей степени, не только на анализ закономерностей физического и психомоторного развития таких детей в различные возрастные периоды, но и на поиск факторов-предикторов со стороны матери и отца, взаимосвязанных с рождением маловесного ребенка, что, в свою очередь, может быть применено для формирования групп риска по рождению недоношенных детей [29, 88, 94, 115].

Однако ввиду различия социально-демографических и географических условий, а также уровня развития медицинских технологий в различных странах, многие результаты зарубежных исследований новорожденных

являются неоднородными, и как следствие, экстраполирование этих данных на Российскую популяцию в полной мере не представляется возможным.

6.1 Факторы риска рождения детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела

Согласно данным современных зарубежных когортных исследований новорожденных одним из основных прогностических критериев рождения детей с низкой массой тела в рамках анализа биологических характеристик женщины является ее возраст на момент зачатия [104]. Большинство исследователей корреспондируют данные о том, что возраст матери младше 19 лет и старше 35 лет ассоциированы с разной степенью вероятности с рождением ребенка с массой тела менее 2500 г [9, 61, 64, 65, 100, 102, 103, 133].

При этом результаты, полученные в рамках настоящей диссертационной работы, не в полной мере коррелируют с зарубежными данными. Так, анализ проведенного нами исследования, показал, что в изучаемой популяции матерей ($n=566$) только возраст старше 35 лет был достоверно взаимосвязан с 20-кратным увеличением вероятности рождения маловесного новорожденного (ОШ=21,01; ДИ95% 2,9-152,9), что, скорее всего, связано с возрастанием шанса развития различных осложнений течения беременности (гестационный сахарный диабет, преэклампсия, гипертоническая болезнь и т.д.) в данной выборке женщин. С другой стороны, относительно возраста матери младше 17-19 лет в исследуемой популяции не было установлено статистической ассоциации с рождением ребенка с массой тела менее 2500 г.

Анализ биологических характеристик женщины, которые могут быть ассоциированы с рождением маловесных детей, включает в себя, в том числе, и антропометрические показатели (масса тела и рост). В данном контексте результаты когортных исследований новорожденных в различных странах характеризуются переменными заключениями, с определением факторов-предикторов рождения маловесного ребенка в виде избыточной (ИМТ>25) или

недостаточной массы тела (ИМТ<18,5), а также роста женщины менее 145 см или 155 см [68, 70, 116, 118, 123, 131].

Результат проведенного нами анализа весо-ростовых показателей матерей пациентов, включенных в исследование, показал, что в изучаемой популяции масса тела матери менее 75 кг при постановке на учет в женскую консультацию в первом триместре (ОШ=3,32; ДИ95% 2,8-7,4), а также рост ниже 160 см (ОШ=6,64; ДИ95% 2,4-18,5) были ассоциированы с рождением маловесного новорожденного. Такие данные, по-видимому, можно объяснить конституциональными особенностями изучаемой выборки женщин в Российской Федерации в сравнении с другими странами.

Помимо физических характеристик матери, ассоциирован с массой тела ребенка при рождении и социальный анамнез женщины, включающий в себя образование, трудовую деятельность и супружеский статус. Большинство зарубежных когортных исследований новорожденных сопоставимы с данными, полученными в проведенном исследовании, свидетельствующими о том, что низкий уровень материнского образования, отсутствие трудовой деятельности во время беременности и незамужний статус достоверно взаимосвязаны с рождением маловесных детей [32, 44, 71, 78, 79, 78, 94]. Данное обстоятельство, вероятнее всего, связано с тем, что наиболее образованные замужние женщины, имеющие регулярную трудовую деятельность, характеризуются наибольшим комплайнсом в отношении социальных и медицинских услуг, большими интервалами между рождением детей, а также меньшим количеством материальных барьеров, что, в свою очередь, влияет на исход беременности. При этом результаты, полученные в рамках данной диссертационной работы, полностью согласованы с заключениями зарубежных авторов.

Различная соматическая патология матери может также оказывать влияние на продолжительность беременности и массу тела ребенка при рождении, что было продемонстрировано в большом количестве работ [59, 67, 84, 130]. Результаты, полученные в рамках настоящей диссертационной работы, в

основном большинстве коррелируют с выводами зарубежных исследователей. Так, наибольшая взаимосвязь с рождением ребенка с массой тела менее 2500 г в исследуемой популяции установлена в отношении таких патологических состояний женщины, как анемия во время беременности (ОШ=23,44; ДИ95% 7,3-75,3), преэклампсия (ОШ=3,53; ДИ95% 1,6-7,9) и угроза преждевременных родов (ОШ=3,76; ДИ95% 2,3-6,2). Эндокринная (гипофункция щитовидной железы, сахарный диабет и т.д.) и психическая патология, а также заболевания дыхательной системы у матерей пациентов, включенных в исследование, не продемонстрировали достоверной ассоциации с рождением маловесного новорожденного, что может быть связано с недостаточной частотой изучаемых заболеваний в исследуемой выборке.

Учитывая факт большого распространения различной соматической патологии у женщины, некоторое количество исследований в настоящее время направлено на изучение влияния различных групп лекарственных препаратов на неонатальные исходы. Анализ всех фармакотерапевтических средств, применяемых матерями в исследуемой популяции за 6 месяцев до зачатия и во время беременности, продемонстрировал наличие протективного эффекта в случае приема мультивитаминных комплексов (ОШ=0,34; ДИ95% 0,2-0,6), иммуностимулирующих (ОШ=0,42; ДИ95% 0,2-0,9) и гипотензивных препаратов (ОШ=0,29; ДИ95% 0,2-0,6) в отношении рождения маловесных пациентов, что в основном большинстве коррелирует с выводами зарубежных исследователей [39, 55, 95, 127].

Безусловное влияние на течение и продолжительность беременности оказывает курение табачных изделий женщин фертильного возраста и беременных в том числе. При этом негативное влияние на плод и дальнейшее развитие ребенка оказывает как активное, так и пассивное курение, что было доказано большим количеством исследований [33, 57, 91, 92]. Проведенный анализ результатов, полученных в рамках настоящего исследования, продемонстрировал ассоциацию как активного курения матери во время

беременности (ОШ=3,30; ДИ95% 1,0-10,8), так и пассивного (ОШ=6,40; ДИ95% 3,5-11,7) с рождением маловесного, что в полной мере коррелирует с данными зарубежных авторов. Пассивное курение в контексте настоящей работы оценивалось в параметре курения отца во время течения беременности женщины.

Согласно выводам различных исследователей достаточно противоречивым фактором риска рождения ребенка с массой тела менее 2500 г является употребление матерью алкогольных напитков во время беременности [15, 111]. Результаты, полученные в рамках данной диссертационной работы, показали отсутствие достоверной взаимосвязи в изучаемой популяции матерей между употреблением алкогольных напитков за 6 месяцев до зачатия и во время беременности и рождением маловесного ребенка (ОШ=1,51; ДИ95% 0,8-2,9).

В результате проведенного исследования также впервые установлено, что комбинация указанных факторов: возраст старше 35 лет + рост ниже 165 см + анемия во время беременности (ОШ=12,18; ДИ95% 1,6-93,9); масса тела матери при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг + рост ниже 165 см + наличие хронических заболеваний (ОШ=14,40; ДИ95% 2,9-70,5); масса тела матери при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг + курение во время беременности + угроза преждевременных родов (ОШ=17,64; ДИ95% 2,3-134,1); незамужний статус + отсутствие высшего образования + анемия во время беременности (ОШ=32,13; ДИ95% 4,3-236,8) - увеличивает шанс рождения новорожденного с массой тела менее 2500 г более чем в 10 раз.

Суммируя результаты, полученные в рамках проведённой диссертационной работы, можно заключить, что отдельные факторы (или комбинация) биологического и социального анамнеза родителей, достоверно ассоциированы с рождением маловесного ребенка, а значит, могут быть применены для разработки индивидуальных программ предупреждения преждевременных родов.

6.2 Особенности физического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Безусловный интерес для всех исследователей представляет анализ закономерностей физического развития маловесных детей в различные возрастные периоды, чему посвящено достаточное количество работ. Большинство авторов отмечают, что когорта детей, имеющих массу тела при рождении менее 2500 г, в раннем возрасте характеризуется меньшими массоростовыми показателями в сравнении с доношенными сверстниками [44, 45, 47, 134]. Тем не менее, на сегодняшний день перед исследователями остается нерешенным вопрос относительно особенностей темпов роста в различных группах маловесных детей, а также о точных сроках «догоняющего роста» в данной когорте пациентов [44, 45, 99].

Проведенный нами анализ физического развития пациентов, включенных в исследование, показал, что, несмотря на достоверное увеличение всех антропометрических показателей (масса тела, рост/длина тела, окружность грудной клетки и головы) в течение первого года жизни, группа детей, имевших массу тела при рождении менее 2500 г, в фактическом и скорректированном 12-месячном возрасте не достигала весо-ростовых характеристик своих доношенных сверстников. Установлено, что в структуре маловесных пациентов наибольшая вероятность развития низкого (ОШ=7,41; ДИ95% 3,7-14,8) и дисгармоничного (ОШ=9,35; ДИ95% 1,1-80,4) физического развития в течение первого года жизни зафиксирована в группе экстремально низкой массы тела при рождении в сравнении с НМТ и ОНМТ, что в основном большинстве совпадает с результатами зарубежной периодики [19, 44].

В рамках диссертационной работы, выявлены дополнительные факторы-предикторы, ассоциированные с нарушением физического развития в группе маловесных детей в течение первого года жизни: масса тела матери при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг (ОШ=30,63; ДИ95% 4,7-200,9), рост матери ниже 165 см (ОШ=5,50; ДИ95% 1,1-28,2),

гипертиреотропинемия у ребенка в неонатальном периоде (ОШ=12,14; ДИ95% 1,7-83,8).

Таким образом, можно сделать вывод, что отсутствие на сегодняшний день единых принципов реабилитации нутритивного статуса маловесных пациентов в раннем возрасте оказывает влияние на увеличение частоты развития нарушений физического развития в данной когорте пациентов, преимущественно в группе экстремально низкой массы тела при рождении.

6.3 Особенности нервно-психического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Масса тела менее 2500 г и срок гестации менее 37 недель при рождении являются факторами риска развития психомоторной задержки в различные возрастные периоды жизни [26, 81, 85, 97, 137]. Учитывая факт ежегодного роста выживаемости наиболее глубоконедоношенных детей, анализу закономерностей нервно-психического развития данной когорты пациентов уделяется очень большое внимание во всем мире. Согласно данным современных систематических обзоров проспективных исследований недоношенных, более 90% не имеют в раннем возрасте нарушений психомоторного развития, при этом доля детей, имеющих умеренную и тяжелую психомоторную задержку, составляет порядка 3% [108]. Большинство авторов корреспондируют результаты о том, что маловесные дети имеют наибольшие проблемы в когнитивной и моторной функции ЦНС [137].

В рамках данной диссертационной работы было показано, что в изучаемой выборке дети без тяжелой органической патологии со стороны ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния III-IV степени) более чем в 70% случаев не имели отставания психомоторного развития в течение первого года жизни.

Однако, несмотря на это, частота развития задержки двигательных и психических функций различной степени интенсивности в исследуемой выборке маловесных пациентов и в фактическом (6,49%), и в скорректированном

12-месячном возрасте (7,68%) в значительной степени превышала данные мировой статистики. Установлено, что в структуре детей, имевших при рождении массу тела менее 2500 г, наибольшая вероятность отставания двигательного (ОШ=5,26; ДИ95% 2,0-13,8) и психического развития (ОШ=12,13; ДИ95% 3,6-40,6) в течение первого года жизни зафиксирована в группе ЭНМТ в сравнении с ОНМТ и НМТ.

При этом стоит отметить, что проведенный нами анализ показал отсутствие достоверной ассоциации наличия в неонатальном периоде внутрижелудочковых кровоизлияний I-II степени с отставанием моторного (ОШ=1,80; ДИ95% 0,3-12,3) и/или психического развития (ОШ=0,81; ДИ95% 0,1-6,3), что в полной мере соотносится с результатами современных когортных исследований [51, 87].

Выраженное нарушение двигательной функции ЦНС сопровождается одним из наиболее часто встречающихся неблагоприятных исходов недоношенности – детский церебральный паралич, который был зарегистрирован в изучаемой популяции только у детей с очень низкой (n=2; 3,13%) и экстремально низкой массой тела при рождении (n=3; 5,88%). При этом общая распространенность ДЦП среди пациентов, включенных в исследование, составила 2,14%, что в значительной степени ниже показателей мировой статистики [98, 112]. Однако, учитывая тот факт, что проспективное наблюдение в рамках данной диссертационной работы проводилось только в течение первого года жизни, диагностированы были случаи спастических форм детского церебрального паралича (диплегия, тетрапарез). В этой связи, вероятнее всего, дальнейшее динамическое наблюдение исследуемой выборки продемонстрирует увеличение частоты ДЦП за счет других клинических форм (дискинетические, атаксические).

Анализируя эти данные, можно предположить, что, несмотря на факт широкого внедрения на территории Российской Федерации современных перинатальных технологий и, как следствие, совершенствование методов

выхаживания глубоко недоношенных пациентов, недостаточная разработка индивидуально обоснованных принципов диспансеризации и реабилитации маловесных пациентов в раннем возрасте оказывает влияние на увеличение частоты развития отставания психомоторной функции ЦНС.

6.4 Структура сопутствующей патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Данные мировой и отечественной литературы свидетельствуют о наличии прямой ассоциации между рождением недоношенных детей и развитием тяжелых патологических состояний как в неонатальном периоде, так и в раннем возрасте [56, 110]. Среди них ведущую роль имеет поражение зрительного анализатора, проявляющееся в виде формирования ретинопатии недоношенных, которая в изучаемой популяции маловесных пациентов встречалась в 19,58% случаев (в наибольшей доле у детей с экстремально низкой массой тела при рождении), что не противоречит средним показателям мировой статистики [110]. При этом в проспективном наблюдении были зарегистрированы такие последствия ретинопатии недоношенных как развитие миопии (7,53%), гиперметропии средней (4,30%) и высокой степени (2,15%), а также тотальной отслойки сетчатки с формированием слепоты, последняя из которых встречалась только в выборке пациентов, имевших массу тела при рождении менее 1000 г (2,92%), что в основном большинстве согласуется с данными различных исследователей [110].

Нарушение функционирования органов чувств, ассоциированное с состоянием недоношенности, проявляется, в том числе, и поражением слухового аппарата с развитием тугоухости различного генеза и степени выраженности, которая была зарегистрирована в изучаемой популяции только в группе детей с экстремально низкой массой тела при рождении в 13,73% случаев, что полностью совпадает с результатами зарубежной статистики [56].

Заболеванием дыхательной системы, которое в наибольшей частоте встречается среди новорожденных с массой тела менее 2500 г и сроком гестации менее 37 недель, является бронхолегочная дисплазия [17, 136]. Результаты, полученные в рамках данного исследования, демонстрируют схожую распространенность БЛД (15,95%) в изучаемой популяции маловесных пациентов с данными крупных когортных исследований [17]. При этом достоверно наибольшая частота формирования (43,44%) и обострений БЛД (52,94%) в течение первого года жизни зафиксированы в группе экстремально низкой массы тела при рождении.

Для кроветворной системы детей, рожденных ранее 37 недель срока гестации и с массой тела менее 2500 г, в течение первых лет жизни характерна большая частота неблагоприятных исходов, одним из которых является анемия различного генеза, что было показано некоторым количеством исследователей [38]. В ходе проведенного нами исследования были получены результаты, демонстрирующие в целом частоту развития анемии в изучаемой выборке маловесных детей 28,49%, что несколько превышает показатели статистики зарубежных авторов [38]. При этом в структуре пациентов, включенных в исследование и имевших массу тела при рождении менее 2500 г, достоверно чаще анемия в течение первого года жизни была зарегистрирована у детей в группах НМТ (32,39%) и ОНМТ (32,82%), в то время как в выборке экстремально низкой массы тела доля пациентов с анемией была ниже (17,64%). Вероятнее всего данное обстоятельство можно объяснить большей компенсаторной возможностью костного мозга у пациентов, имевших массу тела при рождении менее 1000 г, в постнатальном периоде.

Помимо прочего, в рамках проведенной диссертационной работы, была установлена высокая частота развития эндокринной патологии в выборке маловесных пациентов, представленная в основном гипертиреотропинемия (46,22%), с наибольшей распространенностью у детей, имевших при рождении массу тела менее 1000 г (93,44%), что не противоречит данным мировой

литературы [40]. Очень дискуссионным вопросом на сегодняшний день является взаимосвязь гипертиреотропинемии с задержкой психомоторного развития в популяции маловесных пациентов, что коррелирует с некоторым количеством исследователей [135]. С другой стороны, существуют исследования, в которых авторами не подтверждена ассоциация между наличием гипертиреотропинемии в неонатальном периоде и отставанием психомоторных функций ЦНС в раннем возрасте [86]. Проведенный нами анализ в изучаемой когорте маловесных пациентов не показал статистической взаимосвязи между изучаемым заболеванием и задержкой нервно-психического развития в течение первого года жизни (ОШ=15,00; ДИ95% 0,9-22,9).

Полученные данные позволяют заключить, что, несмотря на факт широкого внедрения на территории Российской Федерации современных перинатальных технологий и, как следствие, совершенствование методов выхаживания глубоко недоношенных пациентов, недостаточная разработка индивидуально обоснованных принципов диспансеризации и реабилитации маловесных пациентов в раннем возрасте оказывает влияние на увеличение частоты развития задержки физического и психомоторного развития, а также на высокую распространенность патологических состояний, ассоциированных с недоношенностью.

Выявление факторов риска биологического и социального анамнеза матери и отца могут способствовать формированию групп риска по рождению маловесных новорожденных и, соответственно, применяться для разработки индивидуальных программ предупреждения преждевременных родов. В случае рождения ребенка с массой тела менее 2500 г, разработка и внедрение принципов фокусной диспансеризации и реабилитации таких пациентов может дать возможность для предотвращения развития тяжелых инвалидизирующих состояний в последующие периоды развития.

Заключение

Выявленные факторы-предикторы биологического и социального анамнеза матери и отца позволят формировать группы риска по рождению маловесных новорожденных и, соответственно, применяться для разработки индивидуальных программ предупреждения преждевременных родов. В случае рождения ребенка с массой тела менее 2500 г, идентифицированные особенности физического и нервно-психического развития, а также структура их заболеваемости могут быть применены для разработки принципов фокусной диспансеризации и реабилитации таких пациентов.

Выводы

1. Биологические (возраст, масса тела, рост), социальные (отсутствие высшего образования и трудовой деятельности, незамужний статус) факторы, а также отдельные сопутствующие патологические состояния и курение матери и отца во время беременности ассоциированы с высокой вероятностью рождения ребенка с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.
2. Дети, имевшие массу тела при рождении менее 2500 г, характеризуются увеличением частоты патологии со стороны легочной, кроветворной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем и органов чувств, а также наибольшим числом случаев острых респираторных заболеваний и обструктивных бронхитов в течение первого года жизни в сравнении с детьми, имевшими нормальную массу тела на момент рождения.
3. Дети, которые были рождены с экстремально низкой массой тела при рождении, в возрасте 12 месяцев жизни имели 10-кратное увеличение вероятности дилатации ликворной системы (ОШ=9,59; ДИ95% 4,5-20,4) и 7-кратный шанс сохраняющегося открытого функционирующего овального окна (ОШ=6,69; ДИ95% 2,1–21,6).
4. Дети, имевшие массу тела при рождении менее 1000 г, в фактическом и скорректированном возрасте 12 месяцев жизни характеризуются наибольшей вероятностью низкого, дисгармоничного физического развития и нутритивной недостаточности.
5. В исследуемой когорте маловесных пациентов в скорректированном возрасте 12 месяцев жизни наибольший шанс отставания двигательной и нервно-психической функций ЦНС зафиксирован в группе ЭНМТ в сравнении с ОНМТ и НМТ при рождении.
6. Дополнительными критериями прогноза нарушения физического и нервно-психического развития в группе детей, рожденных с низкой, очень низкой и

экстремально низкой массой тела, в течение первого года жизни являются, масса тела матери при постановке на учет в женскую консультацию менее 75 кг, рост матери ниже 165 см, гипертиреотропинемия у ребенка, тяжелая органическая патологии ЦНС в раннем неонатальном периоде.

Список сокращений и условных обозначений

БА	бронхиальная астма
БЛД	бронхолегочная дисплазия
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВОАЭ	вызванная отоакустическая эмиссия
ГЗ ОАП	гемодинамически значимый открытый артериальный проток
ДМПП	дефект межпредсердной перегородки
ДЦП	детский церебральный паралич
ЗВУР	задержка внутриутробного развития плода
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИМТ	индекс массы тела
ИРК	индивидуальная регистрационная карта
НМТ	низкая масса тела
НЭК	некротический энтероколит
ОАЭ	отоакустическая эмиссия
ОНМТ	очень низкая масса тела
ПКВ	постконцептуальный возраст
ПП ЦНС	перинатальное поражение центральной нервной системы
РН	ретинопатия недоношенных
РСВ-инфекция	респираторно-синцитиальная вирусная инфекция
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиография
ЭНМТ	экстремально низкая масса тела
BRISA	Brazilian Ribeirão Preto and São Luís birth cohort study (бразильское проспективное когортное исследование)

	новорожденных)
CPAP	Constant Positive Airway Pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
EPIPAGE	Etude epidemiologique sur les petits ages gestationnels (французское проспективное когортное исследование новорожденных)
FiO ₂	концентрация кислорода во вдыхаемой смеси
INSURE	intubation-surfactant-extubation (интубация-сурфактант-экстубация)
IQ	intelligence quotient (уровень интеллекта)
Peep	давление в конце выдоха
Pip	давление на вдохе
Rate	частота дыхательных движений

Список литературы

1. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении : методическое письмо / Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова ; под ред. Е.Н. Байбаринной, Д.Н. Дегтярева, В.И. Широковой. – М., 2012. – 71 с.
2. Н
 онатология : национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
3. О
 сновные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2013 году : сборник статистических и аналитических материалов / под ред. О.В. Стрельченко. – Новосибирск, 2014. – 298 с.
4. Пальчик, А.Б. Введение в неврологию развития. – СПб. : КОСТА, 2007. – 367 с.
5. Патрушева, Ю.С. Лабораторная диагностика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей / Ю.С. Патрушева, Т.В. Куличенко // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 24–27.
6. Статистические материалы по заболеваемости детского населения России / Министерство здравоохранения Российской Федерации ; Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения. – Москва, 2012. – 35 с.
7. Advanced maternal age, short interpregnancy interval, and perinatal outcome / F.J. de Weger, C.W. Hukkelhoven, J. Serroyen et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204, N 5. – P. 421-429.
8. Adverse Impact of Maternal Cigarette Smoking on Preterm Infants: A Population-Based Cohort Study / T. Isayama, P.S. Shah, X.Y. Ye et al. // Am. J. Perinatol. – 2015. – Vol. 32, N 12. – P. 1105-1111.

9. Adverse Maternal and Neonatal Outcomes in Adolescent Pregnancy / T. Kawakita, K. Wilson, K.L. Grantz et al. // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2016. – Vol. 29. – P. 130-136.
10. Alexander, G.R. Prematurity at birth: trends, racial disparities, and epidemiology / G.R. Alexander, M. Slay // *Ment. Retard Dev. Disabil. Res. Rev.* – 2002. – Vol. 8, N 4. – P. 215-220.
11. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / B.A. Haider, I. Olofin, M. Wang et al. ; Nutrition Impact Model Study Group (anaemia) // *BMJ.* – 2013. – Vol. 346. – P. 3443.
12. Ancel, P.Y. Epidemiology of preterm births / P.Y. Ancel // *Rev. Prat.* – 2012. – Vol. 62, N 3. – P. 362-365.
13. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity / J. Thinkhamrop, G.J. Hofmeyr, O. Adetoro et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 6. – P. CD002250.
14. Association between marijuana use and adverse obstetrical and neonatal outcomes / C.R. Warshak, J. Regan, B. Moore et al. // *J. Perinatol.* – 2015. – Vol. 35, N 12. – P. 991-995.
15. Association between maternal alcohol consumption in early pregnancy and pregnancy outcomes / F.P. McCarthy, L.M. O’Keeffe, A.S. Khashan et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 122, N 4. – P. 830-837.
16. Attention problems and language development in preterm low-birth-weight children: cross-lagged relations from 18 to 36 months / L.A. Ribeiro, H.D. Zachrisson, S. Schjolberg et al. // *BMC Pediatr.* -2011. – Vol. 11. – P. 59.
17. Bancalary, E. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition / E. Bancalary, N. Claure, I.R.S. Sosenko // *Seminars in Neonatol.* – 2003. – Vol. 8. – P. 63-71.
18. Born too soon: preterm birth matters / C.P. Howson, M.V. Kinney, L. McDougall, J.E. Lawn // *Reprod. Health.* – 2013. – Vol. 10, suppl. 1. – S1.

19. Catch-up growth, muscle and fat accretion, and body proportionality of infants one year after newborn intensive care / M.K. Georgieff, M.M. Mills, C.E. Zempel, P.N. Chang // *J. Pediatr.* – 1989. – Vol. 114, N 2. – P. 288-292.
20. Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study / P. Ueda, S. Cnattingius, O. Stephansson et al. // *Eur. J. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 29, N 4. – P. 253-260.
21. Cheong, J.L. Increasing rates of prematurity and epidemiology of late preterm birth / J.L. Cheong, L.W. Doyle // *Paediatr. Child Health.* – 2012. – Vol. 48, N 9. – P. 784-788.
22. Comparison of morbidity and mortality of very low birth weight infants in a Central Hospital in Johannesburg between 2006/2007 and 2013 / D.E. Ballot, T. Chirwa, T. Ramdin et al. // *BMC Pediatr.* – 2015. – Vol. 15. – P. 20.
23. Determinants of developmental coordination disorder in 7-year-old children: a study of children in the Danish National Birth Cohort / R. Faebo Larsen, L. Hvas Mortensen, T. Martinussen et al. // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2013. – Vol. 55, N 11. – P. 1016-1022.
24. Developmental coordination disorder in school-aged children born very preterm and/or at very low birth weight: a systematic review / J. Edwards, M. Berube, K. Erlandson et al. // *J. Dev. Behav. Pediatr.* – 2011. – Vol. 32, N 9. – P. 678-687.
25. Dysphonia in very preterm children: a review of the evidence / V. Reynolds, S. Meldrum, K. Simmer et al. // *Neonatology.* – 2014. – Vol. 106, N 1. – P. 69-73.
26. Early gross motor development of preterm infants according to the Alberta Infant Motor Scale / I.C. van Haastert, L.S. de Vries, P.J. Helders, M.J. Jongmans // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 149, N 5. – P. 617-622.
27. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease / P.D. Gluckman, M.A. Hanson, C. Cooper, K.L. Thornburg // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, N 1. – P. 61-73.
28. Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection in Former Very Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary

- Dysplasia / Y.M. Han, H.J. Seo, S.H. Choi et al. // *Korean Med. Sci.* – 2015. – Vol. 30, N 7. – P. 924-931.
29. Effect of preterm birth on growth and cardiovascular disease risk at school age / S. Inomata, T. Yoshida, U. Koura et al. // *Pediatr. Int.* – 2015. – Vol. 57, N 6. – P. 1126-1130.
30. Effects of race/ethnicity and BMI on the association between height and risk for spontaneous preterm birth / B.Z. Shachar, J.A. Mayo, H.C. Lee et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2015. – Vol. 213, N 5. – P. 1-9.
31. Eligibility for palivizumab prophylaxis in a cohort of children with severe bronchiolitis / K. Hasegawa, J.M. Mansbach, P.A. Piedra et al. // *Pediatr. Int.* – 2015. – Vol. 57, N 5. – P. 1031-1034.
32. El-Sayed, A.M. Life course variation in the relation between maternal marital status and preterm birth / A.M. El-Sayed, M. Tracy, S. Galea // *Ann Epidemiol.* – 2012. – Vol. 22, N 3. – P. 168-174.
33. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis / J. Leonardi-Bee, A. Smyth, J. Britton, T. Coleman // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2008. – Vol. 93, N 5. – P. 351-361.
34. Evolution of obesity in a low birth weight cohort / P.H. Casey, R.H. Bradley, L. Whiteside-Mansell et al. // *J. Perinatol.* – 2012. – Vol. 32, N 2. – P. 91-96.
35. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life / K. Wisborg, U. Kesmodel, T.B. Henriksen et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 154, N 4. – P. 322-327.
36. Extremely preterm infants small for gestational age are at risk for motor impairment at 3 years corrected age / T. Kato, T. Mandai, S. Iwatani et al. // *Brain Dev.* – 2016. – Vol. 38. – P. 188-195.
37. Factors associated with small head circumference at birth among infants born before the 28th week / T.F. McElrath, E.N. Allred, K. Kuban et al. ; ELGAN Study Investigators // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, N 2. – P. 138-138.

38. Ferri, C. Prevalence and risk factors for iron-deficiency anemia in very-low-birth-weight preterm infants at 1 year of corrected age / C. Ferri, R.S. Procianoy, R.C. Silveira // *J. Trop. Pediatr.* – 2014. – Vol. 60, N 1. – P. 53-60.
39. Fetal death and preterm birth associated with maternal influenza vaccination: systematic review / D.B. Fell, R.W. Platt, A. Lanes et al. // *BJOG.* – 2015. – Vol. 122, N 1. – P. 17-26.
40. Fisher, D.A. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants / D.A. Fisher // *Semin. Perinatol.* – 2008. – Vol. 32, N 6. – P. 387-397.
41. Functional impairments at school age of children with necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation / E. Roze, B.D. Ta, M.H. van der Ree et al. // *Pediatr Res.* – 2011. – Vol. 70, N 6. – P. 619-625.
42. Functional outcomes at age 7 years of moderate preterm and full term children born small for gestational age / J.C. Tanis, K.N. van Braeckel, J.M. Kerstjens et al. // *J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 166, N 3. – P. 552-558.
43. Gouin, K. Effects of cocaine use during pregnancy on low birth weight and preterm birth: systematic review and meta-analyses / K. Gouin, K. Murphy, P.S. Shah ; Knowledge Synthesis group on Determinants of Low Birth Weight and Preterm Births // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, N 4. – P. 340-312.
44. Growth and predictors of growth restraint in moderately preterm children aged 0 to 4 years / I.F. Bocca-Tjeertes, J.M. Kerstjens, S.A. Reijneveld et al. // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 128, N 5. – P. 1187-1194.
45. Growth patterns of low birth weight preterm infants: a longitudinal analysis of a large, varied sample / P.H. Casey, H.C. Kraemer, J. Bernbaum et al. // *J. Pediatr.* – 1990. – Vol. 117. – P. 298-307.
46. Haider, B.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy / B.A. Haider, Z.A. Bhutta // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 11. – CD004905.

47. Height at 2 and 5 years of age in children born very preterm: the EPIPAGE study / V. Pierrat, L. Marchand-Martin, I. Guemas et al. ; Epipage Study Group // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2011. – Vol. 96, N 5. – P. 348-354.
48. Heparin for the prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants / M. Bruschetti, O. Romantsik, S. Zappettini et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 5. – CD011718.
49. Hsiao, R. Outcome of extremely low birth weight infants with leukemoid reaction / R. Hsiao, S.A. Omar // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116, N 1. – P. 43-51.
50. Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes / H. Orbach, I. Matok, R. Gorodischer et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 208, N 4. – P. 301-306.
51. Impact of intraventricular hemorrhage on cognitive and behavioral outcomes at 18 years of age in low birth weight preterm infants / P. Ann Wy, M. Rettiganti, J. Li et al. // *J. Perinatol.* – 2015. – Vol. 35, N 7. – P. 511-515.
52. Impact of maternal education on cognitive and language scores at 18 to 24 months among extremely preterm neonates / G. Ko, P. Shah, S.K. Lee, E. Asztalos // *Am. J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 30, N 9. – P. 723-730.
53. Impact of prenatal alcohol consumption on placenta-associated syndromes / H.M. Salihu, J.L. Kornosky, O. Lynch et al. // *Alcohol.* – 2011. – Vol. 45, N 1. – P. 73-79.
54. Impact of risk factors other than prematurity on periventricular leukomalacia. A population-based matched case control study / M. Herzog, L.K. Cerar, T.P. Sršen et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 187. – P. 57-59.
55. Impact of maternal characteristics on the effect of maternal influenza vaccination on fetal outcomes / D.A. Adedinsewo, L. Noory, R.A. Bednarczyk et al. // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31, N 49. – P. 5827-5833.
56. Incidence and pattern of hearing impairment in children with ≤ 800 g birth weight in British Columbia, Canada / A.R. Synnes, S. Anson, J. Baum, L. Usher // *Acta Paediatr.* – 2012. – Vol. 101, N 2. – P. 48-54.

57. Ion, R.C. Environmental Tobacco Smoke Exposure in Pregnancy is Associated With Earlier Delivery and Reduced Birth Weight / R.C. Ion, A.K. Wills, A.L. Bernal // *Reprod. Sci.* – 2015. – Vol. 22, N 12. – P. 1603-1611.
58. Jones, K.M. Social competence of preschool children born very preterm / K.M. Jones, P.R. Champion, L.J. Woodward // *Early Hum. Dev.* – 2013. – Vol. 89, N 10. – P. 795-802.
59. Knight, K.M. Pregnancy outcomes in type 2 diabetic patients as compared with type 1 diabetic patients and nondiabetic controls / K.M. Knight, L.L. Thornburg, E.K. Pressman // *J. Reprod. Med.* – 2012. – Vol. 57, N 9-10. – P. 397-404.
60. Laryngeal pathology at school age following very preterm birth / V. Reynolds, S. Meldrum, K. Simmer et al. // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2015. – Vol. 79, N 3. – P. 398-404.
61. Liu, X. Effect of maternal age on pregnancy: a retrospective cohort study / X. Liu, W. Zhang // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2014. – Vol. 127, N 12. – P. 2241-2246.
62. Lopez, P.O. Trends in gestational age and birth weight in Chile, 1991-2008. A descriptive epidemiological study / P.O. Lopez, G. Bréart // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2012. – Vol. 12. – P. 121.
63. Månsson, J. Extremely preterm birth affects boys more and socio-economic and neonatal variables pose sex-specific risks / J. Månsson, V. Fellman, K. Stjernqvist ; EXPRESS Study Group (authors) // *Acta Paediatr.* – 2015. – Vol. 104, N 5. – P. 514-521.
64. Maternal age and adverse perinatal outcomes in a birth cohort (BRISA) from a Northeastern Brazilian city / E.D. Figuerêdo, F. Lamy Filho, Z.C. Lamy, A.A. da Silva // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 36, N 12. – P. 562-568.
65. Maternal age as risk factor of prematurity in Spain; Mediterranean area / E. Cortes Castell, M.M. Rizo-Baeza, M.J. Aguilar Cordero et al. // *Nutr. Hosp.* – 2013. – Vol. 28, N 5. – P. 1536-1540.

66. Maternal and newborn outcomes among women with schizophrenia: a retrospective population-based cohort study / S.N. Vigod, P.A. Kurdyak, C.L. Dennis et al. // *BJOG*. – 2014. – Vol. 121, N 5. – P. 566-574.
67. Maternal Asthma, Preterm Birth, and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia / S. Gage, P. Kan, H.C. Lee et al. // *J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 167, N 4. – P. 875-880.
68. Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis / M.M. Rahman, S.K. Abe, M. Kanda et al. // *Obes. Rev.* - 2015. – Vol. 16, N 9. – P. 758-770.
69. Maternal obesity and development of the preterm newborn at 2 years / J.W. van der Burg, E.N. Allred, K. Kuban et al. // *Acta Paediatr.* – 2015. – Vol. 104, N 9. – P. 900-903.
70. Maternal obesity and risk of preterm delivery / S. Cnattingius, E. Villamor, S. Johansson et al. // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309, N 22. – P. 2362-2370.
71. Maternal occupation during pregnancy, birth weight, and length of gestation: combined analysis of 13 European birth cohorts / M. Casas, S. Cordier, D. Martínez et al. // *Scand. J. Work Environ. Health*. – 2015. – Vol. 41, N 4. – P. 384-396.
72. Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: a cohort study / A. Khalil, J. Rezende, R. Akolekar et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* -2013. – Vol. 41, N 3. – P. 278-285.
73. Maternal Smokeless Tobacco Use in Pregnancy and Adverse Health Outcomes in Newborns: A Systematic Review / A.S. Inamdar, R.E. Croucher, M.K. Chokhandre et al. // *Nicotine Tob. Res.* – 2015. – Vol. 17, N 9. – P. 1058-1066.
74. Maternal smoking during pregnancy, prematurity and recurrent wheezing in early childhood / R.G. Robison, R. Kumar, L.M. Arguelles et al. // *Pediatr. Pulmonol.* – 2012. – Vol. 47, N 7. – P. 666-673.
75. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis / S.Q. Wei, H.P. Qi, Z.C. Luo, W.D. Fraser // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2013. – Vol. 26, N 9. – P. 889-899.

76. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term / E.J. Vrijlandt, J.M. Kerstjens, E.J. Duiverman et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187, N 11. – P. 1234-1240.
77. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories / S.C. Fitzgibbons, Y. Ching, D. Yu et al. // *J. Pediatr. Surg.* – 2009. – Vol. 44. – P. 1072-1076.
78. Mortensen, L.H. Socioeconomic inequality in birth weight and gestational age in Denmark 1996-2007: using a family-based approach to explore alternative explanations / L.H. Mortensen // *Soc. Sci. Med.* – 2013. – Vol. 76, N 1. – P. 1-7.
79. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts / M. Ruiz, P. Goldblatt, J. Morrison et al. // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2015. – Vol. 69, N 9. – P. 826-833.
80. Mothers with alcoholic liver disease and the risk for preterm and small-for-gestational-age birth / K. Stokkeland, F. Ebrahim, R. Hulcrantz et al. // *Alcohol Alcohol.* – 2013. – Vol. 48, N 2. – P. 166-171.
81. Motor development from 4 to 8 months corrected age in infants born at or less than 29 weeks' gestation / T.W. Pin, T. Darrer, B. Eldridge, M.P. Galea // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2009. – Vol. 51, N 9. – P. 739-745.
82. Motor skills at 23 years of age in young adults born preterm with very low birth weight / I.M. Husby, J. Skranes, A. Olsen et al. // *Early Hum. Dev.* – 2013. – Vol. 89, N 9. – P. 747-754.
83. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States / R.C. Holman, B.J. Stoll, A.T. Curns et al. // *Pediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 498-506.
84. Neonatal health of infants born to mothers with asthma / P. Mendola, T.I. Männistö, K. Leishear et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133, N 1. – P. 85-90.
85. Neonatal mortality and morbidity among infants between 24 to 31 complete weeks: a multicenter survey in China from 2013 to 2014 / K. XiangYong, X. FengDan, W. Rong et al. // *BMC Pediatr.* – 2016. – Vol. 16. – P. 174.

86. Neurodevelopmental evaluation of very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia at corrected age of 18-24 months / D. Dilli, Z. Eras, N. Andiran et al. // *Indian Pediatr.* – 2012. – Vol. 49, N 9. – P. 711-715.
87. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage / A.H. Payne, S.R. Hintz, A.M. Hibbs et al. ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network // *JAMA Pediatr.* – 2013. – Vol. 167, N 5. – P. 451-459.
88. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction / I. Guellec, A. Lapillonne, S. Renolleau et al. ; EPIPAGE Study Group // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 127, N 4. – P. 883-891.
89. Nørgaard, M. Birth and Neonatal Outcomes Following Opioid Use in Pregnancy: A Danish Population-Based Study / M. Nørgaard, M.S. Nielsson, U. Heide-Jørgensen // *Subst. Abuse.* – 2015. – Vol. 9, suppl. 2. – P. 5-11.
90. Obesity in prematurely born children and adolescents: follow up in pediatric clinic / T.L. Vasylyeva, A. Barche, S.P. Chennasamudram et al. // *Nutr. J.* – 2013. – Vol. 12, N 1. – P. 150.
91. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: a birth cohort study / T.J. Ko, L.Y. Tsai, L.C. Chu et al. // *Pediatr. Neonatol.* – 2014. – Vol. 55, N 1. – P. 20-27.
92. Passive smoking and preterm birth in urban China / J. Qiu, X. He, H. Cui et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 180, N 1. – P. 94-102.
93. Paternal race/ethnicity and very low birth weight / K.G. Fulda, A.K. Kurian, E. Balyakina, M.M. Moerbe // *BMC Pregnancy Childbirth.* - 2014. – Vol. 14. – P. 385.
94. Peacock, J.L. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine / J.L. Peacock, J.M. Bland, H.R. Anderson // *BMJ.* – 1995. – Vol. 311, N 7004. – P. 531-535.

95. Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort / J.M. Catov, L.M. Bodnar, J. Olsen et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 94, N 3. – P. 906-912.
96. Personality of young adults born prematurely: the Helsinki study of very low birth weight adults / A.K. Pesonen, K. Räikkönen, K. Heinonen et al. // *J. Child Psychol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 49, N 6. – P. 609-617.
97. Pin, T.W. Motor trajectories from 4 to 18 months corrected age in infants born at less than 30 weeks of gestation / T.W Pin, B. Eldridge, M.P Galea // *Early Hum. Dev.* – 2010. – Vol. 86, N 9. – P. 573–580.
98. 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. // *Ann Epidemiol.* – 2016. – Vol. 26, N 4. – P. 267-274.
99. Postnatal growth of preterm born children ≤ 750 g at birth / M.J. Claas, L.S. de Vries, C. Koopman et al. // *Early Hum. Dev.* – 2011. Vol. 87, N 7. – P. 495-507.
100. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age / A. Dietl, S. Cupisti, M.W. Beckmann et al. // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2015. – Vol. 75, N 8. – P. 827-832.
101. Pregnancy complications among women born preterm / A. Boivin, Z.C. Luo, F. Audibert et al. // *CMAJ.* – 2012. – Vol. 184, N 16. – P. 1777-1784.
102. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age / Y. Yogeve, N. Melamed, R. Bardin et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2010. – Vol. 203, N 6. – P. 1-7.
103. Pregnancy outcomes among mothers aged 15 years or less / K. Traisrisilp, J. Jaiprom, S. Luewan, T. Tongsong // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2015. – Vol. 41, N 11. – P. 1726-1731.
104. Pregnancy outcomes of mothers aged 17 years or less / A.A. Shuaib, K.A. Frass, A.H. Al-Harazi, N.S. Ghanem // *Saudi Med. J.* – 2011. – Vol. 32, N 2. – P. 166-170.

105. Preterm birth and developmental problems in the preschool age. Part I: minor motor problems / F. Ferrari, C. Gallo, M. Pugliese et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, N 11. – P. 2154-2159.
106. Preterm Birth Is Associated with Higher Uric Acid Levels in Adolescents / L.K. Washburn, P.A. Nixon, G.B. Russell et al. // *J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 167, N 1. – P. 76-80.
107. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children / A.M. Sonnenschein-van der Voort, L.R. Arends, J.C. de Jongste et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133, N 5. – P. 1317-1329.
108. Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010 / H. Blencowe, A.C. Lee, S. Cousens et al. // *Pediatr. Res.* – 2013. – Vol. 74, suppl. 1. – P. 17-34.
109. Preterm infant growth and asthma at age 8 years / M.B. Belfort, R.T. Cohen, L.M. Rhein, M.C. McCormick // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2016. – Vol. 101, N 1. – P. F230-F234.
110. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010 / H. Blencowe, J.E. Lawn, T. Vazquez et al. // *Pediatr Res.* – 2013. – Vol. 74, suppl. 1. – P. 35-49.
111. Prevalence, predictors and perinatal outcomes of peri-conceptual alcohol exposure--retrospective cohort study in an urban obstetric population in Ireland / A. Mullally, B.J. Cleary, J. Barry et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2011. – Vol. 11. – P. 27.
112. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review / E. Himpens, C. van den Broeck, A. Oostra et al. // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2008. – Vol. 50, N 5. – P. 334-340.
113. Rees, C.M. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis / C.M. Rees, A. Pierro, S. Eaton // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2007. – Vol. 92, N 3. – P. 193-198.

114. Relationship between interpregnancy interval and adverse perinatal and neonatal outcomes in Northern Alberta / I. Chen, G.S. Jhangri, M. Lacasse et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2015. – Vol. 37, N 7. – P. 598-605.
115. Respiratory infections in preterm infants and subsequent asthma: a cohort study / S. Montgomery, S. Bahmanyar, O. Brus et al. // *BMJ Open.* – 2013. – Vol. 3, N 10. – e004034.
116. Risk factors for preterm birth and small-for-gestational-age births among Canadian women / M. Heaman, D. Kingston, B. Chalmers et al. // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 27, N 1. – P. 54-61.
117. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth / S. Johansson, A. Iliadou, N. Bergvall et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, N 22. – P. 3430-3436.
118. Saereeporncharenkul, K. Correlation of BMI to pregnancy outcomes in Thai women delivered in Rajavithi Hospital / K. Saereeporncharenkul // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2011. – Vol. 94, suppl. 2. – P. 52-58.
119. School-age outcomes of extremely preterm or extremely low birth weight children / E.A. Hutchinson, C.R. De Luca, L.W. Doyle et al. ; Victorian Infant Collaborative Study Group // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131, N 4. – P. 1053-1061.
120. Selective deficit in spatial location memory in extremely low birth weight children at age six: the PETIT study / I.S. Baron, J. Brandt, M.D. Ahronovich et al. // *Child Neuropsychol.* – 2012. – Vol. 18, N 3. – P. 299-311.
121. Sherlock, R.L. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants / R.L. Sherlock, P.J. Anderson, L.W. Doyle ; Victorian Infant Collaborative Study Group // *Early Hum. Dev.* – 2005. – Vol. 81, N 11. – P. 909–916.
122. Shin, D. Prepregnancy body mass index is an independent risk factor for gestational hypertension, gestational diabetes, preterm labor, and small- and large-for-gestational-age infants / D. Shin, W.O. Song // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28, N 14. – P.1679-1686.

123. Short Maternal Stature Increases Risk of Small-for-Gestational-Age and Preterm Births in Low- and Middle-Income Countries: Individual Participant Data Meta-Analysis and Population Attributable Fraction / N. Kozuki, J. Katz, A.C. Lee et al. // *J. Nutr.* – 2015. – Vol. 145, N 11. – P. 2542-2550.
124. Soll, R.F. Progress in the Care of Extremely Preterm Infant / R.F. Soll // *JAMA.* – 2015. – Vol. 314, N 10. – P. 1007-1008.
125. Specific language and reading skills in school-aged children and adolescents are associated with prematurity after controlling for IQ / E.S. Lee, J.D. Yeatman, B. Luna, H.M. Feldman // *Neuropsychologia.* – 2011. – Vol. 49, N 5. – P. 906-913.
126. Spittle, A.J. Cerebral palsy and developmental coordination disorder in children born preterm / A.J. Spittle, J. Orton // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 19, N 2. – P. 84-89.
127. The association between influenza vaccine in pregnancy and adverse neonatal outcomes / L. Dodds, N. Macdonald, J. Scott et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2012. – Vol. 34, N 8. – P. 714-720.
128. The Association Between Maternal Depression During Pregnancy and Adverse Birth Outcomes: A Retrospective Cohort Study of PRAMS Participants / K.F. Smith, L.R. Huber, L.M. Issel, J. Warren-Findlow // *J. Community Health.* – 2015. – Vol. 40, N 5. – P. 984-992.
129. The impact of fetal gender on preterm birth in a southern Chinese population / T.T. Lao, D.S. Sahota, S.S. Suen, L.W. Law // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2011. – Vol. 24, N 12. – P. 1440-1443.
130. The impact of maternal hypothyroidism during pregnancy on neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / J. Hou, P. Yu, H. Zhu et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 32. – P. 9-13.
131. The relative influence of maternal nutritional status before and during pregnancy on birth outcomes in Vietnam / M.F. Young, P.H. Nguyen, O.Y. Addo et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 194. – P. 223-227.

132. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity / S. Beck, D. Wojdyla, L. Say et al. // *Bull. World Health Organ.* – 2010. – Vol. 88. – P. 31-38.
133. Traisrisilp, K. Pregnancy outcomes of mothers with very advanced maternal age (40 years or more) / K. Traisrisilp, T. Tongsong // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2015. – Vol. 98, N 2. – P.117-122.
134. Trajectories of length, weight, and bone mineral density among preterm infants during the first 12 months of corrected age in China / Z. Zhao, M. Ding, Z. Hu et al. // *BMC Pediatr.* – 2015. – Vol. 15. – P. 91.
135. Transient hypothyroxinemia of prematurity and problem behavior in young adulthood / J.J. Hollanders, S.M. van der Pal, P.H. Verkerk et al. ; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group // *Psychoneuroendocrinology.* – 2016. – Vol. 72. – P. 40-46.
136. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants / A.A. Faranoff, B. Stoll, L.L. Wright et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 196. – P. 141-148.
137. Vieira, M.E. Developmental outcomes and quality of life in children born preterm at preschool- and school-age / M.E. Vieira, M.B. Linhares // *J. Pediatr. (Rio J).* – 2011. – Vol. 87, N 4. – P. 281-291.
138. Walz, P.C. Voice related quality of life in pediatric patients with a history of prematurity / P.C. Walz, M.P. Hubbell, C.A. Elmaraghy // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2014. – Vol. 78, N 7. – P. 1010-1014.
139. Yi, S.W. Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small-for-gestational-age birth in Korean women / S.W. Yi, Y.J. Han, H. Ohrr // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 67, N 4. – P. 337-342.