ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. В.И. РАЗУМОВСКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Якубович Екатерина Сергеевна

Отдаленный катамнез у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении

3.1.21 – Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
доцент
Хмилевская Светлана Анатольевна

Саратов – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……4
ГЛАВА 1. ОТДАЛЕННЫЙ КАТАМНЕЗ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)……12
1.1. Современные представления о факторах риска рождения и выживаемости детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела……12
1.2. Особенности развития и структура патологии детей, родившихся с экстремльно низкой и очень низкой массой тела, в различные периоды детства……15
1.3. Инфекционная патология и иммунологический статус у детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в различные периоды детства……21
1.4. Гормонально-метаболические особенности у детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в различные периоды детства……24
1.5. Качество жизни детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в различные периоды детства……27
1.6. Абилитация и реабилитация детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела……29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……32
2.1. Дизайн исследования и характеристика пациентов……32
2.2. Методы исследования……36
2.3. Методы статистического анализа……44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ……47
3.1. Перинатальные факторы риска рождения детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела……47
3.2. Заболеваемость и выживаемость детей, родившихся с экстремально низкой и

очень низкой массой тела, на этапе родовспомогательных учреждений…….62
ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА……..71
ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА …….86
5.1. Особенности физического, полового, интеллектуального развития, школьной тревожности, соматической патологии…….86
5.1.1. Особенности инфекционной патологии……..95
5.1.2. Качество жизни……..100
5.1.3. Особенности гормонально-метаболического и иммунного статуса…….101
5.2. Реабилитация детей в 9-12 лет жизни, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела …….117
5.2.1. Программа реабилитационно-восстановительных мероприятий……117
5.2.2. Оценка эффективности программы реабилитационно-восстановительных мероприятий……...127
ОБСУЖДЕНИЕ……...130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……...139
ВЫВОДЫ…….143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ……..147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..148
ПРИЛОЖЕНИЕ……...180

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Изучение состояния здоровья глубоко недоношенных детей в разные периоды детства является актуальной и одной из приоритетных задач современной педиатрии и неонатологии. Благодаря современным технологиям (искусственная вентиляция лёгких, сурфактантное замещение, улучшенные методы реанимации), выживаемость детей с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) значительно увеличилась. Однако, чем выше выживаемость, тем важнее долгосрочное наблюдение, поскольку незрелость ребенка при рождении является высоким риском для развития отсроченных осложнений, заболеваний, инвалидизации в различные возрастные периоды. [126; 138; 215].

Значимой проблемой для недоношенных детей является инфекционная патология. В неонатальном периоде она обуславливает высокую долю их смертности [182; 191; 204], а в катамнезе повышенный риск повторных госпитализаций, связанных с различными причинами, среди которых доминировали инфекционные [88; 116]. При этом по данным Pittaluga E, et al. (2024) и Hudon RE, et al. (2022) ведущими являлись респираторные инфекции [126% 145]. Также перенесенные в неонатальном периоде инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) ассоциированы у НД с задержкой физического, нервно-психического развития (НПР) и когнитивными нарушениями [93; 164; 210; 211]. Для таких детей характерно формирование хронической патологии и склонность к рекуррентным инфекциям [56; 92; 104; 200]. При этом сведения о респираторной заболеваемости детей, родившихся с массой тела менее 1500 грамм на сроке гестации менее 32 недель, в школьном возрасте единичны [131; 145].

Нарушения в состоянии здоровья детей, рожденных с ЭНМТ и ОНМТ, отличаются комплексностью. Большинство существующих исследований освещают данную проблему, охватывая периоды младенчества и раннего возраста. В то же время, недостаточно исследований, посвященных оценке

физического развития (ФР) и НПР, соматической и инфекционной заболеваемости, качества жизни (КЖ), гормонально-метаболических и иммунологических параметров, и, соответственно, методам реабилитации таких детей в школьном возрасте. При этом имеющиеся публикации представлены, в основном, зарубежными авторами [145; 212].

Недоношенные дети с ЭНМТ и ОНМТ нуждаются в комплексном и персонифицированном медицинском сопровождении не только в ранние периоды детства, но и в долгосрочном катамнезе [126; 145].

Степень разработанности темы

Проблема преждевременных родов, особенно на сверхранних сроках, не теряет своей актуальности, так как сопряжена с высокими показателями рождения недоношенных детей [111; 135; 138; 144; 215]. Одной из причин является инфекционная патология матери, ассоциированная в 60-75% случаев с внутриамниотической инфекцией [118; 122; 161; 168; 202], в 50% случаев с гистологическим хориоамнионитом [111] и преждевременным разрывом плодных оболочек [114; 123; 133; 141; 216].

Для детей, рожденных с ЭНМТ и ОНМТ характерно наличие иммунной дисфункции, обусловленной недостаточностью врожденного и адаптивного иммунитета, склонностью к хроническому воспалению [113]. Воздействие инфекционных факторов определяет высокую долю их смерти в антенатальном и неонатальном периодах и реализацию рецидивирующей инфекционной патологии в отдаленном катамнезе [124; 128].

В свою очередь, доказано, что наиболее тяжелые инфекционные заболевания неонатального периода, такие как сепсис и НЭК, ассоциированы у недоношенных детей с повышенным риском задержки нервно-психического развития, ДЦП, зрительных и слуховых нарушений в раннем возрасте [172; 214], с задержкой физического развития [124; 156], развитием БЛД и РН [105; 117], высокой частотой повторных госпитализаций по поводу инфекционных заболеваний [124].

Известно, что у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями значимую роль в нарушении клеточного и гуморального иммунитета играют персистирующиегерпесвирусные инфекции (ГВИ) [33]. Однако, их вклад в формирование и отягощение иммунных нарушений у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в отдаленномкатамнезе изучен недостаточно.

В настоящее время абилитация и реабилитация недоношенных детей построены на трехэтапной модели катамнестического наблюдения, междисциплинарном взаимодействии. Однако, они чаще ограничены младенческим и ранним возрастом [25; 24; 28; 33; 45].

Актуальность изучения состояния здоровья детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, обусловлена высокой частотой отсроченных патологий, когнитивных нарушений, снижения качества жизни и социальной дезадаптации [135]. Это обуславливает системный характер нарушений состояния здоровья и обосновывает необходимость их длительного наблюдения и разработки целевых программ реабилитации.

Цель исследования

На основании десятилетнего катамнестического наблюдения за детьми, родившимися с ЭНМТ и ОНМТ, оценить состояние их здоровья и разработать комплекс оздоровительных мероприятий.

Задачи исследования

1. Определить ведущие факторы риска рождения недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, и показатели их заболеваемости и выживаемости на этапе родовспомогательных учреждений.
2. Изучить состояние здоровья и КЖ детей раннего возраста, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ.
3. Изучить состояние здоровья, качество жизни, гормонально-метаболические и иммунологические показатели, особенности течения острых респираторных инфекций у детей в 9-12 лет жизни, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ.

4. Разработать программу реабилитационно-восстановительных мероприятий для детей 9-12 лет с частым и осложненным течением ОРИ, родившихся недоношенными, и оценить ее эффективность.

Научная новизна

Впервые изучен длительный катамнез детей, родившихся недоношенными с ЭНМТ и ОНМТ, до достижения возраста 9-12 лет жизни.

Впервые проведена комплексная оценка их состояния здоровья, включая физическое, половое, интеллектуальное развитие, уровень школьной тревожности, психоэмоциональное состояние и вегетативную регуляцию, качество жизни, соматическую и инфекционную заболеваемость.

Впервые изучены гормонально-метаболические и иммунологические показатели, серопревалентность и уровень активности ГВИ (цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ)) на основании серологических и молекулярных маркеров. Выявлены признаки тиреоидной дисрегуляции, отражающие напряжение тиреоидной системы. Выявлено снижение уровня кортизола и обратная корреляция между уровнем кортизола и частотой эпизодов ОРИ. Установлено повышение уровней инсулина и глюкозы крови, что является фактором риска развития инсулинорезистентности. Впервые установлены признаки иммунной дисрегуляции, которые проявляются дисбалансом гуморального звена иммунитета, диссоциацией показателей системного и мукозального иммунитета, показателей интерфероновой системы, локальной реактивацией ГВИ (ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ). Данные изменения ассоциированы с частым и осложненным течением ОРИ. Выявлена положительная корреляция между уровнем инсулина и наличием частого и осложненного течения ОРИ.

Разработана программа РВМ для детей с частым и осложненным течением ОРИ в 9-12 лет жизни, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, с использованием лекарственной формы, содержащей интерферон α-2b человеческий рекомбинантный (гель, 36000 МЕ/г) для иммунокоррекции. Проведена оценка эффективности программы.

Создана база данных «База данных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в Саратовской области» (свидетельство о государственной регистрации № 2018621220, от 08.08.2018.).

Теоретическая и практическая значимость

Показана необходимость длительного наблюдения детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ.

Выделены клинико-анамнестические маркеры, предрасполагающие к формированию нарушений развития и отклонений в состоянии здоровья и качества жизни детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ.

Обоснована целесообразность изучения качества жизни, как диагностического критерия в комплексной оценке состояния их здоровья.

Показана необходимость изучения гормонально-метаболических и иммунологических параметров для проведения в дальнейшем целенаправленных корректирующих мероприятий.

Разработана программа РВМ для детей с частым и осложненным течением ОРИ в 9-12 лет жизни, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, и оценена ее эффективность. Программа доступна для использования участковыми педиатрами, врачами кабинетов катамнеза, отделений восстановительного лечения и реабилитации.

Методология и методы исследования

Были использованы анамнестический, клинический, лабораторный, инструментальный, аналитический, статистический методы исследования, анализ первичной медицинской документации, опрос детей и их законных представителей, анкетирование. На IV этапе исследования также применялись методы клинико-лабораторного обоснования, контролируемого исследования и оценки эффективности.

Положения, выносимые на защиту

1. Основными факторами риска рождения НД являлись признаки хронической плацентарной недостаточности, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), преэклампсия у матери. Заболеваемость и

выживаемость НД на этапе родовспомогательных учреждений ассоциированы с массой тела при рождении, а выживаемость также с наличием ИВЗ у детей в неонатальном периоде и инфекционно-воспалительных изменений в последе.

2. В раннем возрасте у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, физическое и нервно-психическое развитие, полиморбидность, неблагоприятное течение ОРИ и КЖ находятся в прямой зависимости от массы тела при рождении.
3. У детей, родившихся с ЭНМТ, в возрасте 9-12 лет отмечались нарушения физического, интеллектуального развития, тревожности школьников, гормонально-метаболических и иммунологических показателей, более высокая распространенность большинства соматических патологий. Для обеих подгрупп общим является частое и осложненное течение ОРИ.
4. Для детей 9-12 лет с частым и осложненным течением ОРИ, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, разработана программа РВМ, включающая в себя модули иммунокоррекции с использованием лекарственной формы, содержащей интерферон α-2b человеческий рекомбинантный в комбинации с антиоксидантами (гель, 36000 МЕ/г), метаболической коррекции и психокоррекции, и оценена ее эффективность.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения медицинской реабилитации и консультативно-диагностического отделений ГУЗ «Энгельсская детская клиническая больница». Теоретические и практические аспекты, сформулированные в диссертации, используются в лекционном курсе и на практических занятиях для студентов и ординаторов, обучающихся на кафедре пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБО ВО «Саратовский ГМУ им. В.И Разумовского» Минздрава России.

Степень достоверности, апробация результатов работ

Достоверность результатов обусловлена репрезентативным объемом исследованного материала на каждом этапе, строгими критериями включения, использованием современных методов обследования пациентов и статистической обработки данных в соответствии с критериями доказательной медицины.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на международных, всероссийских и межрегиональных конгрессах, конференциях, форумах: на IX Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2017), V межрегиональном форуме «Актуальные проблемы дошкольной медицины» (Саратов, 2017), Всероссийском Ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика лечение и профилактика» посвященный 70-летию ФМБА России (Санкт-Петербург, 2017), XVI Конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» – конкурс молодых ученых, диплом III степени (Москва, 2017), XVIII Всероссийском конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2019), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Профилактическая медицина – 2022» (Санкт-Петербург, 2022), Международной конференции «Избранные вопросы инфекционных заболеваний у детей и подростков» (Санкт-Петербург, 2023), XV Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням им. Академика В.И. Покровского» (Москва, 2023), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сумовские чтения». Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и неонатологии (Саратов, 2024).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, Высшей Аттестационной Комиссии при

Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Зарегистрирована база данных «База данных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в Саратовской области» (Хмилевская С.А., Щербатюк (Якубович) Е.С., Зрячкин Н.И. / (свидетельство о государственной регистрации № 2018621220, от 08.08.2018.).

Личный вклад автора

Автором лично определены цель и задачи исследования; разработан дизайн исследования; проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы; осуществлен набор материала на всех этапах; разработаны индивидуальные карты на каждого пациента; проведен анализ и статистическая обработка данных; сформулированы положения, выносимые на защиту и выводы; подготовлены публикации.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам, 3 глав собственных исследований, заключения, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Список литературы, включает 220 источников. Диссертационное исследование изложено на 183 страницах машинописного текста, иллюстрировано 24 рисунками и 36 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о факторах риска рождения и выживаемости детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела

В Российской Федерации (РФ) критерии живорождения, рекомендованные Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), внедрены с 2011 года. Согласно Приказу Минздравсоцразвития России № 1687н от 27 декабря 2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи», критериями рождения установлены срок беременности 22 недели и более, масса тела ребенка при рождении 500 граммов и более (или менее 500 граммов при многоплодных родах), длина тела ребенка при рождении 25 см и более (в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна) [1]. В соответствии с классификацией ВОЗ дети, рожденные на сроке гестации менее 28 недель являются экстремально недоношенными (extremely preterm), 28-31 неделя – очень (глубоко) недоношенными (very preterm), 32-33 недели – умеренно недоношенными (moderate preterm), 34-36 недель и 6 дней – поздно недоношенными (late preterm). В зависимости от массы тела при рождении: менее 1000 грамм – экстремально низкая масса тела (ЭНМТ), 1000-1499 – очень низкая масса тела при рождении (ОНМТ), 1500-2499 - низкая масса тела (НМТ). Таким образом, сверхранние преждевременные роды на сроке гестации 22-27 недель соответствуют рождению детей с ЭНМТ, а ранние, то есть на сроке гестации 28-31 неделя – рождению детей с ОНМТ.

По данным наиболее масштабных исследований, выполненных совместно с ВОЗ и ЮНИСЕФ за последние 10 лет, глобальный показатель преждевременных родов относительно стабилен и составляет порядка 10% от всех живорождений [136; 159]. При этом на сверхранние преждевременные роды приходится порядка 5%, а на ранние – до 20% [159]. По данным Cao G. и соавт. (2022) в странах с высоким индексом социодемографического развития частота преждевременных родов увеличивается приблизительно на 0,25% в год,

что связывают с такими факторами как увеличение возраста матерей, вступающих в беременность, активное внедрение вспомогательных репродуктивных технологий и возрастание частоты многоплодных гестаций [68].

Для преждевременных родов характерна многофакторность причин, основными из которых в настоящее время считаются: инфекция, экстрагенитальная патология матери, а также осложнения настоящей беременности, тромбофилические состояния, механические и иммунологические факторы. Различные по этиологии факторы запускают общий воспалительный каскад, способствующий инициации преждевременных родов [54; 63; 107; 154; 177; 180; 207].

В подавляющем большинстве случаев рождение детей с ЭНМТ и ОНМТ ассоциировано с внутриамниотической инфекцией и/или воспалением плодных оболочек [63; 79; 86; 91; 123; 125; 157; 182; 202; 205]. Установлено, что хориоамнионит, который наблюдается в 32-75% случаев преждевременных родов, способствует инициации системного воспалительного ответа у матери и плода и преждевременного разрыва плодных оболочек [125; 141]. Для уточнения генеза реализации преждевременных родов проводится патоморфологическое исследование плацент. Для этого существуют Амстердамские критерии их изменений (Amsterdam Consensus) [123; 176; 182]. При этом инфекционно-воспалительные изменения регистрировались с наиболее высокой частотой при сверхранних и ранних преждевременных родах [63; 68].

Установлена роль вирусно-бактериальных возбудителей в реализации преждевременных родов. Исследование цервико-вагинального секрета, амниотической жидкости и последов на инфекционные возбудители позволило установить значимый вклад Ureaplasma urealyticum и Mycoplasma hominis [69; 72; 102; 103]. Так выделение Ureaplasma urealyticum в количестве $\geq 10^5$ копий/мл методом количественной ПЦР из цервико-вагинального секрета повышает риск преждевременных родов на сроке гестации менее 32 недель в 5,65 раз (95% ДИ:

2,032–15,727) [70]. Установленный диагноз бактериального вагиноза увеличивает шанс преждевременных родов в 1,79 раз (отношение шансов 1,79; 95% ДИ 1,32–2,43) [151]. Значимый вклад вносили также представители семейства Enterobacteriaceaea (E. coli, Citrobacter spp., Enterobacter spp.) [60; 73; 132; 140; 165; 168; 179; 214]. Выделение ЦМВ в последе ассоциировано с развитием плацентарной недостаточности, в том числе, за счет способности повреждения сосудистого эндотелия [4; 100; 212; 220].

Внедрение в практику в последнее десятилетие современных высокоэффективных медицинских технологий акушерско-гинекологической и неонатологической служб привело к значительному увеличению выживаемости детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении [51; 52; 57; 65; 100; 109; 119; 121; 122; 173; 178; 191; 212; 217; 220]. Установлена взаимосвязь исхода преждевременных родов с гестационным возрастом и массой тела при рождении [51; 52; 57; 61; 178; 191]. На сроке гестации 22 недели она составила 9-10,9%, а в 28 недель - 90,4% за период 2013-2018 гг. Однако, выживаемость детей, получавших активную терапию на 22-й неделе гестации, увеличивалась до 30%. По данным зарубежных исследований значительный прирост данного показателя отмечается приблизительно с 2008 года и в большей степени выражен в когорте детей, рожденных на 23-24-й неделе гестации [51; 52; 57; 191; 203]. Существенными остаются различия в исходах недоношенности между регионами мира. В развивающихся странах выживаемость детей, рожденных с ЭНМТ и ОНМТ, была значимо ниже, чем в развитых [51; 52; 57; 106; 109; 121; 122; 173; 191]. Значимыми факторами, обуславливающими неблагоприятный исход недоношенности, являлись инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) неонатального периода [49; 93; 94; 113; 191], особенно сепсис [6; 87; 93; 94; 112; 160; 202] и НЭК [9; 38; 57; 169]. Также высокая значимость установлена в отношении задержки развития плода, тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), респираторного дистресс-синдрома (РДС) [109]. К более высокой выживаемости предрасполагали многоплодие, антенатальная стероидная профилактика,

женский пол и родоразрешение путем операции кесарево сечения [51; 178].

Большинство отечественных исследований представлены, в основном, региональными данными, что ограничивает возможность сравнения российских показателей с международными.

1.2. Особенности развития и структура патологии детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в различные периоды детства

Несмотря на приведенные обнадеживающие данные по увеличению выживаемости новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, прогноз относительно показателей здоровья и качества жизни этих детей остается серьезным в связи с возможным развитием поздних осложнений и инвалидизирующих расстройств. Установлено, что их перинатальная патология характеризуется значительной тяжестью, разнообразием и комплексностью нарушений и ассоциирована с массой тела при рождении [51; 57; 61; 106; 108; 114; 121; 122; 137; 173; 191; 202; 203; 210]. Эта тенденция сохраняется как непосредственно в периоде новорожденности, так и в отдаленные сроки.

В раннем возрасте полностью здоровые дети среди рожденных с ЭНМТ и ОНМТ, встречаются редко [24; 35; 45]. В 3 года жизни более 55% из них имели 2 группу здоровья. При этом дети перенесшие в неонатальном периоде врожденную пневмонию, достоверно чаще имели 3 группу здоровья и инвалидность [45].

Одним из главных показателей здоровья детей, родившихся недоношенными, является физическое развитие. Установлено, что особенности постнатального роста отражаются не только на его параметрах в отдаленном катамнезе, но и на развитии метаболических нарушений. Важное значение при оценке физического развития имеют учет скорректированного возраста и используемые инструменты. Особенно важна однотипность инструмента оценки у одного и того же ребенка [24; 25; 26; 35; 45; 46; 90; 185]. До 50-й

недели гестации применяются нормограммы Fenton. Альтернативным вариантом является международный проект INTERGROWTH-21st, который позволяет оценивать физическое развитие до 64 недель постменструального возраста [32; 37]. Было продемонстрировано, что при использовании разных инструментов показатели физического развития различаются. Поэтому в РФ для таких детей принято до достижения скорректированного возраста доношенных использовать методы INTERGROWTH-21st или Fenton, а далее переходить на программу ВОЗ «Anthro». После 5 лет жизни предусмотрена программа ВОЗ «AnthroPlus».

К моменту выписки из родовспомогательных учреждений большинство детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, имеют задержку физического развития. В постконцептуальном возрасте, соответствующему 40-й неделе гестации, у большинства детей, родившихся с ЭНМТ, отмечались более низкие показатели длины, массы тела, особенно безжировой массы тела. При этом доля жировой ткани в составе тела выше, чем у доношенных сверстников [67; 152]. По данным Soliman AT.и соавт. (2026), Wang X. и соавт. (2025) наиболее интенсивный "догоняющий рост" приходится на первые двеннадцать месяцев жизни [185; 210]. Отечественные авторы подчеркивают, что в раннем возрасте данное явление исследовано неполноценно [46]. При этом имеются указания на то, что задержка физического развития у данной категории детей прослеживалась на всем протяжении раннего детского возраста [24; 26; 35; 45; 46]. Так у 45,6% таких детей отмечается дефицит массы тела 1-2 степени, а у 26,7% - низкие значения роста [26]. Это диктует необходимость обязательного катамнестического наблюдения, как минимум, до 3 лет жизни. В обзоре Ходкевич П.Е. и соавт. (2022) продемонстрировано, что в более старшем возрасте недоношенные дети сохраняют отклонения в физическом развитии [35]. А согласно данным Мулюковой А.И. и соавт. (2023) к 6 годам жизни не отмечалось достоверных различий с контрольной группой [26]. При этом было отмечено, что динамика восстановления массо-ростовых показателей у детей, родившихся недоношенными, зависела не только от массы тела при рождении,

но и от характера нутритивной поддержки в неонатальном периоде и сопутствующей патологии [166; 185]. Таким образом, физическое развитие детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, характеризуется вариабельностью, но важное значение при этом имеет единообразие методик его оценки.

Нервно-психическое развитие (НПР) детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, также имеет свои особенности. Для его оценки используются различные инструменты. В раннем возрасте одной из современных и часто используемых является шкала КАТ/КЛАМС (от англ. CAT/CLAMS – the clinical AdaptiveTest / Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale) (Capute и соавт., 1986) [16; 66]. По данной методике раздельно оценивают развитие макромоторики, формирование навыков решения наглядных (КАТ) и речевых задач (КЛАМС). Она быстро проводится и является надежной. Опросник Ages and Stages Questinnaire (ASQ-3) основывается на опросе родителей, которые оценивают развитие своего ребенка и практически не вовлекает врача в данный процесс. Метод является чувствительным для оценки моторных навыков до достижения детьми возраста 6-12 месяцев скорректированного возраста. Далее его информативность снижается. Золотым стандартом для комплексной оценки развития детей является шкала развития младенцев Бейли (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, BSID) (Bayley, 2006), которая позволяет получить детальный профиль ребенка в возрасте от 1 до 42 месяцев. Также используются Кентская шкала развития младенцев (KID-шкала), шкала ПМР Гриффитс (Griffiths, 1964) и другие скрининговые методики. В школьном возрасте для оценки когнитивных функций, эмоционально-поведенческих характеристик, социальной адаптации также предусмотрено значительное количество методик. Часто используемыми являются NEPSY (Korkman и соавт., 1998), BRIEF (Gioia, 2000), VMI (Beery, 1967), методика Филлипса (Phillips, 1978), Замбацявичене (Замбацявичене, 1984). Основным при оценке ПМР, является не столько выбор методики, сколько однотипность исследования.

Перинатальное поражение центральной нервной системы регистрируется у большинства детей, родившихся от сверхранних и ранних преждевременных родов [15; 77; 111; 129; 130; 148; 155; 187; 198; 200]. Морфофункциональная незрелость головного мозга определяет широкий спектр нарушений в дальнейшем. Наиболее высокая распространенность нарушений нервно-психического развития отмечалась на первом [187] и втором году жизни [129; 200]. По данным Spinelli M.и соавт. (2025) период «догоняющего» развития когнитивных компетенций часто приходятся на второй и третий годы жизни, а по данным Trussardi S. и соавт. (2025) «критическое окно» для адаптивной нейропластичности приходится на первые 1000 дней жизни [187; 198]. Предикторы нарушений НПР у НД могут быть выявлены уже в 4 и 8 месяцев [200].

В дошкольном возрасте у детей, родившихся с массой тела менее 1000 грамм, могут сохраняться признаки нарушений НПР. Наиболее распространенными являются нарушения когнитивной сферы, проявляющиеся общим снижением интеллекта, дефицитом внимания и трудностями обучения, а также задержкой речевого развития и поведенческими расстройствами. Соответственно на уровне дошкольных учреждений они требуют использования специальных образовательных программ [129; 186; 187; 188; 200; 219]. По данным Squarza C. (2016) у детей, родившихся с ЭНМТ, в дошкольном возрасте может наблюдаться нормальный уровень интеллектуального развития, но при этом предикторами неблагоприятного школьного прогноза являлись недостаточное развитие моторных навыков, задержка речевого развития и личностно-социальная незрелость [189].

Школьный возраст является важным периодом для оценки отдаленных последствий перинатального поражения центральной нервной системы. Среди функциональных наиболее распространенными нарушениями являются двигательные, когнитивные, эмоционально-поведенческие особенности. Характерны нарушения тонкой моторики, двигательная неловкость, дефицит внимания, низкая скорость обработки информации, трудности с рабочей

памятью и исполнительными функциями, нарушения вербального компонента, трудности овладения чтением, письмом, математикой, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), повышенная тревожность, нарушения социальной адаптации. Такие дети также чаще применения специальных образовательных программ [146; 149; 170; 188; 190]. В подростковом периоде дети, родившиеся с ЭНМТ и ОНМТ, чаще демонстрируют более высокий риск развития депрессии, тревожных расстройств и нарушений социального функционирования [85; 88; 90; 110; 135; 158; 188].

Основными отклонениями, характерными для НД, и, в том числе, способными привести к инвалидизации, являются нарушения со стороны нервной, дыхательной систем и анализаторного аппарата, а также инфекционно-воспалительные [106; 113; 180].

Со стороны ЦНС наиболее часто инвалидизацию обуславливают внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) [111; 129; 155; 175; 219]. Их частота также зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении. У детей, родившихся с массой менее 1000 грамм частота ВЖК составляет 45%, в то время, как у детей, родившихся с ОНМТ, снижается до 20-25%. ПВЛ регистрировалась у 3-15% НД с ОНМТ и 16,7% НД с ЭНМТ [164]. В дальнейшем для них характерно развитие гидроцефалии, эпилепсии и ДЦП. Гидроцефалия регистрировалась с частотой 30-32%, эпилепсия, по разным данным, в пределах 1,7%-4,0% [18; 31; 80; 96; 147; 164; 191], ДЦП – 9-26%, а при экстремальной недоношенности – 17-20% [33; 35; 36]. Имеются данные, что в 9 лет жизни частота эпилепсии составляет 9% среди детей, рожденных глубоко недоношенными [197]. Уровень IQ менее 70 определяет более высокую частоту данной патологии. Помимо этого, в структуре инвалидности присутствовали задержка развития и расстройства аутистического спектра [25; 98].

Также значимое место в структуре патологии недоношенных новорожденных занимают расстройства дыхания, в частности респираторный дистресс-синдром (РДС) и бронхолегочная дисплазия (БЛД). В среднем частота

БЛД у детей, рожденных на сроке гесации менее 32 недель с массой тела менее 1500 грамм, варьирует в пределах 10-40% [48; 191]. При этом, по мере снижения гестационного возраста и массы тела при рождении, увеличивается частота ее регистрации. По разным данным у детей, родившихся с ЭНМТ, она варьирует в диапазоне 45%-65% [7; 48; 59; 117]. У детей, рожденных на сроке гестации 22-24 недели, данный показатель может достигать 80%. При тяжелой форме БЛД наблюдаются отставание в физическом и психомоторном развитии, нарушение сна и физической выносливости. Повышается риск свистящего дыхания, бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [7; 12; 48; 85; 131; 209]. Свыше половины детей, рожденных глубоко недоношенными, за первые два года жизни несколько раз поступают в стационар, главным образом, по поводу болезней органов дыхания, в том числе инфекционной этиологии [7; 12; 35; 105; 181]. В школьном возрасте симптомы бронхиальной астмы отмечались у 40% детей с БЛД 2-3 степени и у 12% детей с БЛД 1 степени и при ее отсутствии [48; 209].

Серьёзной проблемой, ведущей к нарушению дальнейшей социализации глубоко недоношенных детей, является поражение основных анализаторов нервной системы: зрительного и слухового. Ретинопатия недоношенных (РН), нейросенсорная тугоухость – состояния, приводящие, в том числе, к инвалидизации таких детей. Грубое нарушение зрительных функций, снижение слуха приводят к задержке речевого и психического развития, отклонениям в формировании интеллекта и личности в целом [84; 147; 188; 190; 191]. Так, в 10 лет жизни у детей, перенесших тяжелую РН, отмечались более высокая распространенность тревожности, более низкие показатели по математическим тестам и качества жизни по оценкам родителей [190].

Перечень описанных заболеваний не является исчерпывающим в структуре патологии детей, родившихся недоношенными. Также распространенными являются болезни сердечно-сосудистой и эндокринной систем, инфекционные, расстройства питания, нарушение обмена веществ. Таким образом, продемонстрирован системный характер нарушений, что

обуславливает необходимость их длительного мультидисциплинарного наблюдения [13; 14; 24; 25; 35; 38; 45; 188; 201].

1.3. Инфекционная патология и иммунологический статус у детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в различные периоды детства

Значимое место в структуре заболеваемости и причин поздней и постнеонатальной смертности детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении занимают инфекционные болезни, в развитии и клиническом течении которых ведущую роль играет состояние иммунной системы, наличие структурных и ятрогенных факторов [49; 55; 72; 73; 98; 114; 115; 128; 142; 211]. При наличии внутриутробного воспаления повышается восприимчивость таких детей к инфекционно-воспалительным заболеваниям [63; 79; 82; 91;115; 125; 141; 157; 161; 220]. Развитие госпитальных инфекций, как правило, значительно ухудшает прогноз для недоношенного ребенка [191].

Наиболее распространенными инфекционно-воспалительными заболеваниями на этапе родовспомогательных учреждений являются неонатальный сепсис, некротический энтероколит (НЭК), врожденная и вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) [6; 11; 20; 38; 40; 93; 94; 97; 101; 160; 172; 174; 194; 211]. По данным Flannery DD и соавт. (2021), Flannery DD и соавт. (2022), частота раннего неонатального сепсиса составляла 2,4%, а позднего - 19,9%. У детей, родившихся с ЭНМТ, данная патология регистрировалась в 1,9 раз чаще, чем у детей, родившихся с ОНМТ [93; 94]. В 50% случаев неонатальный сепсис обуславливал смертность новорожденных [6]. Установлено его влияние при экстремальной недоношенности на субпопуляции иммунных клеток [172] и отдаленные нейрокогнитивные исходы [160]. Так неонатльный сепсис повышал шанс задержки когнитивного развития в 1,6 раз, нарушения зрения в 2,57 раз, нарушения слуха в 1,70 раз, ДЦП в 2,48 раз в раннем возрасте. Частота НЭК у детей с ЭНМТ и ОНМТ напрямую

ассоциирована с гестационным возрастом и массой тела при рождении, а также хронической плацентарной недостаточностью, маловодием, задержкой развития плода, инфекционными заболеваниями матери [38; 40; 57; 95]. По данным Герасименко И.Н. и соавт. (2023) при НЭК 3 стадии летальность составляла 37,5%, при НЭК 1-2 стадии в 100% случаев отмечалось выздоровление [9]. К инфекциям, ассоциированным с медицинской помощью относится ВАП [20; 97; 101; 174; 194; 211], частота которой составляет порядка 31% [174]. Установлена ассоциация данной патологии с недоношенностью (OR=2,66), низкой массой тела (OR=3,16) [194], экстремально низкой массой тела (OR=4,31), длительностью ИВЛ и госпитализации [97].

Основными особенностями иммунитета НД, способствующими высокой инфекционной заболеваемости, являются низкие показатели факторов как специфической, так и неспецифической резистентности организма. По данным Б.Г. Чариповой и соавт. (2013) для детей с ЭНМТ характерны лейко- и нейтропения, низкое содержание таких острофазных белков как лактоферрин, ферритин, гаптоглобин; низкий уровень ИФН-γ на фоне повышенной экспрессии CD95, как показателя готовности к апоптозу, и увеличение концентрации СРБ [36]. Уже при рождении у таких детей регистрируется дисрегуляция экспрессии Fc-gamma рецепторов нейтрофилов (снижение CD16, повышение CD64) [27]. По данным Лебедевой и соавт. (2012) и Anderson J.G. и соавт. (2021) имеется дисбаланс цитокинового профиля (преобладание противовоспалительных - IL-10, IL-1RA) [22; 52]. При этом установлена ассоциация иммунологических особенностей не только с гестационным возрастом и массой тела при рождении, но и характером перинатальной патологии [22]. Для генерализованных гнойно-септических процессов характерен «цитокиновый шторм» с неконтролируемой выработкой как провоспалительных, так и противоспалительных цитокинов. Прогностически неблагоприятными для данной когорты детей являются высокие уровни IL-10, IL-1RA и крайне низкие концентрации IL-6 в сыворотке крови, т.к. повышенная выработка противовоспалительных цитокинов, поначалу выполняющих роль

естественных ограничителей избыточного воспаления, в дальнейшем может приводить к тяжёлой иммуносупрессии и генерализации инфекции. Также установлены количественные и функциональные изменения субпопуляций лимфоцитов. При этом значимо снижение наивных Т-клеток и повышение NK-клеток [52; 172; 181]. Причем данные изменения могут сохраняться до 8-летнего возраста [181]. У детей, рожденных до 30 недель гестации, снижены иммуноглобулины классов А и М [36]. Таким образом, продемонстрировано, что наличие иммунной дисрегуляции предрасполагает к развитию инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, что сохраняет актуальность и в отдаленные периоды детства.

Так у детей старше 1 года, родившихся недоношенными, дефицит специфических антител (56% НД), селективный дефицит IgA и подклассов IgG, генотипы gm(n) MBL2 ассоциированы с измененной реактивностью и повышенной восприимчивостью к вирусным и бактериальным инфекциям [128]. При динамическом наблюдении до 7 лет жизни у 67% детей сохранялся дефицит антител, а у 18% – прогрессирование нарушений. В данном случае, недоношенность являлась независимым фактором риска иммунологических нарушений (OR=3,17). Также по данным Davidesko S., (2020) недоношенность на сроке гестации менее 32 недель, в 1,5 раза повышала риск респираторной, инфекции мочевыводящих путей сепсиса, менингита вплоть до 18 лет жизни [80].

Важное значение у детей, рожденных недоношенными, отводится и сопутствующей патологии, особенно БЛД [7; 85; 131]. Данная патология предрасполагает к рецидивирующим респираторным инфекциям, в том числе, нижних дыхательных путей, требующих госпитализации или оказания неотложной помощи рецидивирующему бронхообструктивным синдрому в отдаленном катамнезе [7; 83; 128; 139; 149; 167; 181; 193; 216]. У детей, родившихся с ЭНМТ, в 11 лет жизни данные особенности регистрировались значимо чаще, чем у детей, рожденных в срок (31% против 11%, p=0,03) [216]. При этом по данным Diggikar S. и соавт. (2022), частота инфекций нижних

дыхательных путей достигала 73,9%, а респираторно-синцитиальной вирусной инфекции – 22,7% [83]. Данные показатели обосновывают целесообразность вакцинации таких детей. Необходимо отметить, что вклад в рецидивирующие респираторные инфекции, а также формирование группы часто болеющих детей (ЧБД) вносят хронические герпесвирусные инфекции (ГВИ) [23; 44]. До 6 лет жизни рекуррентные респираторные инфекции, ассоциированные с ГВИ, регистрировались у 75% детей.

Учитывая вышеизложенные особенности, доказана целесообразность включения как в неонатальном периоде, так и в отдаленном катамнезе, в качестве профилактики и комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний препаратов интерферона альфа-2b [19; 20; 23; 43; 196]. Таким образом, дети, родившиеся глубоко недоношенными, требуют постоянного мониторинга инфекционной заболеваемости, своевременной вакцинации и при необходимости иммунокорригирующей терапии.

1.4. Гормонально-метаболические особенности у детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в различные периоды детства

Существующие исследования свидетельствуют о том, что сверхранние и ранние преждевременные роды предрасполагают к формированию отдаленных гормонально-метаболических особенностей. Наиболее изученными и часто обсуждаемыми являются метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа [50; 67; 74; 89; 92; 98; 104; 138; 145; 153; 163; 184; 195; 215]. Установлен вклад недоношенности и низкой массы тела при рождении в формировании данных патологических состояний. Во взрослом возрасте продемонстрирована склонность таких людей к повышенному жироотложению (особенно абдоминальному), снижению мышечной массы, инсулинорезистентности, дислипидемии, гипергликемии, артериальной гипертензии, риску ишемической болезни сердца, инсультов [50; 67; 89; 92; 138; 145; 153; 163; 184; 195; 215]. При

этом по разным данным риск метаболического синдрома увеличивался в 1,35-1,37 раз, ожирения в 1,25 раз, гипертриглицеридемии в 1,23 раза, ЛПНП-холестеринемии в 1,16 раз, артериальной гипертензии в 1,22 раза [50; 138], уровень глюкозы крови натощак на 0,06-0,07 ммоль/л, инсулин – на 16% [163]. Более высокая площадь подкожной жировой клетчатки и содержание жира в печени подтверждалось данными магнитно-резонансной томографии [78]. Наиболее часто развитие метаболического синдрома во взрослом возрасте ассоциировано с ускоренным набором массы тела в постнатальном периоде [67]. Однако, Embleton ND и соавт. (2016) исследовал детей, рожденных в среднем на сроке гестации 30,8 недель с массой тела 1365 грамм, в 11,5 лет жизни и доказал значимое влияние ускоренной прибавки массы тела именно в возрасте старше 1 года жизни [89]. Также значимыми являются особенности нутритивной поддержки. По данным Yun J. И соавт. (2021), признаки метаболического синдрома, включая более высокий уровень глюкозы натощак, инсулина и HOMA-IR, отмечались уже в 6-8 лет жизни. Однако при этом общая и жировая масса тела были значимо ниже, чем у сверстников, родившихся недоношенными [215].

Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у детей, родившихся недоношенными с ЭНМТ и ОНМТ, вследствие глубокой морфофункциональной незрелости, сопутствующих перинатальных факторов, также имеет свои особенности. Большинство исследований охватывает неонатальный период [34; 71; 76; 120; 218]. По данным авторов в неонатальном периоде регистрируется транзиторная гипотироксинемия (снижение уровня свободного Т4 без адекватного повышения ТТГ). Уровень свободного Т4 ассоциирован с гестационным возрастом, массой тела при рождении, полом, тиреоидной патологией у мамы в анамнезе, перинатальной заболеваемостью, медикаментозной нагрузкой, йодным статусом [34; 120; 218]. Значения данного показателя равные или менее 10 пмоль/л при экстремальной недоношенности обусловливают неблагоприятные исходы в периоде новорожденности (расстройства сердечного ритма, отклонение показателей артериального

давления, термпературной регуляции, оценки по шкале Апгар на 5-й минуте, уровень натрия и калия в сыворотке крови, наличие открытого артериального протока, необходимость вазопрессорной поддержки) и 3 года жизни (нейроразвитие) [76]. При этом Хазиахметова Г.Р. (2025) продемонстрировала, что к концу первого месяца жизни медиана свободного Т4 составила 19,2 пмоль/л. Таким образом, у детей с наиболее низкими значениями данного показателя отмечался более высокий риск неблагоприятных исходов. Имеются проблемы интерпретации данных тиреоидного статуса в зависимости от оптимального времени скрининга [71; 218]. Установлена ассоциация гипотироксинемии с формированием БЛД и РН [34]. По данным Chen YJ и соавт. (2022), постнатальный уровень тироксина был связан с антропометрическими исходами [71]. Так в первые 28 дней жизни более высокий уровень общего Т4 был ассоциирован с более активной прибавкой массы тела, а в 24 месяца скорректированного возраста - с более низким индексом массы тела (ИМТ). Исследования, посвященные нарушениям тиреоидной функции в отдаленные периоды детства ограничены. К 5 годам жизни риск развития тиреоидных нарушений у детей, родившихся на сроке гестации 22-27 недель составил 1,83, в 28-33 недели – 1,41 [134]. Во взрослом возрасте недоношенность связана с повышенным риском гипотиреоза [74]. Таким образом, обоснован длительный мониторинг тиреоидной функции у детей, родившихся преждевременно.

В адаптации глубоко недоношенных новорожденных существенную роль играет система регуляции надпочечников [41; 42; 85]. Завершение неонатального периода у детей, родившихся с ЭНМТ, характеризовалось более высоким уровенем кортизола [41; 42]. В 5 лет жизни он был ассоциирован с риском формирования офтальмологической патологии. По данным Brummelte S. (2015) в возрасте 7 лет у детей, родившихся преждевременно, суточный профиль кортизола был сопоставим с профилем детей, родишихся в срок [62]. Однако, при этом регистрировалось менее выраженное снижение данного гормона перед сном. Данное отклонение было ассоциировано с более

выраженным перенесенным неонатальным стрессом, и мужским полом. Исследование Urfer A. (2021) также продемонстрировало изменение суточного ритма секреции кортизола у детей, родившихся недоношенными, в сравнении с детьми, родившимися в срок, в 9 лет жизни [199]. При этом отмечался более высокий уровень кортизола в утренние часы и его повышенная экскреция с мочой. Эти изменения были ассоциированы с перенесенным перинатальным стрессом и особенностями регуляции кортизола в 6 месяцев жизни.

Таким образом, у детей, родившихся на сроке гестации менее 32 недель с массой тела менее 1500 грамм, эндокринно-метаболический дисбаланс чаще носит системный характер и имеет тенденцию сохраняться в последующие возрастные периоды.

1.5. Качество жизни детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в различные периоды детства

Реалии сегодняшнего дня диктуют необходимость комплексного подхода к изучению состояния здоровья недоношенных детей. Оценка показателей физического, психического и социального функционирования больного ребёнка должна проводиться в соответствии со стандартизированной методологией исследования качества жизни (КЖ) [29; 30; 39; 47]. ВОЗ рассматривает качество жизни как показатель восприятия людьми своего положения в жизни в контексте культурной и ценностной ориентации в соответствии с целями, ожиданиями и заботами. Применительно к педиатрии, данный показатель рассматривается как многомерная характеристика физического, психологического и социального функционирования здорового или больного ребёнка, которая опирается на его субъективное восприятие и/или субъективное восприятие родителей или лиц из его ближайшего окружения. В педиатрической практике для изучения качества жизни используются различные инструменты, в частности, общие и специальные опросники. Наиболее распространенными являются Pediatric Quality of Life Inventory –

PedsQLтм 4.0 – опросник качества жизни для детей разных возрастов [143; 153; 160]; QUALIN – опросник качества жизни детей раннего возраста [39; 144]; CHQ – опросник здоровья ребёнка; TAQOL – опросник качества жизни в педиатрии. В зависимости от используемого инструмента, показатели КЖ могут варьировать. [29; 30; 39]. Помимо недоношенности и массы тела при рождении [47; 56; 126; 143; 146; 149; 150; 190; 201] также установлена его взаимосвязь с полом, уровнем физического и нервно-психического развития, социальными факторами, характером вскармливания, хроническими заболеваниями, материнским стрессом [21; 146]. Показатель КЖ представляет возможность оценивать эффективность проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий у данной категории детей.

В раннем возрасте, в сравнении со сверстниками с нормальной массой тела при рождении, у детей, родившихся глубоко недоношенными, регистрируются более низкие показатели качества жизни, что, в большей степени, характеризует детей, рожденных экстремально недоношенными [47; 143; 150; 190]. По опроснику QUALIN педиатры и родители по-разному оценивают аспекты качества жизни. В 3 месяца жизни регистрировались наиболее низкие баллы, особенно, по аспектам «поведение и общение» и «способность оставаться одному» [47]. В дошкольном возрасте сохраняются различия в КЖ между детьми, родившимися недоношенными и доношенными [126; 143; 206]. По данным Luo F и соавт. в период с 2 до 7 лет отмечалась положительная динамика [143].

Недостаточно исследований, посвященных оценке КЖ детей с недоношенностью в анамнезе в школьном возрасте. По имеющимся данным сохраняется снижение данного показателя в различных аспектах [47; 146; 149; 190]. По данным Baumann N. и соавт. (2016) в подростковом и взрослом возрасте у детей, родившихся ранее 32 недель, сохраняются более низкие показатели КЖ в сравнении со сверстниками, родившимися доношенным [56]. При этом, наиболее низкие баллы отмечались по оценкам родителей. Доминировали проблемы социального и экономического характера. При этом

по данным van der Pal S. и соавт. (2020), во взрослом возрасте отсутствовали различия по баллам в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении [201]. Необходимо отметить, что в данном исследовании использовались различные инструменты исследования КЖ, что обуславливает необходимость стандартизированного подхода к изучению данного показателя.

1.6. Абилитация и реабилитация детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела

Проблемы детей, родившихся недоношенными с ЭНМТ и ОНМТ, не решаются в неонатальном периоде. На сегодняшний день чрезвычайно важным является не только стремление к улучшению показателей их выживаемости, но и значимые усилия в плане профилактики, ранней диагностики и своевременной, максимально возможной коррекции отклонений в состоянии здоровья и их интеграции в общество.

Современные подходы к абилитации и реабилитации детей с глубокой недоношенностью в анамнезе основаны на раннем вмешательстве, непрерывности наблюдения и мультидисциплинарном взаимодействии [10; 24; 25; 28; 35; 45; 53; 81; 188]. Лечение глубоконедоношенного ребёнка в остром периоде перинатальной патологии уже может рассматриваться как начальный этап его реабилитации (абилитации). Под абилитацией понимают не столько восстановительное лечение, сколько создание возможностей для адекватного поступательного развития ребёнка. Основные методологические принципы абилитации и реабилитации при сочетанной перинатальной патологии у таких детей включают в себя медикаментозные и немедикаментозные методы воздействия. Они начинается в отделении реанимации и интенсивной терапии и включает в себя, в том числе, метод кенгуру (Kangaroo Mother Care, KMC) [69], программу NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program) [127; 208], семейно-ориентированный уход [58; 162; 171; 192], программу SAFE (Sensory strategies, Activity-based motor training, Family

collaboration, Enviromental Enrichment) [53; 81; 162]. Данные программы строятся на сенсорных стратегиях, активной моторной тренировке, сотрудничестве с семьей. Они должны быть продолжены на последующих этапах наблюдения ребёнка.

В РФ практически отсутствуют четкие регламентированные рекомендации по медицинскому сопровождению детей, родившихся недоношенными, включая абилитацию и реабилитацию в различные возрастные периоды. В данном случае это обусловлено, в большей степени, малочисленностью отечественных масштабных исследований по комплексному изучению состояния здоровья таких детей в критические периоды развития. Реабилитационные практики крайне вариабельны. Существуют единичные авторские разработки, в основном, посвященные организационным аспектам. В отношении детей с инвалидностью и ограничением жизнидеятельности нормативно-правовую основу составляют приказы, ориентированные на методологические подходы [3] и индивидуализацию реабилитационных программ [2]. Также разработаны стандарты реализации ранней помощи и реабилиации в полустационарных условиях. Однако, они касаются всех категорий пациентов с отсутствием персонализированного подхода при недоношенности в анамнезе.

Необходимо отметить, что в дошкольном и школьном возрасте важное значение необходимо уделять развитию речи и коммуникативных навыков, коррекции двигательных навыков, сенсорной интеграции. Для этого существуют программы развития социально-психологической готовности к школе, психолого-педагогического сопровождения, которые формирует умение коммуницировать со сверстниками, слушать учителя [17; 156].

Анализ представленной литературы демонстрирует, что исследования, посвященные изучению состояния здоровья детей, родившихся недоношенными с ЭНМТ и ОНМТ, в отдаленные периоды детства фрагментарны и противоречивы. Это обусловлено использованием разных методологических инструментов, возрастных групп, объемов выборки.

Установлено, что недоношенность и низкая масса тела при рождении участвуют в формировании полисистемных нарушений, включающих отклонения физического, когнитивного, моторного, психосоциального компонентов развития, высокие показатели соматической и инфекционной заболеваемости. Данные нарушения обусловлены, в том числе, гормонально-метаболическими и иммунологическими особенностями. Однако именно в период школьного возраста они изучены недостаточно. Сохраняется актуальность разработки единого комплексного, преемственного подхода к медицинскому сопровождению таких детей в разные периоды детства. Они должны базироваться на индивидуальной траектории развития каждого недоношенного ребенка.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и характеристика пациентов

Настоящее исследование (2014-2026г.г.) выполнено на кафедре пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (ректор – Еремин А.В.). Основными клиническими базами явились ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» («ПЦСО») (главный врач Ермолаева Е.И.), ГАУЗ «Энгельсский перинатальный центр» («ЭПЦ») (главный врач Реброва А.А.), ГУЗ «Энгельсская детская клиническая больница» («ЭДКБ») (главный врач д.м.н. Свинарев М.Ю.).

Исследование проведено с соблюдением принципов биомедицинской этики и одобрено региональным независимым Этическим комитетом ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол № 6 от 03.03.2014г.), с дополнениями, одобренными ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол № 10 от 07.04.2026г.).

Согласно цели и задачам проведено амбиспективное исследование, включающее в себя ретроспективный анализ первичной медицинской документации недоношенных детей и их матерей и проспективную комплексную оценку состояния здоровья детей, родившихся недоношенными с ЭНМТ и ОНМТ, в раннем и школьном.

Объект исследования – дети, родившиеся недоношенными с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Предмет исследования – показатели состояния здоровья детей, родившихся недоношенными с ЭНМТ и ОНМТ (физическое, нервно-психическое, половое, интеллектуальное развитие, уровень школьной тревожности, заболеваемость, качество жизни, гормонально-метаболические и иммунологические особенности), в долгосрочном катамнезе.

Дети, включенные в исследование, были рождены в условиях перинатальных центров Саратовской области (ГУЗ «ПЦСО», ГАУЗ «ЭПЦ»). Катамнестическое наблюдение осуществлялось в территориальных поликлиниках г. Энгельса и г. Саратова, кабинете катамнеза «ПЦСО», консультативно-диагностическом отделении ГУЗ «ЭДКБ».

Основная группа (группа 1) исследования представлена детьми, рожденными недоношенными на сроке гестации 24-31 неделя с массой тела менее 1500 грамм. В зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении она была разделена на две подгруппы: 1А (НД, родившиеся в 24-27 недель и массой тала менее 1000 грамм – дети с экстремально низкой массой тела при рождении) и 1Б (НД, родившиеся на сроке гестации 28-31 неделя с массой тела 1000-1499 грамм – дети с очень низкой массой тела при рождении). Контрольную группу (группа 2) исследования составили дети, родившиеся доношенными.

Критерии включения в основную группу:

- масса тела при рождении 500-1499 грамм;
- гестационный возраст при рождении 24-31 неделя + 6 дней;
- отсутствие задержки роста плода;
- подписанное информированное согласие законных представителей ребенка на участие в исследовании

Критерии исключения:

- вес при рождении 1500 грамм и более,
- гестационный возраст 32 недели и более,
- наличие задержки роста плода
- отказ законных представителей ребенка от участия в исследовании и отсутствие подписанного информированного согласия.

Критерии включения в контрольную группу:

- масса тела при рождении 2500 грамм и более;
- гестационный возраст при рождении 37-41 неделя + 6 дней;
- отсутствие задержки роста плода;

- подписанное информированное согласие законных представителей ребенка на участие в исследовании

Критерии исключения:

- вес при рождении менее 2500 и более 4000 грамм,
- гестационный возраст менее 37 и более 42 полных недель,
- наличие задержки роста плода,
- отказ законных представителей ребенка от участия в исследовании и отсутствие подписанного информированного согласия.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

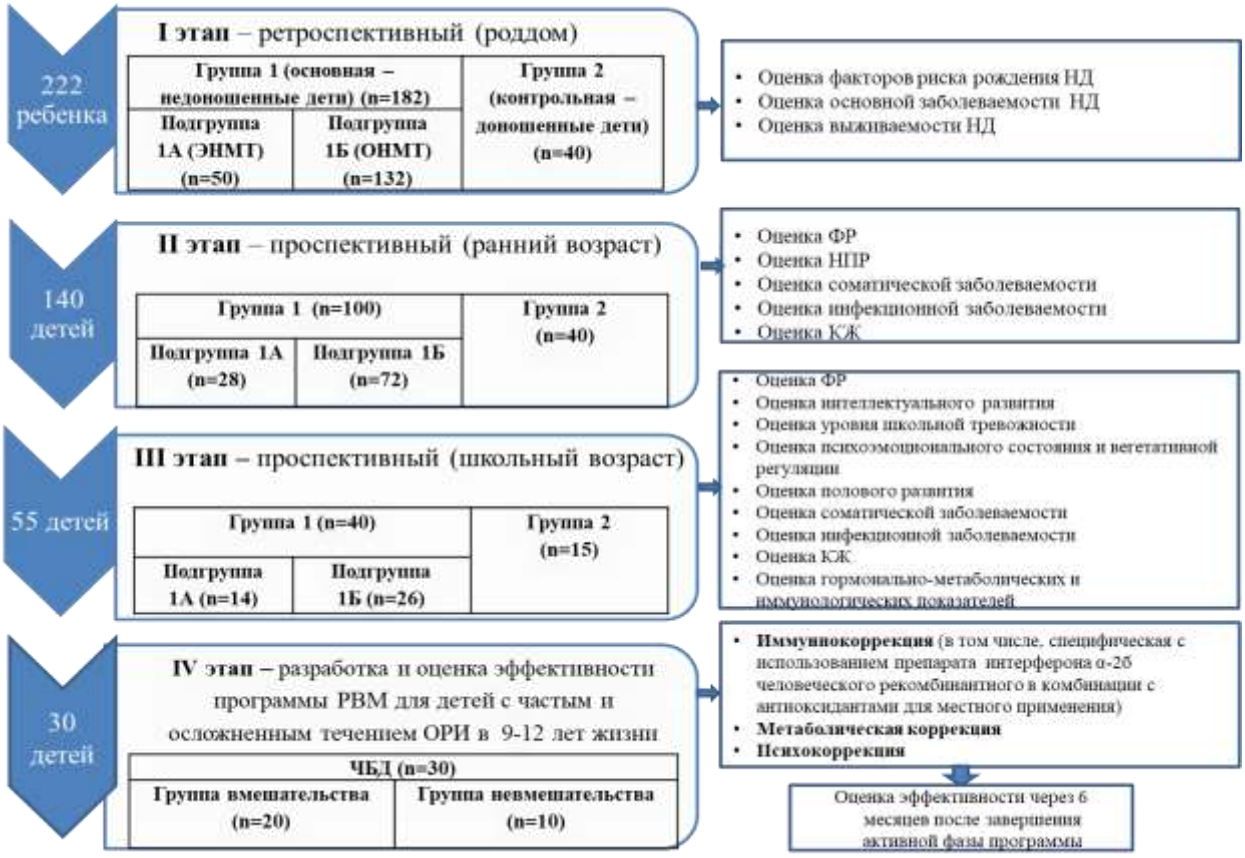

Рисунок 1 - Дизайн исследования

I ретроспективный этап исследования включал в себя анализ первичной медицинской документации недоношенных детей, родившихся в перинатальных центрах в период с 2011 по 2015 гг., и их матерей. Были сформированы две группы: группа 1, представленная 182 парами

недоношенный ребенок-мать (50 пар подгруппы 1А и 132 пары подгруппы 1Б), и группа 2, представленная 40 парами доношенный ребенок-мать. Проводилась оценка перинатальных факторов риска рождения НД, их заболеваемости и выживаемости на этапе родовспомогательных учреждений.

На II проспективном этапе исследования (2014 – 2018 гг.) проводилась комплексная оценка состояния здоровья НД, включающая параметры физического, нервно-психического развития, качества жизни, соматической и инфекционной заболеваемости в раннем возрасте. Группу 1 составили 100 НД (28 детей подгруппы 1А и 72 ребенка подгруппы 1Б), группу 2 - 40 детей, родившихся в срок.

На III проспективном этапе исследования (2024-2025 гг.) проводилась комплексная оценка состояния здоровья детей, включающая показатели физического, полового, интеллектуального развития, уровня школьной тревожности, качества жизни, соматической и инфекционной заболеваемости, иммунной и гормонально-метаболической дисфункции в 9-12 лет жизни. Для этого обследовано 40 детей группы 1 (14 детей подгруппы 1А и 26 детей подгруппы 1Б) и 15 детей группы 2. Выделена группа детей с рекуррентным и осложненным течением ОРИ.

IV этап исследования заключался в разработке, проведении и оценке эффективности программы РВМ для детей в возрасте 9-12 лет жизни с частым и осложненным течением ОРИ, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. Включено 30 детей (18 подгруппы 1А и 12 подгруппы 1Б). Методом стратифицированной рандомизации была сформирована группа вмешательства (n=20) и группа невмешательства (n=10). Длительность активной фазы программы – 1 месяц, поддерживающей - 6 месяцев. Через 6 месяцев после завершения активной фазы программы РВМ проводилась оценка ее эффективности: оценивались клинические характеристики ОРИ, школьной тревожности и КЖ.

2.2 Методы исследования

На первых трех этапах исследования были использованы анамнестический, клинический, лабораторный, инструментальный, аналитический, статистический методы исследования, анализ первичной медицинской документации, опрос детей и их законных представителей, анкетирование. На IV этапе исследования применялись методы клинико-лабораторного обоснования, контролируемого исследования и оценки эффективности.

На I этапе исследования для оценки перинатальных факторов риска рождения НД с ЭНМТ и ОНМТ осуществлялся детальный анализ социального, биологического, акушерско-гинекологического анамнезов матерей НД и особенности течения их беременности и родов. Использовалась информация из первичной медицинской документации (обменные карты женщин (ф. № 113/у), истории родов (ф. № 096/у), медицинские карты стационарного больного в отделениях патологии беременных (ф. № 003/у)) и непосредственный опрос законных представителей детей. Заболеваемость и выживаемость НД с ЭНМТ и ОНМТ анализировались на основании данных из историй развития новорождённых (ф. № 097/у) и статистических карт выбывших из стационара детей (ф 066/у – 02). Применялась выкопировка данных по унифицированной карте, разработанной автором.

На II и III этапах исследования все данные, полученные в ходе проспективной оценки состояния здоровья детей, родившихся недоношенными, регистрировались в разработанной автором формализованной карте обследования пациента.

Оценка физического развития детей группы 1 на II и III этапах исследования проводилась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по оценке антропометрических индексов у детей («WHO Child Growth Standards» для детей до 5 лет и «WHO Reference 2007» для детей 5-19 лет) с применением программ ВОЗ «Anthro» для детей в раннем

возрасте и «AnthroPlus» в школьном возрасте. В основе метода нормативной оценки антропометрических параметров лежит расчет числа стандартных отклонений (SD), на которое исследуемый показатель отличается от медианы стандартной популяции (величина z-score). Учитывались показатели: длина тела/рост к возрасту, индекс массы тела (ИМТ) к возрасту. За отклонения от нормы параметров физического развития приняты значения z-score за пределами ±2 SD.

Для оценки нервно-психического развития детей в раннем возрасте использовалась методика КАТ-КЛАМС [CAT-CLAMS – The Clinical Adaptive Test / Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale) [16; 66], представляющая собой унифицированную и упрощенную компиляцию известных методик. Данный инструмент оценивает НПР у детей раннего возраста по трем шкалам: познавательная функция, речь, моторика. Согласно методике обследования производится расчет коэффициента развития (КР) для каждой из трех вышеописанных шкал по формуле: КР= Возраст развития / Хронологический возраст × 100%. Нормальным считалось развитие, если КР составил более 75%, задержка развития диагностировалась при КР равном или меньшем 75. При различии показателей КАТ-КЛАМС и моторики более чем на 15-20%можно утверждать о диссоциации развития.

Для оценки когнитивных функций детей в 9-12 лет жизни использовалась стандартизированная методика определения уровня умственного развития школьников Э.Ф. Замбацявичене (1984). Данная методика включает в себя 4 субтеста по 40 вербальных заданий, подобранных для оценки речевых, математических способностей, пространственного воображения и памяти. Каждое выполненное задание измеряется в баллах, максимальная оценка по всем 4 субтестам – 100 баллов. Общая сумма 100-80 баллов оценивается как высокий уровень умственного развития, 79-60 баллов – средний уровень, 59-40 баллов – недостаточный (ниже среднего) уровень, 39-20 баллов – низкий уровень, меньше 20 баллов – очень низкий уровень умственного развития.

С целью диагностики уровня и характера тревожности, связанной со школой у детей, родившихся недоношенными с ЭНМТ и ОНМТ, в 9-12 лет жизни использовалась методика Б.Филлипса [Phillips BN.School Anxiety Questionnaire, 1978], которая представляет собой тест из 58 вопросов, на каждый из которых требуется однозначно ответить «Да» или «Нет». Обработка результатов тестирования подразумевает сравнение с «ключом» теста. Ответы, не совпадающие с «ключом», учитываются как проявления тревожности. Оценивается общее число несовпадений по всему тесту и по каждому из имеющихся 8 факторов тревожности (общая тревожность в школе, переживание социального стресса, фрустрация потребности в достижении успеха, страх самовыражения, страх ситуации проверки знаний, страх не соответствовать ожиданиям окружающих, низкая физиологическая сопротивляемость стрессу, проблемы и страхи в отношениях с учителями). Число несовпадений по каждому измерению менее 50% оценивается как низкая тревожность, более 50% - повышенная тревожность, более 75% - высокая тревожность.

Для оценки психоэмоционального состояния и вегетативной регуляции применялся метод цветовых выборов (МЦВ) Люшера в адаптации Л.Н. Собчик. Она подразумевала анализ вегетативного коэффициента (ВК) по К. Шипошу и суммарного отклонения (СО) от аутогенной нормы. Ребенку необходимо было выполнить задание: выложить ряд из восьми предложенных цветовых карточек (от наиболее предпочитаемого цвета к наименее предпочтитаемому). Первый показатель вычислялся по формуле: ВК = (18 - (ранг красного + ранг желтого)) / (18 – (ранг синего + ранг зеленого)), где ранги цветов соответствуют их позициям в ранжированном ряду от 1 до 8. Полученные значения по К Шипошу менее 1,0 свидетельствовали о преобладании парасимптического тонуса (трофотропная реакция), более 1,0 – о преобладании симпатического тонуса (эроготропная реакция), близкие к 1,0 – о вегетативном равновесии (нормотония). Для удобства статистической обработки за нормотонию был принят диапазон значений 0,9 - 1,1. СО – сумма абсолютных разностей между

полученными рангами цветов и их референсными значениями («аутогенной нормой»). Чем выраженнее отклонение реального выбора от эталонного, тем выше СО, и тем более выражено эмоциональное напряжение, тревожность и снижение адаптивных возможностей у детей. Уровень СО трактовался как низкий при полученных значениях 10-12, средний – при значениях 10-18 (12-20), высокий – при значениях более 18-20.

Для оценки полового развития детей в 9-12 лет жизни использовалась шкала полового развития по Таннер (Tanner scale J.M.Tanner), утвержденная ВОЗ, которая описывает появление и развитие пубертатных изменений. По 5-балльной шкале у мальчиков учитываются объем яичек, длина и диаметр полового члена (G) и лобковое оволосение (P); у девочек – молочные железы (Ma), лобковое оволосение (P) и менархе (Me). За норму принято начало полового развития у девочек в возрасте 8-13 лет, у мальчиков – 9-14 лет.

При анализе соматической заболеваемости на II и III этапах исследования использовались нозологическая (в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-Х)) и системно-органная классификация (группировка нозологических форм в классы (неврологическая, кардиологическая патология и т.д.)). Проводился опрос детей и их законных представителей, клинический осмотр детей и анализ первичной медицинской документации (истории развития ребенка (ф 112/у), амбулаторной карты (ф 025/у) и медицинской карты стационарного больного (ф 033/у)). На III этапе дополнительно всем детям проводилась регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, по показаниям – УЗИ щитовидной железы и ДЭХОКГ, а также осмотры узкими специалистами (неврологом, кардиологом, офтальмологом, детским эндокринологом). ЭКГ выполнялось на цифровом электрокардиографе производства «Аксион», Россия; УЗИ и ДЭХОКГ - на ультразвуковом сканере экспертного класса, оснащенном кардиологическим пакетом программ, с использованием стандартных педиатрических и секторных фазированных датчиков производства Samsung Medison (модель Accuvix A30, Республика

Корея). Применялись стандартные режимы (В-режим, цветовое и импульсноволновое доплеровское картирование).

Анализ инфекционной заболеваемости на II и III этапах исследования проводился на основании опроса детей и их законных представителей и выкопировки данных из первичной медицинской документации. Он учитывал показатели острой респираторной заболеваемости, представленные в таблице 1.

Таблица 1 - Исследуемые показатели инфекционной заболеваемости у детей в раннем и школьном возрасте, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

Показатели инфекционной заболеваемости	Расчет (за 12 месяцев) (формат представления данных)
Распространенность ОРИ	Доля детей, перенесших ОРИ (% (n))
Структура клинических форм ОРИ	Доля каждой клинической формы в общем числе зарегистрированных эпизодов ОРИ в каждой группе(% (n))
Частота ОРИ	Число эпизодов ОРИ, приходящееся на одного ребенка (Me [Q1; Q3])
Продолжительность ОРИ	Длительность течения каждого эпизода ОРИ в днях (Me [Q1; Q3])
Характер течения ОРИ	легкое / среднетяжелое / тяжелое в зависимости от критериев тяжести (% (n))
Распространенность осложненного течения ОРИ	доля детей, перенесших ОРИ с осложнением (% (n))
Частота осложнений ОРИ	Число эпизодов осложненного течения ОРИ на одного ребенка (Me [Q1; Q3])
Структура осложнений ОРИ	Распределение зарегистрированных осложнений (в соответствии с классификацией МКБ-Х) (% (n))
Частота госпитализаций по поводу ОРИ	Количество эпизодов ОРИ или их осложнений, потребовавших стационарного лечения (Me [Q1; Q3])
Индекс резистентности	Расчет показателя по формуле: ИР = А / М, где А – число эпизодов ОРИ за период наблюдения, М – число месяцев наблюдения. Пороговое значение ИР ≥0,33 – критерий включения в группу ЧБД

Для оценки качества жизни детей, родившихся недоношенными, в раннем возрасте использовалась русифицированная версия опросника QUALIN (Qualitede vie du Nourisson, S.Manificat, A.Dazord, France, 1997). Опросник позволяет оценить основные аспекты функционирования ребёнка: «Поведение и общение», «Способность оставаться одному», «Семейное окружение», «Нервно-психическое развитие и физическое здоровье», а также общий уровень качества жизни. Данный инструмент представлен в форме анкет в двух вариантах: для заполнения родителями и наблюдающими детей педиатрами и включает в себя 34 вопроса. На каждый вопрос имеется 6 вариантов ответа от «определённо нет» до «определённо да», а также «я не знаю». Вычислялся средний балл по каждой шкале и общий (суммарный) балл (от 0 до 5 баллов). Чем выше показатель, тем лучше КЖ ребёнка.

Для оценки КЖ детей в возрасте 9-12 лет жизни использовалась русифицированная версия опросника PedsQL™4.0 (Pediatric Quality of Life Inventory, Varni J.et al., USA, 2001). Инструмент предназначен для изучения физического, эмоционального, социального и ролевого функционирования, и включает в себя 23 вопроса (блок для детей в возрасте 8-12 лет жизни), объединенные в вышеперечисленные шкалы. Общее количество баллов для всех шкал рассчитывается по 100-балльной системе после процедуры шкалирования. Чем выше итоговая оценка, тем выше качество жизни ребенка. Суммарный балл по всем шкалам опросника вычисляется как среднее значение по всем шкалам функционирования.

На III этапе для изучения маркеров иммунной и гормонально-метаболической дисфункции у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, обследование было дополнено лабораторными методами – общеклиническим (общий анализ крови), биохимическим (биохимический анализ крови) и специфическим (гормональный и иммунологический профиль, оценка герпесвирусной нагрузки), что отражено в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика методов лабораторного исследования у детей в 9-12 лет жизни, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

Направление исследования	показатель	биоматериал	метод
Исследование периферической крови	Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой	венозная кровь	Автоматический анализ и ручная микроскопия
Биохимические исследования	глюкоза, билирубин общий и прямой,АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий белок, альбумины, натрий, калий, кальций общий и ионизированный, креатинин, мочевина, железо, холестерин	венозная кровь	Стандартные фотометрические методы
Гормональные показатели	ТТГ, Т4свободный (св.), кортизол, инсулин, инсулиноподобный фактора роста-1 (ИФР-1), эстрадиол для девочек, тестостерон для мальчиков	венозная кровь	Иммуноферментный анализ (ИФА)
Показатели врожденного иммунитета	Интерферон-альфа (ИФН-α) и интерферон-гамма (ИФН-γ) Интерферон-альфа (ИФН-α)	венозная кровь слюна	Иммуноферментный анализ (ИФА)
Показатели гуморального звена адаптивного иммунитета	сывороточные иммуноглобулины A, M, G (IgA, IgM, IgG)	венозная кровь	Иммуноферментный анализ (ИФА)
Показатели мукозального звена адаптивного иммунитета	Секреторный иммуноглобулин А (sIgA)	венозная кровь, слюна	Иммуноферментный анализ (ИФА)
Серопревалентность к ГВИ	Антитела класса IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) (капсидный антиген)	венозная кровь	Иммуноферментный анализ (ИФА)
Молекулярно-генетическое исследование	ДНК ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ	венозная кровь, слюна	Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Общий анализ крови был выполнен с использованием автоматизированного анализа (на автоматическом гематологическом анализаторе URIT – 3020 (URIT Medical Electronic Co., Ltd, Китай)) и ручной

микроскопии. На основании полученной лейкоцитарной формулы был рассчитан лейкоцитарный индекс Гаркави (ИГ) (лимфоциты / сегментоядерные нейтрофилы), а также нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО) (абсолютное число нейтрофилов / относительное число лимфоцитов). Биохимическое исследование крови проводилось на автоматических биохимических анализаторах «DIRUICS-T240» (Dirui Industrial Co., Ltd, Китай) и«SAPPHIRE 400» (Hirose Electronic System Co., Ltd, Япония) стандартными наборами реагентов «ВЕКТОР-БЕСТ» (РФ). Гормональные, иммунологические и серологические исследования проводились методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на микропланшетном ридере BIORAD Model 680 (Bio-Rad Laboratories, США). Использовались наборы реагентов следующих производителей: АО «Витал» (РФ), ООО «Хема» (РФ), DRG (Германия), ЗАО «Вектор Бест» (РФ), НПО «Диагностические системы» (РФ).

Молекулярно-генетическое исследование образцов сывороток крови и слюны подразумевало проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) качественным методом в реальном времени с детекцией по технологии TaqMan на амплификаторе Rotor-GeneQ (Qiagen, Германия) с использованием набора реагентов "АмплиСенс® EBV, CMV, HHV6A/B-скрин-FL" (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ).Выделение ДНК герпесвирусов (ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ) осуществлялось с использованием коммерческого набора для выделения ДНК "АмплиСенс® ДНК-сорб-АМ" " (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ). Концентрация и чистота выделенной ДНК контролировалась спектрофотометрически.

IV этап исследования заключался в разработке, проведении и оценке эффективности программы реабилитационно-восстановительных мероприятий для детей с частым и осложненным течением ОРИ в 9-12 лет жизни, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. На данном этапе в исследование было включено 30 детей группы 1 с частым и осложненным течением ОРИ. Из них 18 детей 1А и 12 детей подгруппы 1Б. Методом стратифицированной рандомизации была сформирована группа вмешательства в количестве 20 детей и группа

невмешательства в количестве 10 детей. Программа РВМ включала в себя основные модули: иммунокоррекции (основные компоненты – иммунокоррекция с использованием лекарственной формы, содержащей интерферон α-2b человеческий рекомбинантный с (гель, 36000 МЕ/г) (Виферон® гель), санация очагов хронической инфекции, элиминационные мероприятия), метаболической коррекции (основные компоненты - охранительный режим и рациональное питание), и психокоррекции (основные компоненты - дыхательная гимнастика, кинезиологические упражнения, мышечная релаксация по Джекобсону, арт-терапия). Активная фаза программы продолжалась 1 месяц и включала все три модуля. Далее в течение 6 месяцев осуществлялась поддерживающая фаза программы (метаболическая и психокоррекция) для закрепления навыков модификации образа жизни и самоконтроля. Затем проводилась оценка эффективности программы РВМ по показателям клинической характеристики ОРИ, школьной тревожности и качества жизни.

2.3. Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) в соответствии с руководством по эксплуатации пакета прикладных программ STATISTICA О.Ю. Ребровой, 2002 г. и Microsoft Excel for Windows 10.0. При статистической обработке материала выявлено отсутствие нормального распределения большинства данных по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилко, поэтому для дальнейшего статистического анализа использовались непараметрические методы. Формат представления данных: в виде медианы (Me) с указанием квартилей в виде [Q1; Q3] (где Me – медиана; Q1, Q3 – 1-й и 3-й квартили) для количественных переменных; в относительных (%) и абсолютных (n) значениях и для качественных

переменных. Критическим уровнем значимости используемых статистических критериев считался 0,05.

Сравнение количественных признаков двух независимых групп выполняли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Качественные признаки анализировали Сравнительный анализ данных двух независимых групп проводился с использованием критерия $\chi 2$ Пирсона. В случае ожидаемых частот <5 для таблиц 2 × 2 применяли точный критерий Фишера. Количественные показатели двух зависимых групп сопоставляли посредством парного критерия Вилкоксона. Формат представления результатов применения парного критерия Вилкоксона: значение Т-статистики Вилкоксона и точного p-value. Данные зависимых групп описывались как Me [Q1; Q3]. Анализ направления и силы статистической связи между двумя количественными или порядковыми признаками осуществлялся с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Формат представления результатов: значение коэффициента корреляции Спирмена (r) и значение p-value. Направление связи между признаками трактовалось как положительное при r= "+", отрицательная при r = "-", отсутствие связи при r = 0. Сила связи трактовалась как слабая (или отсутствие) при $0,00 \leq r < 0,30$; умеренная при $0,30 \leq r < 0,50$; сильная при $0,50 \leq r < 0,70$; очень сильная при $0,70 \leq r < 1,00$.

Для оценки шанса наступления исхода в группе, подверженной воздействию фактора риска, в сравнении с шансом наступления исхода в группе, не подверженной воздействию фактора риска, в рамках бинарных признаков использовался метод отношения шансов (OR) с указанием их 95% доверительных интервалов (ДИ). Расчет OR проводился по формуле: $OR = (A/C) / (B/D) = (A \times D) / (B \times C)$, где A, B, C, D - указанные частоты в четырехпольной таблице сопряженности. При OR> 1 - данный фактор является фактором риска исхода; при OR = 1 - фактор не ассоциирован с исходом;OR< 1 - фактор снижает шанс наступления исхода. При 95% ДИ, отличному от 1,

устанавливалась статистически значимая связь. Формат представления данных: OR; ДИ 95%; p-value.

Для оценки вероятности (риска) наступления исхода в группе риска в сравнении с группой контроля использовался метод отношения рисков (RR)с указанием их 95% ДИ. Расчет RR проводился по формуле: RR = [A / (A+B)] / [C / (C+D)], где A, B, C, D - частоты в четырехпольной таблице сопряженности. При RR> 1 - риск наступления исхода в группе риска выше, чем в контрольной; при RR = 1 - риск наступления исходов одинаков группе риска и контроля; RR< 1 - риск наступления исхода в группе риска ниже, чем в контрольной. При 95% ДИ, отличному от 1, устанавливалась статистически значимая связь. Формат представления данных: RR; ДИ 95%; p-value.

Анализ выживаемости НД в зависимости от массы тела при рождении и наличия инфекционных факторов в перинатальном периоде, проводился с использованием метода Каплана-Майера. Визуализирующим компонентом данного метода являлось построение ступенчатых кривых выживаемости. Проверка статистической значимости различий между кривыми выживаемости групп и подгрупп осуществлялась с использованием критерия Мантеля-Кокса (log-ranktest). Формат представления данных: значение Z-статистики (эквивалентной $\chi 2$ при 1 степени свободы) и p-value, а также графическое представление.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Перинатальные факторы риска рождения детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении

В соответствии с первой задачей на ретроспективном этапе исследования проанализированы ведущие перинатальные факторы риска рождения НД с ЭНМТ и ОНМТ, а также их заболеваемость и выживаемость на этапе родовспомогательных учреждений. Детально изучались особенности социально-демографического, биологического, акушерско-гинекологического анамнезов матерей недоношенных детей, особенности течения их беременности и родов. Социально-демографические факторы риска рождения детей с ЭНМТ и ОНМТ представлен в Таблице 3.

Таблица 3 - Социально-демографические факторы риска рождения детей

Признак	Группа 1 (n=182)	Подгруппа 1А (n=50)	Подгруппа 1Б (n=132)	Группа 2 (n=40)	p<0,05
Средний возраст, лет (Me [Q1; Q3])	30 [26; 34]	32 [28; 35]	29 [25; 33]	29 [25; 33]	*,**
Отсутствие высшего образования, % (n)	58,2 (106)	54 (27)	59,8 (77)	57,5 (23)	-
Отсутствие официального трудоустройства,% (n)	35,7 (65)	36,0 (18)	35,6 (47)	20,0 (8)	**,***,****
Тяжелые условия труда, % (n)	10,4 (19)	22,0 (11)	6,0 (8)	5,0 (2)	*,**
Проживание в сельской местности, % (n)	30,8 (56)	28 (14)	31,8 (42)	10,0 (4)	***,****
Незарегистрированный брак, % (n)	32,4 (59)	34,0 (17)	31,8 (42)	25,0	-

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

**** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

В подгруппе 1Б в сравнении с группой 2 значимо преобладала доля женщин, проживающих в сельской местности. Матери детей подгруппы 1А были значимо старше матерей подгруппы 1Б и группы 2 (их медиана возраста превышала 30 лет). Также они достоверно чаще трудились в тяжелых условиях, сопряженных с воздействием высоких и низких температур, химических средств, тяжёлой физической нагрузкой (маляр, слесарь, уборщицы, дежурный по переезду на железной дороге, работа в котельной, крановщик и др.). Также значимым социально-демографическим фактором риска рождения НД являлось отсутствие официального трудоустройства женщин.

С целью определения силы ассоциации установленных факторов с риском рождения НД в зависимости от массы тела при рождении был проведен анализ отношения шансов (OR) с 95% ДИ. Наиболее сильной связью с рождением НД (OR=4,1 [1,39-12,08], p=0,006) и, в частности, детей подгруппы 1Б (OR=4,20 [1,39-12,70], p=0,007), обладал такой фактор риска как проживание женщины в сельской местности. Возраст матери старше 30 лет являлся значимым фактором риска рождения детей с ЭНМТ (OR=3,95 [1,64-9,52], p=0,002). Отсутствие официального трудоустройства продемонстрировало тенденцию к увеличению шанса рождения НД (OR=2,3 [0,99-5,23], p=0,052), но не достигло статистической значимости.

В 50% случаев беременность у матерей в обеих группах наступала на фоне хронической соматической патологии. Преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, панкреатит, гастродуоденит), мочевыделительной системы (МВС) (хронический пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь), а также болезни сердечно-сосудистой и системы кровообращения (артериальная гипертензия, существовавшая до беременности, варикозная болезнь нижних конечностей). Доля матерей, имеющих два и более заболеваний, в основной группе была в 2,8 раз выше (20,9% (38) матерей), чем в контрольной (7,5% (3), $p<0,05$), однако, анализ отношения шансов не выявил статистической значимости (OR=3,25 [0,95-11,13], p=0,062).

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез значимо чаще регистрировался у матерей группы 1 (Таблица 4).

Таблица 4 – Акушерско-гинекологические факторы риска рождения детей

признак	Группа 1 (n=182 / n=133†)	Подгруппа 1А (n=50 / n=45†)	Подгруппа 1Б (n=132 / n=88†)	Группа 2 (n=40 / n=27†)	p<0,05
ОАГА, % (n)	91,2 (166)	92,0 (46)	90,9 (120)	77,5 (31)	****
Артифициальные аборты, % (n)	51,1 (68)	51,1 (23)	51,1 (45)	48,1 (13)	-
Выкидыши, % (n)	27,1 (36)	31,1 (14)	25,0 (22)	7,4 (2)	**,***,****
Мертворождения, % (n)	0,8 (1)	2,2 (1)	0 (0)	0 (0)	-
Преждевременные роды, % (n)	6,8 (9)	4,4 (2)	8,0 (7)	3,7 (1)	-
Замершие беременности, % (n)	7,5 (10)	11,1 (5)	5,7 (5)	3,7 (1)	-
Внематочные беременности, % (n)	5,3 (7)	8,9 (4)	3,4 (3)	3,7 (1)	-
Гинекологические заболевания неинфекционного генеза, % (n)	77,5 (141)	82,0 (41)	75,8 (100)	72,5 (29)	-
Гинекологические инфекционно-воспалительные заболевания, % (n)	27,5 (50)	40 (20)	22,7 (30)	17,5 (7)	*,**

Примечание: n† - число повторнобеременных женщин, для которых проводился расчет показателей: артифициальные аборты, выкидыши, мертворождения, преждевременные роды, замершие беременности, внематочные беременности.

* - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

**** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

У всех повторнобеременных женщин с одинаковой частотой в анамнезе регистрировались артифициальные аборты. При этом в основной группе их максимальное число достигало 9, а абортов по медицинским показаниям - 2.

Выкидыши значимо чаще регистрировались у матерей НД с максимальным значением в подгруппе 1А. У последних в 57,1% (8) случаев отмечались повторные эпизоды, что значимо чаще, чем в подгруппе 1Б (20,8% (5), $p<0,05$). Мертворождение в анамнезе зарегистрировано у единственной женщины подгруппы 1А. Несмотря на то, что гинекологические заболевания неинфекционного генеза с сопоставимой частотой отмечались у всех женщин, в подгруппе 1А достоверно чаще (18% (9)) в сравнении с группой контроля (2,5% (1), $p<0,05$) и подгруппой 1Б (0% (0), $p<0,05$) матери имели эндометриоз. Инфекционно-воспалительный характер гинекологической патологии (хронические урогенитальные инфекции, в том числе, трихомонадной и хламидийной этиологии, а также хронические воспалительные заболевания (кольпиты, аднекситы, сальпингоофориты)) статистически значимо чаще отмечался у матерей подгруппы ЭНМТ в сравнении с подгруппой ОНМТ и группой контроля.

Анализ отношения шансов подтвердил вклад наличия ОАГА (OR=5,38 [1,21-23,81], p=0,0003) в риск рождения НД. Установленный диагноз эндометриоза (OR=8,44 [1,01-70,33], p=0,0007), а также выкидыши и мертворождения (OR=8,33 [1,75-39,55], p=0,0003) повышали шанс рождения НД с ЭНМТ в 8 раз, наличие гинекологических ИВЗ - в 3 раза (OR=3,14 [1,16-8,48], p=0,021).

Течение беременности протекало с осложнениями у 95,05% (173) матерей группы 1 (Таблица 5). Инфекционно-воспалительные заболевания экстрагенитальной локализации (острые респираторные заболевания (ОРЗ) и их бактериальные осложнения, острые кишечные инфекции, герпесвирусные инфекции, цистит, пиелонефрит, стрептодермия) значимо чаще регистрировались у матерей НД 28,6% (52) перенесли ОРЗ, из них у 13,5% (7) развились бактериальные осложнения: пневмония, синусит, в том числе гнойный пансинусит. В группе 2 матери перенесли ОРЗ только в легкой форме. Активная форма цитомегаловирусной инфекции была зарегистрирована у 3 матерей основной группы при отсутствии в группе 2, активная форма

инфекции, вызванной вирусами простого герпеса 1 и 2 типа (лабиальная форма) – также у 3 матерей группы 1 и одной матери группы 2. Экстрагенитальные ИВЗ во время беременности повышали шанс рождения НД в 2,9 раз (OR=2,85 [1,32-6,16], p=0,006), а детей с ЭНМТ при рождении - в 4,5 раза (OR=4,5 [1,8-11,3], p=0,001).

Гинекологические ИВЗ с одинаковой частотой отмечались у всех матерей, за исключением кольпита, который значимо чаще регистрировался в подгруппе 1А (24% (12) в сравнении с 10% (4) в группе 2, p<0,05). Однако, данный фактор, как независимый критерий рождения НД с ЭНМТ, не достиг статистической значимости (OR=2,84 [0,84-9,62], p=0,116). Обращала на себя внимание высокая доля женщин группы 1, и особенно подгруппы 1А, с отсутствием адекватного лечения ИВЗ гинекологического генеза. Было установлено, что данный показатель являлся предиктором рождения НД (OR=3,03 [1,13-8,14], p=0,028) и особенно детей с ЭНМТ (OR=3,94 [1,83-11,93], p=0,013).

Доля матерей группы 1 с УПБ была в 2 раза выше доли матерей группы 2, а с преэклампсией - в 6 раз выше. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) регистрировалась исключительно у женщин с преждевременными родами, причем в подгруппе 1А доля таких женщин, превышала аналогичную в подгруппе 1Б в 4,5 раза. Для матерей группы 1 также была характерна патология плаценты в виде преждевременного ее созревания (2,7% (5) случаев в сравнении с единичным случаем в контрольной группе, p>0,05) и предлежания (4,9% (9) случаев в сравнении с отсутствием в группе контроля, p>0,05). Таким образом, статистически достоверным предиктором рождения НД являлась УПБ (OR=3,74 [1,81-7,75], p=0,001). Наличие преэклампсии повышало шанс рождения детей с ОНМТ в 7 раз (OR=7,00 [1,01-53,83], p=0,018), а ИЦН являлся независимым фактором риска рождения детей с ЭНМТ (OR=26,3 [4,24-63,45], p<0,001). Предикторами рождения НД с ЭНМТ и ОНМТ у матерей группы 1 являлись признаки хронической плацентарной недостаточности (нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК),

хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), хроническая гипоксия плода (ХГП)) (OR=24,87 [10,04-61,62], p<0,01). Маловодие также значимо чаще встречалось в подгруппе ЭНМТ (в сравнении с контрольной группой) и повышало шанс рождения таких детей (OR=23,58 [1,34-44,58], p=0,005).

Таблица 5 - Факторы риска рождения детей, ассоциированные с осложнениями беременности

Признак	Группа 1 (n=182)	Подгруппа 1А (n=50)	Подгруппа 1Б (n=132)	Группа 2 (n=40)	p<0,05
ИВЗ экстрагенитальные, % (n)	54,9 (100)	66,0 (33)	50,8 (67)	30,0 (12)	**,***,****
ИВЗ гинекологические, % (n)	35,2 (64)	40,0 (20)	33,3 (44)	30,0 (12)	-
Отсутствие адекватного лечения гинекологических ИВЗ, % (n)	30,2 (55)	36,0 (18)	26,5 (35)	12,5 (5)	**,****
УПБ, % (n)	64,3 (117)	66,0 (33)	63,6 (84)	34,2 (13)	**,***,****
ИЦН, % (n)	10,4 (19)	24,0 (12) **	5,3 (7)	0 (0)	*
Преэклампсия, % (n)	15,4 (28)	14,0 (7)	15,9 (21)	2,5 (1)	**,***,****
Признаки хронической плацентарной недостаточности, % (n)	84,1 (153)	86,0 (43)	83,3 (110)	18,0 (7)	**,***,****
Маловодие, % (n)	10,4 (19)	22,0 (11)	6,1 (8)	0 (0)	**,****
Многоводие, % (n)	3,3 (6)	4,0 (2)	3,0 (4)	2,5 (1)	-

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

**** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

Учитывая патологическое течение беременности, все женщины группы 1 (100% (182) против 72,5% (29) в группе 2, p=0,01) получали медикаментозную нагрузку с целью коррекции осложнений.

Среди женщин, родивших детей с ОНМТ и ЭНМТ, 4 – не состояли на «Д» учёте в женской консультации; для 2 из них беременность нежеланная;4 - поздно встали на «Д» учёт в женской консультации (после 12 недель);6 – не обследованы, 6 –недообследованы; 1 женщина не отказалась от курения во время беременности, 1 женщина страдала алкоголизмом в сочетании с астено-невротическим синдромом и токсической энцефалополинейропатией, 2 женщины совершали инъекции наркотиков.

Недоношенные дети рождались в среднем от 2 беременности (у двоих матерей основной группы это была тринадцатая беременность), 2 родов (максимальный паритет в родах в обеих группах – 5).

В подгруппе 1Б в 84,8% (112), в подгруппе 1А – в 60% (30) ($p<0,05$), и в группе 2 – 32,5% (13) ($p<0,05$) беременность завершилась оперативно путем кесарева сечения.

Непосредственными причинами преждевременных родов (ПР) являлись: тяжелая преэклампсия (21,9% (40)), признаки хронического внутриутробного неблагополучия плода (15,4% (28)), кровотечение вследствие преждевременной отслойки плаценты (23,1% (42)), преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) и дородовое излитие околоплодных вод (ОПВ) (4,9% (9)), причина не установлена (25,8% (47)).

Таким образом, установлено, что наиболее значимыми факторами риска рождения НД с ЭНМТ и ОНМТ являлись признаки хронической плацентарной недостаточности, дополнительно для детей, родившихся с массой тела менее 1000 грамм на сроке гестации менее 28 недель – ИЦН, а детей, родившихся с ОНМТ – преэклампсия у матери. Высокой статистической значимостью, но меньшей силы обладали такие предикторы рождения НД как УПБ и ОАГА. Шанс рождения детей с ЭНМТ повышали эндометриоз, выкидыши и мертворождения в анамнезе, возраст матери старше 30 лет, перенесенные экстрагенитальные ИВЗ во время беременности и гинекологические ИВЗ, особенно при отсутствии их адекватного лечения. Шанс рождения детей с ОНМТ возрастал при проживании женщины в сельской местности.

Далее был проведен анализ патоморфологических особенностей последов НД с ЭНМТ и ОНМТ, которые отражали особенности течения беременности, а в дальнейшем были сопоставлены с характером патологии в неонатальном периоде. Основные патологические изменения в последе представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Основные патологические процессы в последе у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении

Патологические процессы в последе	Подгруппа 1А (n=50)	Подгруппа 1Б (n =132)	p
Инфекционно-воспалительные, % (n)	70,0 (35)	37,1 (49)	p<0,05
Нарушение созревания, % (n)	32,0 (16)	28,8 (38)	p>0,05
Дистрофические, % (n)	24,0 (12)	28,0 (37)	p>0,05
Компенсаторно-приспособительные, % (n)	76,0 (38)	65,9 (87)	p>0,05
Нарушение кровообращения, % (n)	54,0 (27)	74,2 (98)	p>0,05

Примечание: p - значимость критерия достоверности при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

Необходимо отметить, что в подгруппе 1А в 1,9 раз чаще в сравнении с подгруппой 1Б регистрировались инфекционно-воспалительные изменения в последе (p<0,05). Это указывает на доминирование острого инфекционно-воспалительного фактора в реализации преждевременных родов на сроке гестации менее 28 недель. В подгруппе 1Б в 1.4 раза чаще, чем в подгруппе 1А отмечались нарушения кровообращения в последе, что являлось патоморфологическим подтверждением сосудистых нарушений, характерных, в том числе, для преэклампсии у матери и хронической плацентарной недостаточности. Это указывает на доминирование сосудисто-плацентарного

механизма в реализации преждевременных родов на сроке гестации 28-31 неделя. Дистрофические и компенсаторно-приспособительные изменения в последе в обеих подгруппах являлись неспецифическими и отражали его реакцию на патологические воздействия. Выявленные основные инфекционно-воспалительные изменения в последе у НД отражены на Рисунке 2.

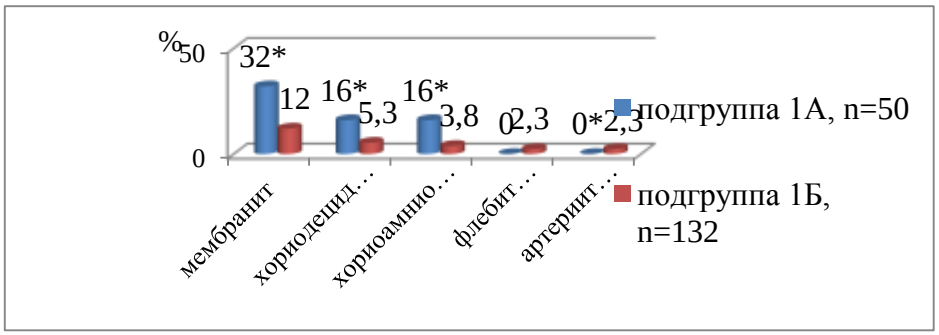

Рисунок 2 - Основные инфекционно-воспалительные изменения в последе у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении

Примечание: * - значимость критерия достоверности при $p<0,05$ при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

Установлено, что у детей с ЭНМТ статистически значимо чаще, чем в подгруппе 1Б регистрировались мембранит, хориодецидуит и хориоамнионит. Это подтверждает значимость восходящего пути инфекционно-воспалительного процесса, который затрагивает не только децидуальную ткань, но и плодные оболочки, то есть свидетельствует о более распространенном процессе. В подгруппе 1Б признаки восходящего инфицирования у троих детей сопровождались флебитом и артериитом пуповины, что свидетельствовало о развитии у них фетального воспалительного ответа.

Выявленные инфекционно-воспалительные изменения в последах у НД имели различный характер воспаления (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Характер воспаления последа у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении

Установлено, что в подгруппе 1А преобладал гнойный и серозно-гнойный характер воспаления (77,14% (27)), что достоверно чаще, чем в подгруппе 1Б (53,06% (26), $p<0,05$). Это свидетельствует о более остром и активном течении инфекционно-воспалительного процесса преимущественно бактериальной этиологии. Учитывая высокую частоту воспалительных поражений плодных оболочек, можно предположить формирование активного восходящего бактериального процесса в инициации преждевременных родов. В подгруппе 1Б преобладало серозное воспаление.

При микробиологическом исследовании последа у 46 (25,3%) НД, из которых у 39 (84,8%) НД в титре более 10^5 КОЕ/мл, были выделены такие условно-патогенные представители семейства Enterobacteriaceae как E.coli, Citrobacter spp., Enterobacter spp. Полученные данные в совокупности с основными инфекционно-воспалительными патоморфологическими изменениями последа свидетельствуют о значимой роли восходящего пути бактериальной инфекции последа в реализации преждевременных родов. Также были выделены коагулазонегативные стафилококки, однако, истинная колонизация последа в данном случае спорна.

Для установления взаимосвязи между ведущими патологическим изменениями в последе у детей основной группы и ведущими факторами риска

их рождения был проведен анализ отношения шансов. Установлено, что у НД, родившихся с ЭНМТ экстрагенитальные ИВЗ матери во время беременности повышали шанс развития инфекционно-воспалительных изменений в последе у НД с ЭНМТ в 24 раза (OR=24,00 [4,94; 116,50], p<0,001), отсутствие адекватного лечения гинекологических ИВЗ во время беременности – более чем в 5 раз (OR=5,47 [1,07; 27,94], p=0,003). Выявлена тенденция к ассоциации кольпита (OR=6,42 [0,75; 55,09], p=0,112) с развитием инфекционно-воспалительных изменений в последе у этих детей, однако, статистическая значимость не была достигнута. Гнойный и серозно-гнойный характер воспаления в последе повышал шанс развития хронической плацентарной недостаточности в 9 раз (OR=9,18 [1,01; 83,09], p<0,001), а маловодие практически в 13 раз (OR=12,94 [1,51; 111,15], p=0,018). Мембранит (OR=3,21 [0,35; 29,22], p<0,215) и хориоамнионит (OR=3,59 [0,19; 69,24], p<0,413) также имели тенденцию к ассоциации с признаками внутриутробного неблагополучия плода, однако, статистическая значимость не была достигнута. Полученные данные подтверждают значимость инфекционно-воспалительных заболеваний матери (экстрагенитальных и гинекологических), особенно при отсутствии адекватного лечения в подгруппе 1А, в развитии острого гнойного и серозно-гнойного воспаления последа, преимущественно восходящим путем инфицирования. Данные факторы могли способствовать реализации преждевременных родов наиболее часто за счет преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО). Шанс развития ПРПО повышался при наличии в последе мембранита (OR=26,67 [4,64; 53,69], p<0,001), хориоамнионита (OR=51,80 [5,23; 512,85], p<0,001), гнойного и серозно-гнойного характера их воспаления (OR=15,13 [1,77; 129,43], p<0,001).

Для детей подгруппы 1Б установлено, что выявленные нарушения кровообращения в последе ассоциированы с преэклампсией у матери (OR=47,6 [6,1; 71,2], p<0,001) и признаками хронической плацентарной недостаточности (OR=56,7 [20,8; 181,4], p<0,001). Это подтверждает то, что одним из значимых факторов риска рождения НД с ОНМТ является преэклампсия у матери во

время беременности, ассоциированная с сосудистой плацентарной дисфункцией, что может приводить приводить к хронической плацентарной недостаточности.

Также были проанализированы результаты исследования НД в родовспомогательных учреждениях на маркеры микоплазменной, хламидийной и герпесвирусных инфекций методом прямой иммунофлюоресценции (ИФЛ) в мазках из зева, пробах мочи и крови. Частота обнаружения прямых вирусно-бактериальных маркеров у детей основной группы представлена на Рисунке 4.

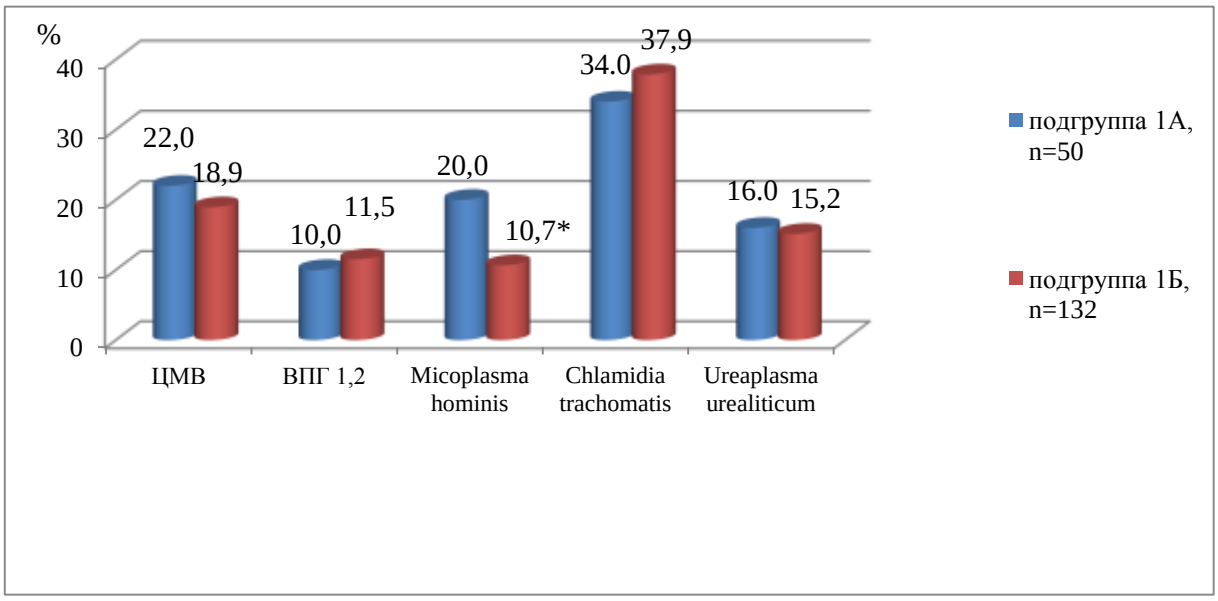

Рисунок 4 – Частота обнаружения вирусно-бактериальных маркеров у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Примечание: учитывался положительный результат хотя бы в одном из исследованных биоматериалов методом прямой ИФЛ

* - значимость критерия достоверности при $p<0,05$ при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

График демонстрирует высокую частоту перинатального инфицирования НД с ЭНМТ и ОНМТ при рождении вирусно-бактериальными возбудителями, что подтверждено обнаружением их антигенов в биологических средах. Наиболее часто у всех НД обнаруживались антигены Chlamydia trachomatis. Статистически достоверные различия между подгруппами выявлены по частоте

обнаружения антигенов Mycoplasma hominis (в подгруппе 1А достоверно чаще, чем у детей с ОНМТ при рождении). Различий между подгруппами по выявлению антигенов ЦМВ во всех биологических средах не обнаружено, однако, в моче антигены данного возбудителя статистически значимо чаще обнаруживались в подгруппе 1А в сравнении с подгруппой 1Б (18% (9) в подгруппе 1А в сравнении с 9,09% (12) в подгруппе 1Б, $p<0,05$), что является признаком активной репликации вируса.

Учитывая преобладание в подгруппе 1А восходящего инфекционного пути реализации преждевременных родов, был проведен анализ отношения шансов ассоциации наличия антигенов в биологических средах с соответствующими инфекционными факторами. Наиболее значимый вклад в развитие инфекционно-воспалительных изменений последа, мембранита и хориоамнионита, а также ПРПО, ассоциированных с ИВЗ матери во время беременности, вносил антиген Mycoplasma hominis. Гнойное и серозно-гнойное воспаление последа в большей степени было ассоциировано с обнаружением ЦМВ, хотя вклад Mycoplasma hominis в данном случае также оставался значимым (Таблица 7). Ureaplasma urealyticum вносила значимый вклад в развитие большинства нарушений, представленных в таблице, за исключением гнойного и серозно-гнойного характера воспаления. Данный возбудитель является наиболее распространенным представителем урогенитальной флоры семейства микоплазм, и по всей видимости, усиливает их патогенетическое воздействие. Для Chlamydia trachomatis выявлена значимая ассоциация только в отношении хориоамнионита, что может объясняться их склонностью к персистенции. ЦМВ вносили значимый вклад в развитие всех нарушений, и это единственный возбудитель, ассоциированный в подгруппе 1А с нарушениями кровообращения в последе. Для ВПГ 1,2 в подгруппе 1А не выявлено статистически достоверных ассоциаций с рассматриваемыми нарушениями.

Таблица 7 - Анализ ассоциаций между инфекционными возбудителями, выделенными в биологических средах, патоморфологическими изменениями последа и патологией беременности у матерей подгруппы 1А.

Показатель	ЦМВ	Mycoplasma hominis	Chlamydia trachomatis	Ureaplasma urealyticum
Мембранит	OR=7,50 [1,49; 37,76], p=0,015	OR=16,00 [2,61; 98,05], p=0,003	OR=2,78 [0,79; 9,77], p=0,11	OR=9,60 [1,57; 58,65], p=0,014
Хориоамнионит	OR=51,80 [3,96; 677,34], p=0,003	OR=91,00 [7,42; 1115,64], p<0,001	OR=8,45 [1,31; 54,44], p=0,025	OR=21,67 [3,25; 144,51], p=0,001
Инфекционно-воспалительные изменения последа	OR=26,00 [4,53; 149,33], p<0,001	OR=48,46 [4,92; 477,37], p<0,001	OR=1,63 [0,52; 5,12], p=0,422	OR=35,00 [3,56; 344,06], p=0,002
Гнойное и серозно-гнойное воспаление	OR=20,00 [3,79; 105,43], p<0,001	OR=11,00 [1,77; 68,32], p=0,01	OR=1,88 [0,61; 5,76], p=0,271	OR=3,00 [0,48; 18,78], p<0,246
ПРПО	OR=9,24 [1,84; 46,43], p=0,007	OR=27,22 [4,73; 156,53], p<0,001	OR=2,45 [0,62; 9,72], p=0,215	OR=19,44 [3,17; 119,22], p=0,001
Нарушение кровообращения в последе	OR=10,50 [2,08 53,03], p=0,004	OR=4,21 [0,83 21,34], p=0,08	OR=2,34 [0,76; 7,23], p=0,14	OR=3,50 [0,63; 19,44], p=0,15
ИВЗ матери во время беременности	OR=32,61 [5,29; 200,88], p<0,001	OR=60,00 [6,10; 590,02], p<0,001	OR=1,27 [0,39; 4,10], p=0,693	OR=16,67 [2,63; 105,58], p=0,003

Учитывая сочетание в подгруппе 1Б сосудисто-плацентарных и инфекционно-воспалительных путей реализации преждевременных родов, был проведен анализ ассоциаций между наличием антигенов в биологических средах и соответствующими нарушениями со стороны последа и матери.

Инфекционно-воспалительные заболевания беременной женщины были ассоциированы с выявлением всех рассматриваемых возбудителей. Не

установлено значимых ассоциаций между наличием антигенов возбудителей и инфекционно-воспалительными изменениями последа, мембранитом и ПРПО. Это подтверждает менее значимую роль воспаления плодных оболочек у детей, родившихся с ОНМТ в сравнении с подгруппой 1А. Наличие ЦМВ наиболее значимо повышало шанс развития нарушений кровообращения в последе, Chlamydia trachomatis и Ureaplasma urealyticum также вносили вклад в эти нарушения (Таблица 8).

Таблица 8 - Анализ ассоциаций между инфекционными возбудителями, выделенными в биологических средах, патоморфологическими изменениями последа и патологией беременности у матерей подгруппы 1Б

Показатель	ЦМВ	ВПГ 1,2	Mycoplasma hominis	Chlamydia trachomatis	Ureaplasma urealyticum
Нарушение кровообращения в последе	OR=2,85 [1,12; 7,25], p=0,028	OR=2,15 [0,89; 5,19], p=0,089	OR=2,28 [0,95; 5,47], p=0,065	OR=2,62 [1,15; 5,97], p=0,022	OR=2,45 [1,02; 5,89], p=0,045
Инфекционно-воспалительные изменения последа	OR=2,03 [0,82; 5,02], p=0,12	OR=1,85 [0,75; 4,58], p=0,18	OR=2,19 [0,89; 5,39], p=0,09	OR=1,88 [0,76; 4,64], p=0,17	OR=1,91 [0,77; 4,72], p=0,16
Мембранит	OR=2,09 [0,85; 5,15], p=0,11	OR=1,85 [0,75; 4,58], p=0,18	OR=2,37 [0,96; 5,84], p=0,06	OR=1,64 [0,67; 4,04], p=0,28	OR=1,97 [0,80; 4,86], p=0,14
ПРПО	OR=1,88 [0,76; 4,64], p=0,17	OR=1,71 [0,69; 4,22], p=0,25	OR=2,13 [0,87; 5,25], p=0,10	OR=1,56 [0,64; 3,84], p=0,33	OR=1,88 [0,76; 4,64], p=0,17
ИВЗ матери во время беременности	OR=3,52 [1,58; 7,85], p=0,002	OR=2,38 [1,02; 5,55], p=0,045	OR=3,08 [1,38; 6,88], p=0,006	OR=3,72 [1,72; 8,05], p=0,001	OR=3,35 [1,48; 7,58], p=0,004

Это можно объяснить склонностью ЦМВ к повреждению сосудистого эндотелия и формированию микротромбозов. На фоне выявленной у беременных женщин сосудистой патологии, инфекционные агенты могут выступать в роли триггеров, усугубляющих нарушение кровообращения в последе.

3.2. Заболеваемость и выживаемость детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, на этапе родовспомогательных учреждений

Основные показатели НД с ЭНМТ и ОНМТ при рождении представлены в Таблице 9.

Таблица 9 - Характеристика НД с ЭНМТ и ОНМТ при рождении

Показатель (Me [Q1; Q3])	Подгруппа 1А (n=50)	Подгруппа 1Б (n=132)	Группа 2 (n=40)	p<0,001
Масса тела, грамм	903,00 [780,00; 980,00]	1342,500 [1223,00; 1436,500]	3450,00 [3300,00; 3700]	*,**,***
Длина тела, см	31,2 [29,8; 33,4]	34,5 [31,0; 36,6]	51,0 [49,5; 53,6]	*,**,***
Окружность головы, см	25,0 [23,0; 26,0]	28,0 [27,0; 29]	36,0 [36,0; 39,0]	*,**,***
Окружность груди, см	22,0 [20,0; 23,0]	26,0 [24,0; 27,0]	34,0 [34,0; 34]	*,**,***
Гестационный возраст, нед.	26,50 [26,0; 27,0]	30,0 [29,0; 31,0]	39,0 [38,0; 40,0]	*,**,***
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	2,0 [2,0; 3,0]	4,0 [3,0; 5,0]	8,0 [8,0; 8,0]	*,**,***
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	4,0 [3,0; 4,0]	5,0 [4,0; 6,0]	8,0 [8,0; 9,0]	*,**,***
Оценка по шкале Апгар на 20 минуте	4,0 [4,0; 5,0]	5,5 [5,0; 6,0]		*

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

**** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

Подтверждены статистически значимые различия при p<0,05 по представленным показателям между группами и подгруппами.

Недоношенным детям в зависимости от тяжести состояния при рождении проводилась респираторная поддержка, основные методы которой представлены в Таблице 10.

Таблица 10 - Частота основных методов респираторной поддержки детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Метод респираторной поддержки	ЭНМТ(n=50)	ОНМТ(n=132)	p
ИВЛ, % (n)	68 (34)	42,42 (56)	<0,05
Assist/control ventilation (A/C), % (n)	48 (24)	40,91 (54)	>0,05
CPAP, % (n)	24 (12)	24,24 (32)	>0,05
НСРАР, % (n)	68 (34)	76,51 (101)	>0,05

Инвазивные методы респираторной поддержки, в частности ИВЛ статистически значимо чаще использовались в подгруппе 1А. При этом ее продолжительность составила в среднем 6,0 [1,0; 10,0] дней, что достоверно дольше, чем у детей с ОНМТ при рождении (2,0 [1,0; 3,0], $p<0,05$). Неинвазивная респираторная поддержка (CPAP и НСРАР) применялась у всех НД без достоверных различий между подгруппами. Однако ее продолжительность у детей с ЭНМТ значимо превышала показатели в подгруппе 1Б: CPAP - 4,0 [2,0; 5,0] в подгруппе 1А и 2,0 [1,0; 4,0] в подгруппе 1Б, $p<0,05$; НСРАР – 6,0 [3,0; 9,0] в подгруппе 1А и 2,0 [1,0; 3,0] в подгруппе 1Б, $p<0,05$. Таким образом, продемонстрировано, что глубокая степень морфофункциональной незрелости и тяжесть течения неонатального периода, в наиболее выраженные у НД с ЭНМТ при рождении, определяли необходимость проведения им интенсивной респираторной терапии.

На этапе родовспомогательных учреждений заболеваемость, касающаяся основной регистрируемой патологии, у НД значимо превышала показатели группы 2 (Рисунок 5).

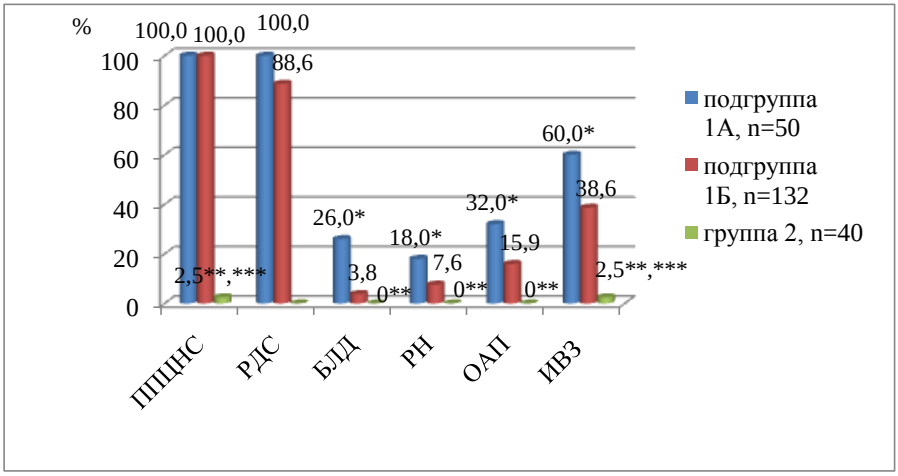

Рисунок 5 - Заболеваемость детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении

Примечание: * - значимость критерия достоверности при $p<0,05$ при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

** - значимость критерия достоверности при $p<0,05$ при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при $p<0,05$ при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

Доминирующей патологией являлось перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС), которая была зарегистрирована у всех недоношенных детей и всего одного ребенка группы 2. Необходимо отметить, что ишемический характер поражения ЦНС достоверно чаще регистрировался в подгруппе 1Б (75,76% (100) в сравнении с 52% (26) в подгруппе 1А, $p<0,05$ и 2,5% (1) в группе 2, $p<0,05$), а геморрагический – у детей с ЭНМТ при рождении, но при отсутствии статистической значимости. Наиболее распространенными геморрагическими поражениями ЦНС являлись внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) (54% (27) в подгруппе 1А и 27,27% (36) в подгруппе 1Б). Респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН), бронхолегочная дисплазия (БЛД), ретинопатия недоношенных (РН) и открытый артериальный проток (ОАП) регистрировались только у недоношенных детей. БЛД в подгруппе 1А отмечалась в 7 раз чаще, чем в

подгруппе 1Б. РН и ОАП также достоверно чаще отмечались у детей с ЭНМТ при рождении (в обоих случаях $p<0,05$).

Инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) в структуре диагноза отмечались в группе 1 (44,50% (81)) в 17,8 раз чаще, чем в группе 2 (2,5% (1), $p<0,05$), причем в подгруппе 1А в 1,6 раз чаще, чем в подгруппе 1Б ($p<0,05$). Врожденная пневмония приблизительно с одинаковой частотой регистрировалась в обеих подгруппах (20% (10) в подгруппе 1А и 12,88% (17) в подгруппе 1Б, $p>0,05$), а вентилятор-ассоциированная пневмония у НД, рожденных с ЭНМТ (36% (18)), практически в 2 раза чаще, чем у НД, рожденных с ОНМТ (18,18% (24), $p<0,05$). Реже и без достоверных различий между группами и подгруппами регистрировались такие ИВЗ как инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), некротический энтероколит (НЭК), перитонит, бактериальный конъюнктивит.

Для выявления ассоциации между наличием ИВЗ у НД и перенесенными во время беременности матерями ИВЗ был проведен корреляционный анализ. Статистически значимые корреляции средней силы обнаружены в обеих подгруппах, однако у НД с ЭНМТ она была сильнее ($r=0,41$, $p=0,001$), чем в подгруппе 1Б ($r=0,28$, $p=0,002$). Это подтверждает значимую роль ИВЗ у матери во время беременности в реализации инфекционного риска у недоношенных детей, родившихся на сроке гестации менее 32 недель с массой тела менее 1500 грамм.

Дополнительно оценивалась взаимосвязь между наличием ИВЗ у недоношенного ребенка и инфекционно-воспалительными изменениями в последе. Установлена сильная корреляция в подгруппе 1А ($r=0,75$, $p<0,001$) и средней силы в подгруппе 1Б ($r=0,58$, $p<0,001$). Это подтверждает тот факт, что ИВЗ матери во время беременности способствует развитию инфекционно-воспалительных изменений в последе и реализации ИВЗ у ребенка, причем наибольшая сила связи характерна для НД, родившихся с ЭНМТ.

Анализ проводимой НД терапии позволил установить, что 96% (48) НД с ЭНМТ и 84,09% (111) НД с ОНМТ получали антибактериальную терапию

(АБТ) (p<0,05), а у 53,33% (16) НД с ЭНМТ и 23,48% (31) НД с ОНМТ дополнительно использовалась иммунокоррегирующая терапия. Особенности АБТ представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Особенности антибактериальной терапии детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении

признак	Подгруппа 1А (n=50)	Подгруппа 1Б (n=132)	p
Число курсов АБТ (Me [Q1; Q3])	5,0 [4,0; 6,0]	2,0 [2,0; 4,0]	p<0,001
Продолжительность АБТ (дней) (Me [Q1; Q3])	21,0 [7,0; 33,0]	14,0 [6,0; 22,0]	p<0,05

Интенсивность АБТ (число курсов и продолжительность) в подгруппе 1А статистически значимо превышала показатели в подгруппе 1Б. Это обосновано более частым выявлением у них ИВЗ, вирусно-бактериальных маркеров, потребностью в длительной инвазивной респираторной поддержке, более глубокой морфофункциональной незрелостью, в том числе иммунной системы. Выявленные особенности АБТ у детей с ЭНМТ демонстрирует тяжесть их состояния и высокий инфекционный риск.

Следующей задачей на данном этапе исследования было изучение выживаемости НД с ЭНМТ и ОНМТ в условиях родовспомогательных учреждений. Общая кумулятивная выживаемость детей основной группы на 46-й день жизни составила 89,0% (162; 95%ДИ: 83,6 - 92,8). Установлено, что данный показатель был тем выше, чем выше масса тела при рождении. В подгруппе 1А (78% (39; 95%ДИ: 64,4 - 87,7) выживаемость была статистически значимо более низкой в сравнении с подгруппой 1Б (93,18% (123; 95%ДИ: 87,5 - 95,7), p=0,005). Графическим изображением данной закономерности являлись кривые Каплана-Майера (Рисунок 6). Сравнение кривых, отражающих кумулятивную выживаемость в обеих подгруппах с помощью лог-ранк теста выявило статистически значимое различие (χ^2=7,84, df=1, p=0,005). Смертность

в подгруппе 1Б фиксировалась до 11 дня жизни, а в подгруппе 1А - до 46 дня жизни. Относительный риск смертности в подгруппе 1А был более чем в 3 раза выше, чем в подгруппе 1Б (RR=3,23 (95%ДИ: 1,42 - 7,33; p=0,007)).

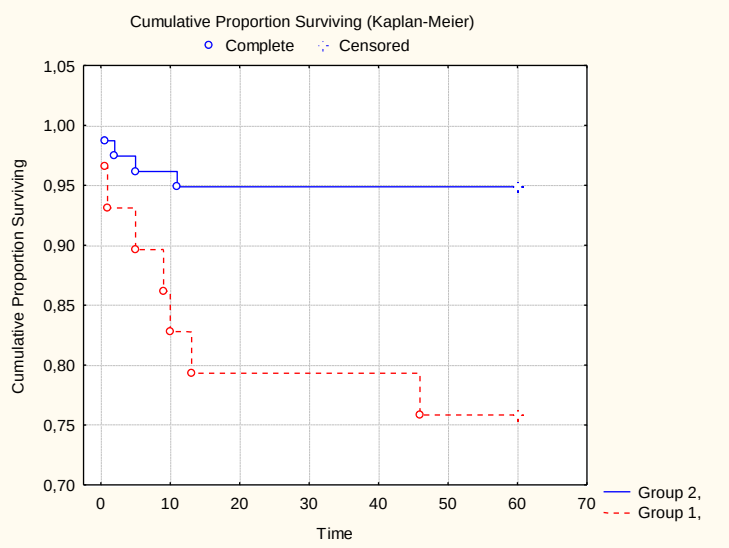

Рисунок 6 – Кумулятивная выживаемость детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении на этапе родовспомогательных учреждений (дни жизни)

Примечание: группа 1 – дети подгруппы 1А, группа 2 – дети подгруппы 1Б.

Более детальный анализ, предполагавший стратификацию НД по массе тела с интервалом в 250 грамм, позволил установить, что на каждые 250 грамм массы тела закономерно увеличивается показатель выживаемости (Рисунок 7). Сравнение кривых Каплана-Майера методом лог-ранк теста выявило статистически достоверные различия между кривыми четырех групп (χ^2=9,84, df=3, p=0,020). Наибольшие значения кумулятивной выживаемости отмечались у детей, родившихся с весом 1250-1500 г. (98,6% (72; 95%ДИ: 95,9 - 100)), Наименьшие значения кумулятивной выживаемости зарегистрированы в группе детей с весом от 500 до 749 г. (72,2% (13; 95%ДИ: 54,8 - 89,6)). Таким образом, установлено, что масса тела при рождении является предиктором выживаемости НД с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

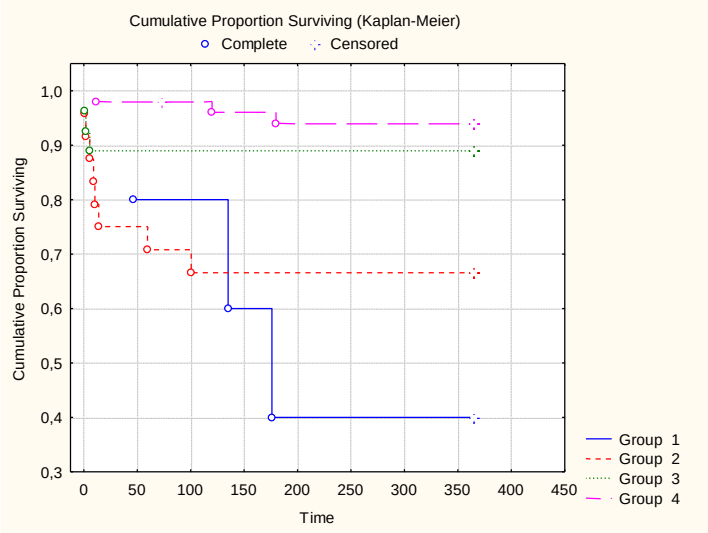

Рисунок 7 – Кумулятивная выживаемость НД (дни жизни), стратифицированная по массе тела по массе тела при рождении (интервал 250 грамм)

Примечание: 1 группа - НД 500-749 г (n=18), 2 группа – НД 750-999 г (n=32), 3 группа – НД 1000-1249 г (n=59), 4 группа – НД 1250-1500 г (n=73).

Основными причинами смертности НД с ЭНМТ и ОНМТ на этапе родовспомогательных учреждений являлись церебральная патология, инфекционные болезни и крайняя незрелость.

Для уточнения влияния инфекционных факторов (ИВЗ НД в неонатальном периоде и наличия инфекционно-воспалительных изменений последа) на выживаемость НД также был проведен анализ кумулятивной выживаемости детей основной группы (Рисунок 8 и Рисунок 9). В первом случае сравнение кривых Каплана-Майера с использованием лог-ранк теста продемонстрировало статистически достоверные различия (χ^2=5,24, df=3, p=0,022). В группе НД с ИВЗ в структуре диагноза показатели кумулятивной выживаемости в перинатальном центре составили 73,68% (14/19; 95%ДИ: 49,9 - 90,1), а в группе НД без ИВЗ – 90,8% (148/163; 95%ДИ: 85,3 - 94,8).

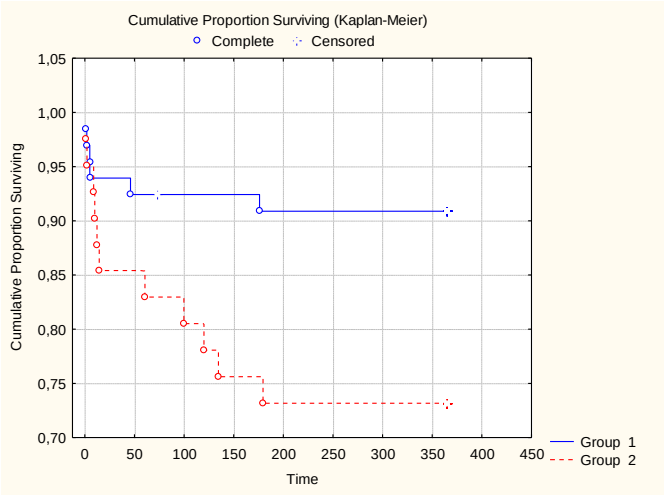

Рисунок 8 – Кумулятивная выживаемость НД (дни жизни) в зависимости от наличия ИВЗ в неонатальном периоде

Примечание: 1 группа - НД без ИВЗ, 2 группа – НД с ИВЗ.

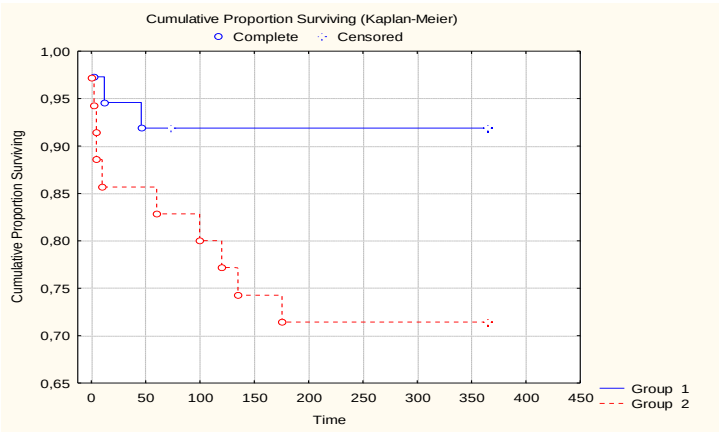

Рисунок 9 – Выживаемость НД (дни жизни) в зависимости от наличия инфекционно-воспалительных изменений последа

Примечание: 1 группа - НД без ИВ изменений плаценты, 2 группа – НД с ИВ изменениями плаценты.

В группе НД с инфекционно-воспалительными изменениями в последе показатели кумулятивной выживаемости составили 69,23% (18/26; 95%ДИ: 48,2 - 85,6), а в группе НД без инфкционно-воспалительных изменений в последе - 92,31% (144/156; 95%ДИ: 86,9 - 95,9). Сравнение кривых на графике Каплана-Майера с использованием лог-ранк теста продемонстрировало статистически значимые различия (χ^2=4,58, df=1, p=0,032).

Таким образом, установлено, что такие клинические и морфологические инфекционные факторы у НД как ИВЗ в структуре диагноза на этапе родовспомогательных учреждений и инфекционно-воспалительные изменения в последе являются предикторами выживаемости НД с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Учитывая вышеизложенное, установлен широкий спектр факторов риска рождения НД с ЭНМТ и ОНМТ. Значимое место занимали инфекционные факторы (в подгруппе 1А значимо больше, чем в подгруппе 1Б). Это закономерно приводило к инфицированию последов, преимущественно восходящим путем. Для подгруппы 1Б более характерными являлись сосудистые поражения последа, что ассоциировано с преэклампсией у матери. В этой подгруппе преобладал серозный характер воспаления последа. В подгруппе 1А – гнойный и серозно-гнойный, что свидетельствует о более остром бактериальном процессе, что согласуется с положительными результатами микробиологического исследования последов. Инфицирование и воспаление плодных оболочек в подгруппе 1А служит одной из наиболее частых причин их преждевременного разрыва, и, соответственно, инициации родов. Результаты обследования новорожденных на прямые вирусно-бактериальные маркеры выявило положительные результаты. В подгруппе 1А большей значимостью обладали микоплазмы и ЦМВ, в подгруппе 1Б – ЦМВ, хламидии и уреаплазмы. У значимой доли НД на этапе родовспомогательных учреждений были диагностированы инфекционно-воспалительные заболевания, в подгруппе 1А значимо чаще, чем в подгруппе 1Б. Вследствие этого для большинства из них потребовалась массивная антибактериальная и иммунокорригирующая терапия. Установлена взаимосвязь заболеваемости НД с массой тела при рожжении. Выживаемость детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, на этапе родовспомогательных учреждений была ассоциирована с массой тела при рождении, наличием ИВЗ у детей в неонатальном периоде и инфекционно-воспалительных изменений в последе.

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Анализ распределения детей, родившихся недоношенными, по группам здоровья представлен на Рисунке 10. 1 группа здоровья регистрировалась исключительно среди детей, родившихся доношенными. Наибольшая доля детей со 2 группой здоровья отмечалась также в группе 2, наименьшая в подгруппе 1А. Дети, рожденные недоношенными, значимо чаще имели 3 группу здоровья в сравнении с группой контроля. 4 и 5 группа здоровья фигурировали только у детей группы 1, причем в подгруппе 1А значимо чаще, чем в подгруппе 1Б.

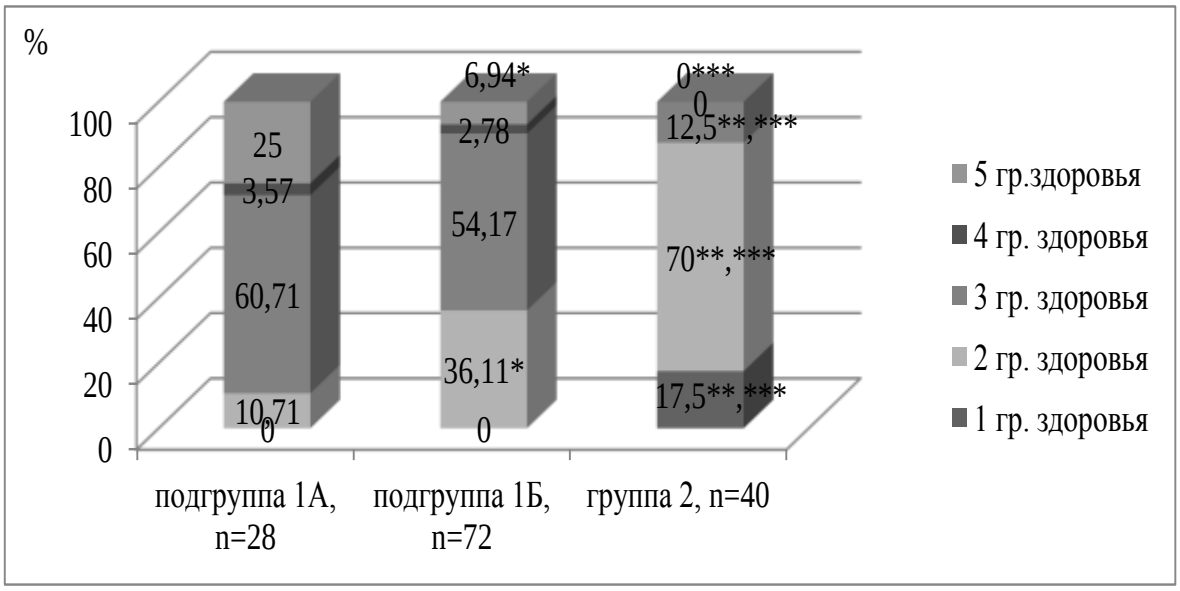

Рисунок 10 – Распределение детей по группам здоровья

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

**** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

Установлено, что наиболее распространенными нарушениями физического развития у детей, родившихся недоношенными с ЭНМТ, в раннем возрасте являются задержка роста (статистически достоверные различия с группой 2) и недостаточность питания (статистически достоверные различия с группой 2 и подгруппой 1Б). Высокорослость не выявлена ни у одного ребенка. Избыточное питание с сопоставимой частотой регистрировалось в обеих группах (Таблица 12).

Таблица 12 - Физическое развитие

Признак	Группа 1 (n=100)	Подгруппа 1А (n=28)	Подгруппа 1Б (n=72)	Группа 2 (n=40)
Задержка роста, % (n)	6% (6)	14,29% (4)**	2,77% (2)	0% (0)
Недостаточность питания, % (n)	24% (24)	39,29% (11)*,**	18,06% (13)	15% (6)
Избыточное питание, % (n)	3% (3)	7,10% (2)	2,77% (1)	2,5% (1)

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

**** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

Установлено, что к 3 годам жизни доля детей с нарушениями познавательной, речевой и моторной функций в группе 1 превышала показатели группы 2, однако, статистически достоверные различия при этом отсутствовали. С сопоставимой частотой отмечались нарушения познавательной сферы (КАТ) и моторики, в меньшей степени регистрировались нарушения речевой сферы (КЛАМС). Среди детей, родившихся доношенными, были диагностированы лишь нарушения познавательной функции. Диссоциации развития в обеих группах не обнаружено (Рисунок 11).

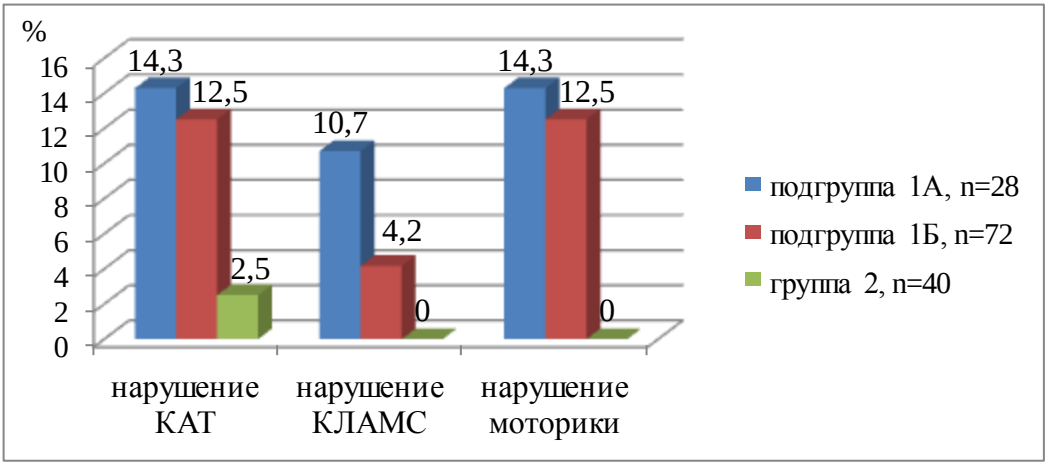

Рисунок 11 – Нервно-психическое развитие

Примечание: статистически достоверные различия между подгруппами отсутствуют.

Наибольшая частота соматической патологии регистрировалась в подгруппе 1А. При этом статистическая значимость в сравнении с группой 2 и подгруппой 1Б выявлена для офтальмологических, ортопедических, неврологических, кардиологических, нефрологических, хирургических, психиатрических и гематологических заболеваний. Для болезней органов пищеварения отмечалось достоверное превышение показателей относительно значений сверстников, родившихся доношенными. Болезни ЛОР-органов с сопоставимой частотой регистрировались в обеих группах. У детей подгруппы 1Б достоверно чаще в сравнении с группой 2 регистрировались болезни глаза и его придаточного аппарата, а также костно-мышечной системы и соединительной ткани (Таблица 13).

Таблица 13 – Соматическая патология.

Патология, % (n)	Группа 1 (n=100)	Подгруппа 1А (n=28)	Подгруппа 1Б (n=72)	Группа 2 (n=40)	p<0,05
Болезни глаза и его придаточного аппарата	62,0 (62)	78,57 (22)	55,6 (40)	5 (2)	*,**,***,****
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	53,0 (53)	89,29 (25)	38,89 (28)	5 (2)	*,**,***,****
Болезни нервной системы	43,0 (43)	64,28 (18)	34,72 (25)	35 (14)	**,***
Болезни системы кровообращения (ВПС и МАРС)	35,0 (35)	53,57 (15)	27,78 (20)	12,5 (5)	*,**,***

Продолжение таблицы 13

Патология, % (n)	Группа 1 (n=100)	Подгруппа 1А (n=28)	Подгруппа 1Б (n=72)	Группа 2 (n=40)	p<0,05
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	24 (24)	39,29 (11)	18,06 (13)	15,0 (6)	,**
Болезни мочеполовой системы	26,0 (26)	50,0 (14)	16,67 (12)	20 (8)	*,**
Болезни органов пищеварения	21,0 (21)	32,14 (9)	16,67 (12)	7,5 (3)	**
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунные механизмы	19 (19)	46,43 (13)	8,33 (6)[p2]	5 (2)	**,***,****
Расстройства психологического (психического) развития; эмоциональные расстройства и расстройства поведения	17 (17)	39,29 (11)	8,33 (6) [p2]	0 (0)	*,**,****
Патология ЛОР-органов (болезни уха и сосцевидного отростка; хронические болезни миндалин и аденоидов)	16,0 (16)	21,43 (6)	13,89 (10)	15,0 (6)	-

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

**** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

Таким образом, выявлена следующая закономерность: чем меньше масса тела и гестационный возраст при рождении, тем выше доля детей с большинством видов соматической патологии в раннем возрасте. Наиболее распространены среди детей группы 1 болезни глаза и его придаточного аппарата. У 100% детей, перенесших ретинопатию недоношенных, в раннем возрасте развились офтальмологические нарушения. Большинство отклонений связано с аномалиями рефракции и бинокулярного зрения. 8% (8) детей группы 1 перенесли лазерокоагуляцию по поводу РН. Тяжелым органическим поражением зрительного анализатора, послужившим причиной стойкого

нарушения зрения и формирования инвалидности у 1 ребенка, родившегося с ЭНМТ, являлась частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН).

Более чем у 50% детей группы 1 в 3 года жизни регистрировались ортопедические нарушения, большинство из которых носило функциональный характер. Наиболее распространенным отклонением являлись последствия дисплазии тазобедренных суставов (ДТБС), которые к окончанию периода раннего возраста значимо чаще регистрировались в группе 1 (у 42% (42)) в сравнении с группой 2 (12,5% (5), $p<0,05$).

Болезни нервной системы у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, определялись характером и тяжестью перенесенного ППЦНС. Легкие и умеренные формы поражения ЦНС в перинатальном периоде (церебральная ишемия I-II степени, внутрижелудочковые кровоизлияния I-II степени без прорыва в паренхиму, сопровождающихся в ряде случаев умеренной и незначительной вентрикуломегалией) в раннем возрасте ассоциированы в основном с функциональными нарушениями (90% (90)). Наиболее распространенными являлись: цереброастенический синдром, синдром двигательных нарушений, задержка психоречевого развития, СДВГ. Грубые структурные поражения головного мозга в перинатальном периоде (внутрижелудочковые кровоизлияния III-IV степени, значительная вентрикуломегалия, перивентрикулярная лейкомаляция) обуславливали формирование инвалидизирующей органической патологии (детский церебральный паралич, гидроцефалия, требующая шунтирования, симптоматическая эпилепсия) (10% (10)).

Кардиологическая патология была представлена малыми аномалиями развития сердца (МАРС) и наличием гемодинамически незначимого открытого артериального протока (ОАП) (исключительно у детей группы 1 (3% (3)).

Эндокринная патология была представлена задержкой роста и наличием недостаточности питания легкой (8% (8) в группе 1 и 10% (4) в группе 2, $p>0,05$), умеренной (14% (14) в группе 1 и 5% (2) в группе 2, $p>0,05$) и тяжелой степени (6% (6) в группе 1 и отсутствие в группе 2, $p>0,05$).

Среди отклонений мочеполовой системы наиболее распространенными в группе 1 являлись врожденные аномалии мочевыделительной системы (ВАМС), установленные по данным УЗИ, в частности, пиелоэктазия/каликопиелоэктазия. Двое детей наблюдались у нефролога по поводу наличия пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) II степени. Дисметаболические нефропатии (оксалурия) имели место у 8% (8) детей, родившихся недоношенными.

Наиболее распространенными гастроэнтерологическими проблемами таких детей являлись функциональные нарушения: дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), хронический запор и функциональная диспепсия. Данным состояния сопровождались вторичными воспалительными изменениями поджелудочной железы.

Гематологические проблемы детей группы НД были представлены анемией. Основными причинами наблюдения детей основной группы психиатрами являлись задержка моторных функций и когнитивной сферы, психоречевого развития, СДВГ. Наиболее распространенной патологией со стороны ЛОР-органов являлась гипертрофия небных миндалин и аденоидов. Сенсоневральная тугоухость 2 степени зарегистрирована у 2 детей группы 1.

Наиболее распространенными отклонениями, требовавшими диспансерного наблюдения у детского хирурга, являлись пупочная и паховая грыжи, гемангиомы кожи и подкожной клетчатки. У 3 детей отмечались переломы костей конечностей. 1 ребенок наблюдался с крипторхизмом.

Перечень зарегистрированных соматических нозологий в соответствии с классификацией по МКБ-Х у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в трехлетнем возрасте представлен в Приложении А.

Полиморбидность отмечалась у 100% детей группы 1, что статистически значимо чаще, чем в группе 2 (27,5% (11), $p<0,05$).

В структуре инфекционной патологии детей доминировала острая респираторная. Для ее анализа учитывались следующие показатели: доля детей, перенесших ОРИ, структура клинических форм, частота эпизодов,

продолжительность, характер течения, распространенность осложненного течения ОРИ, частота осложнений, структура осложнений, частота госпитализаций, индекс резистентности за 12 месяцев наблюдения.

Частота ОРИ среди детей группы 1 на третьем году жизни составила 78% (78), в контрольной группе – 87,50% (35) ($p>0,05$). Анализ медицинской документации позволил установить, что подобная закономерность (более низкая доля детей группы 1, перенесших ОРИ по сравнению с группой 2) наблюдалась также в первые два года жизни. По данным опроса законных представителей детей было установлено, что родители имели высокую обеспокоенность относительно вероятности заражения ребенка, особенно на первом году жизни. В связи с этим значимо ограничивали их социальную активность: отказывались от посещения гостей, массовых мероприятий, также ограничивали доступ к ребенку родственников и друзей. Необходимо отметить, что к трем годам жизни значимо повышается доля детей, перенесших ОРИ, особенно в основной группе. Это обусловлено, в том числе, расширением социализации ребенка.

Наиболее распространенной клинической формой ОРИ у детей обеих групп являлся ринофарингит. В группе 1 значимо выше, чем в группе 2, была доля обструктивного бронхита. Риск развития данной клинической формы при возникновении эпизода ОРИ у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в 2,4 раза выше, чем у сверстников, родившихся в срок (RR=2,4 [1,04; 5,56], p=0,026) (Рисунок 12).

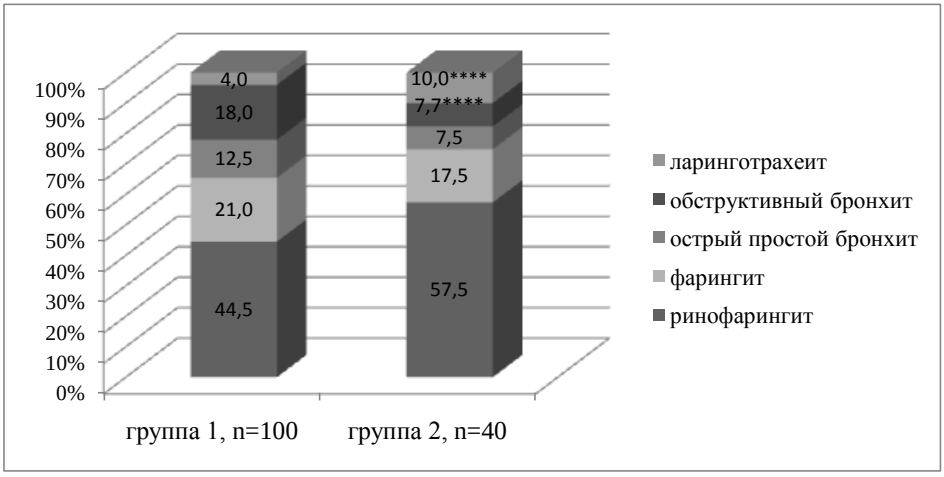

Рисунок 12 – Клинические формы ОРИ

Примечание: **** - значимость критерия достоверности при $p<0,05$ при сравнении показателей групп 1 и 2.

Наиболее высокая частота ОРИ наблюдалась у детей подгруппы 1А (3,0 [2,0; 4,5]). При этом имелась тенденция к статистической значимости в сравнении с группой 2 (2,0 [2,0; 3,0], $p=0,055$). В подгруппе 1Б данный показатель составил 2,0 [1,0; 4,0].

Медиана продолжительности течения ОРИ в подгруппе 1А составила 7 [5; 14], что достоверно выше, чем в группе 2 (5 [5; 7], $p=0,0002$) и подгруппе 1Б (7 [5; 7], $p=0,009$). Длительное (зятяжное) течение ОРИ констатировалось при продолжительности респираторной инфекции 14 дней и более при отсутствии бактериальных осложнений. Оно было характерно для 17,39% (4) детей подгруппы 1А, 7,27% (4) детей подгруппы 1Б ($p>0,05$) и отсутствовало в группе 2 ($p<0,05$ при сравнении с подгруппой 1А).

Критерий осложненного течения ОРИ - наличие одного или более документально зафиксированных врачом диагнозов в качестве осложнения ОРИ, кодируемых по МКБ-Х и потребовавших назначения антибактериальной терапии. Среди них наиболее распространенными являлись внебольничная пневмония (J18), острый средний отит (H66), острый синусит (J01), лимфаденит (L04) (Рисунок 13).

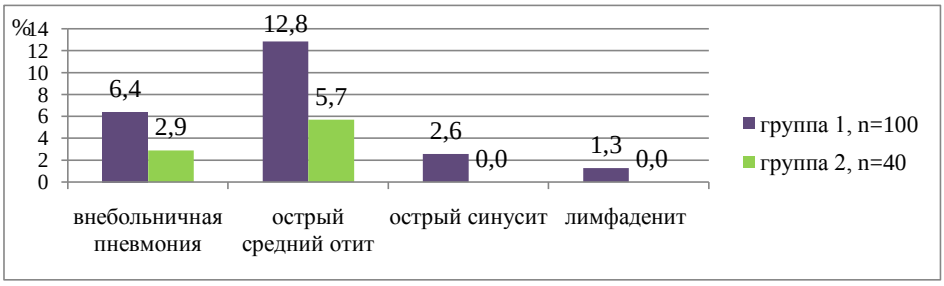

Рисунок 13 – Осложнения ОРИ

Примечание: статистически достоверные различия между группами отсутствуют.

Частота данных осложнений была выше у детей группы 1 в сравнении с группой 2 (p>0,05), при этом достоверны иразличия между подгруппами также отсутствовали.

Установлено, что осложненное течение ОРИ достоверно чаще регистрировалось в подгруппе 1А в сравнении с группой 2 (Рисунок 14).

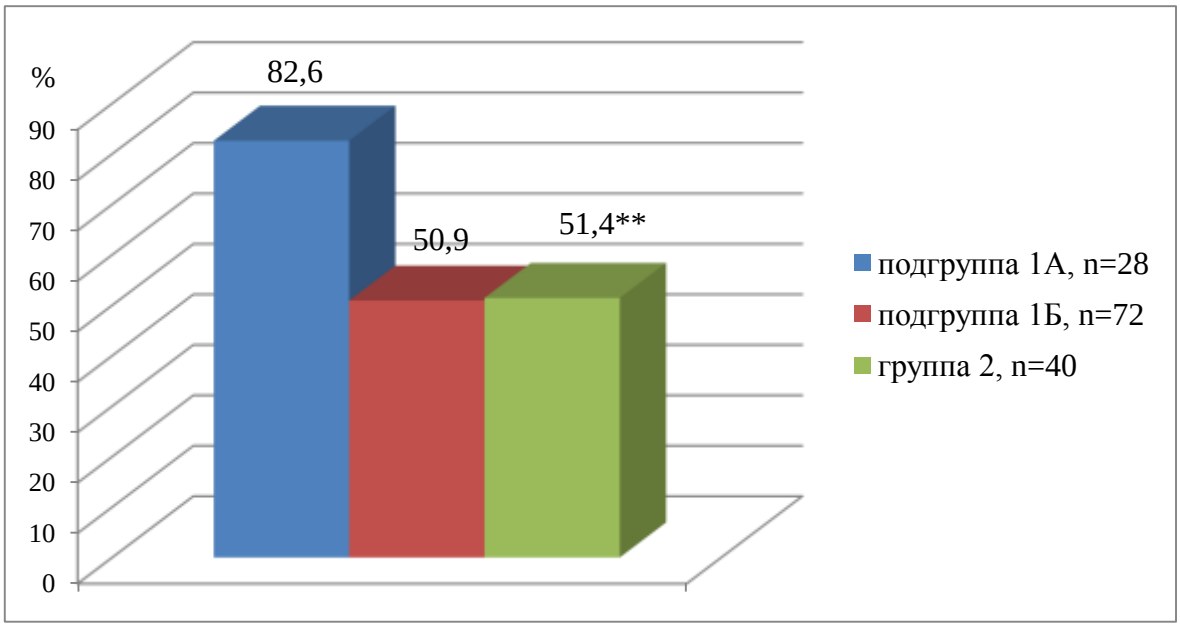

Рисунок 14 – Частота осложненного течения ОРИ

Примечание: ** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

Анализ медицинской документации также позволил выявить, что в первые два года жизни осложненное течение ОРИ отмечалось у 100% детей,

родившихся с ЭНМТ (статистически достоверные различия с подгруппой 1Б (83,33% (35/42) на первом году жизни (СКВ для детей, родившихся недоношенными) и 60,47% (26/43) на втором году жизни, в обоих случаях $p<0,05$) и группой 2 (25% (7/28) на первом году жизни и 32,0% (8/25) на втором году жизни, в обоих случаях $p<0,05$)).

Распределение детей по массе тела при рождении с интервалом в 250 грамм подтвердило, что частота осложненного течения ОРИ преобладала у новорожденных с массой тела 500-749 грамм (Рисунок 15).

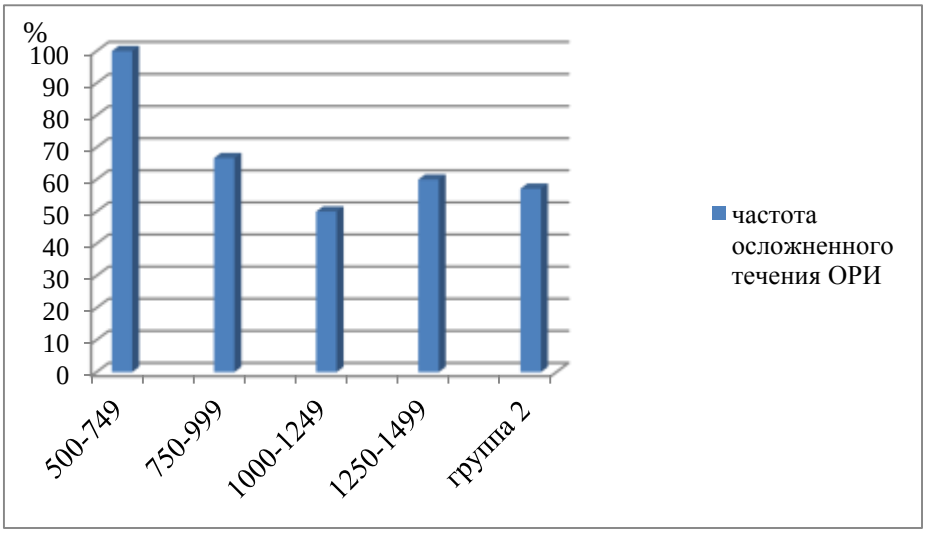

Рисунок 15 – Частота осложненного течения ОРИ со стратификацией по массе тела в 250 грамм

Примечание: статистически достоверные различия между подгруппами и в сравнении их с группой 2 отсутствуют.

Анализ числа эпизодов осложненного течения ОРИ на одного ребенка, представленного в виде Me [Q1; Q3] установил, что наиболее высокие значения отмечались в подгруппе 1А (2,0 [1,0; 3,0]). При этом отсутствовали достоверные различия при сравнении с подгруппой 1Б и группой 2, где значения данного показателя были сопоставимы (1,0 [1,0; 2,0], $p>0,05$ при сравнении с подгруппой 1А).

Тяжесть каждого случая ОРИ оценивалась в соответствии объективными документально зафиксированными врачом-педиатром критериями и учитывала

общее состояние ребенка, уровень температуры тела, выраженность симптомов интоксикации, наличие осложнений, необходимость госпитализации. Течение ОРИ в зависимости от тяжести:

- легкое: общее состояние ребенка ближе к удовлетворительному, температура тела на нормальных или субфебрильных цифрах, симптомы интоксикации выражены незначительно, отсутствие осложнений, отсутствие вызова скорой медицинской помощи и/или госпитализации по поводу данного эпизода заболевания;

- среднетяжелое: состояние ребенка средней степени тяжести, температура тела на субфебрильных или фебрильных цифрах, симптомы интоксикации выражены умеренно, допустимо наличие 1 осложнения, отсутствие вызова скорой медицинской помощи и/или госпитализации по поводу данного эпизода заболевания или осложнения;

- тяжелое: состояние ребенка тяжелое, температура тела гиперпиретическая или фебрильная, симптомы интоксикации выражены значительно, вероятно наличие 1 и более осложнений, в том числе тяжелых, факт госпитализации и/или вызов скорой медицинской помощи по поводу данного эпизода заболевания или осложнения.

Установлено, что по тяжести течения ОРИ статистически достоверных различий между группами и подгруппами не выявлено (Таблица 14). Однако, отмечалась тенденция к более высокой частоте тяжелого течения респираторных инфекций среди детей группы 1, особенно, родившихся с ЭНМТ. Также у последних отсутствовали эпизоды легкого течения ОРИ.

Несмотря на регистрируемые в группе 1 осложнения и наличие тяжелого течения респираторных инфекций, госпитализации в инфекционные отделения стационаров были достаточно редкими (0,0 [0,0; 1,0]), а в группе 2 отсутствовали.

Таблица 14 – Тяжесть течения ОРИ

Доля детей, перенесших ОРИ в зависимости от тяжести (% (n))	Группа 1 (n=78)	Подгруппа 1А (n=23)	Подгруппа 1Б (n=55)	Группа 2 (n=35)
Легкое	5,13 (4)	0 (0)	7,27 (4)	8,57 (3)
Среднетяжелое	82,05 (64)	82,61 (19)	81,82 (45)	88,57 (31)
Тяжелое	12,82 (10)	17,39 (4)	10,91 (6)	2,86 (1)

Примечание: статистически достоверные различия между подгруппами отсутствуют.

Для каждой группы и подгруппы проводился расчет индекса резистентности по общепринятой формуле. При ИР ≥ 0,33 ребенка относили в группу ЧБД. В соответствии с полученными результатами в основной и контрольной группах регистрировались нормальная и умеренно сниженная резистентность. Последняя была характерна для 5 (35,7%) детей подгруппы ЭНМТ, 4 (15,4%) детей подгруппы ОНМТ и 1 (6,7%) контрольной группы. При этом отмечалась тенденция к статистической достоверности при сравнении подгруппы ЭНМТ и группы контроля (p=0,082). Соответственно этим детям был присвоен статус ЧБД. Однако, необходимо подчеркнуть, что в основной группе ключевыми факторами неблагоприятного течения ОРИ являлись не их частота, а осложненное и затяжное течение.

Инфекционная патология у детей с недоношенностью в анамнезе не ограничивалась респираторными инфекциями. Также регистрировались острые кишечные инфекции (ОКИ), инфекции мочевыводящих путей, вирусный коньюнктивит, вульвовагинит.

Важным аспектом комплексной оценки состояния здоровья детей, родившихся с массой тела менее 1500 грамм на сроке гестации менее 32 недель, в раннем возрасте являлось изучение их качества жизни. Для этого использовалась русифицированная версия опросника QUALIN.

Установлено, что качество жизни (общий балл) в группе 1 в раннем возрасте было статистически значимо ниже, чем в контрольной по оценке педиатров (в группе 1 - 3,80 [3,60; 3,90] и в группе 2 – 4,30 [4,20; 4,40], p<0,05) и родителей (в группе 1 – 4,10 [3,90; 4,30], в группе 2 - 4,40 [4,20; 4,50], p<0,05). При этом статистически достоверные различия в обоих случаях регистрировались также между подгруппами 1А и 1Б (Рисунок 16). Прямая взаимосвязь КЖ и массы тела при рождении подтверждалась результатами корреляционного анализа: сила связи была сильной (r=0,80, p<0,0001) в анкетах педиатров, умеренной (r=0,56, p<0,0001) в анкетах родителей.

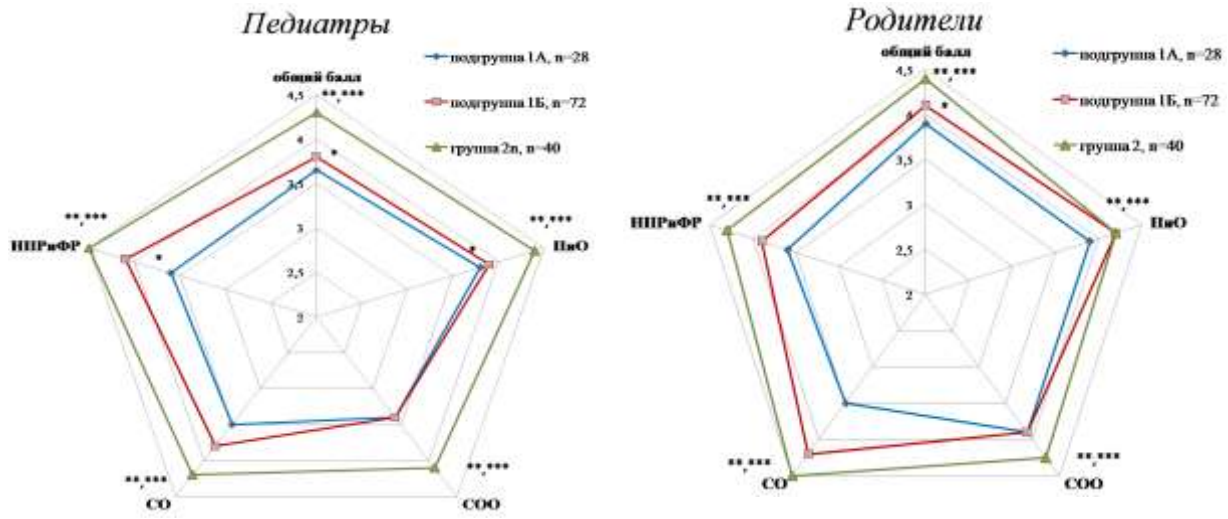

Рисунок 16 – Качество жизни (медианные значения)

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б).

** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

Аспект ПиО в группе 1 был оценен значимо ниже, чем у детей группы 2 с наименьшим баллом у детей подгруппы 1А по версии педиатров (рисунок 16). Взаимосвязь аспекта ПиО и массы тела при рождении подтверждается корреляционным анализом: сила связи была сильной по оценке педиатров (r =0,78, p=0,0000).

Медиана баллов по такому аспекту КЖ как СОО по мнению обоих респондентов в группе 1 был статистически значимо ниже, чем в группе 2 без достоверных различий между подгруппами. Взаимосвязь данного аспекта с массой тела при рождении также подтверждается корреляционным анализом. Сила связи была сильной по мнению врачей (r =0,89, p=0,0000) и по мнению родителей (r =0,70, p=0,0000).

СО как компонент КЖ обоими респондентами был оценен достоверно ниже в группе 1 (без статистически достоверных различий между подгруппами) в сравнении с группой 2. Корреляционные отношения подтверждают взаимосвязь аспекта СО с массой тела при рождении. Сильная корреляционная связь отмечалась по мнению врачей (r =0,999, p=0,0000), умеренная (r =0,6, p=0,0000) по оценке родителей.

Отставание детей группы 1 в аспекте НПРиФЗ в сравнении с детьми группы 2 отмечалось по мнению обоих респондентов, при этом по оценке врачей данный показатель у детей подгруппы 1А такжезначимо уступал показателю детей подгруппы 1Б. Корреляционный анализ отражает взаимосвязь рассматриваемого аспекта с массой тела при рождении. Сильная корреляционная связь отмечалась по мнению врачей (r=0,81, p=0,0000),слабой силы (r =0,37, p=0,0002) по оценкам родителей.

В результате установлено достоверное отставание таких аспектов КЖ как СОО, СО, НПР и ФЗ по мнению обоих респондентов, и «ПиО» по оценке врачей у детей, родившихся недоношенными, в раннем возрасте от уровня доношенных сверстников. В большей степени взаимосвязь с массой тела при рождении была выражена в подгруппе 1А в оценке таких аспектов как ПиО и НПРиФЗ, что требует от медицинского сопровождения наиболее пристального внимания к формированию данных параметров функционирования у таких детей.

Таким образом, к трехлетнему возрасту основная часть отклонений в состоянии здоровья детей (более низкие параметры физического развития, более высокая заболеваемость соматической патологией, наличие хронических

заболеваний в стадии декомпенсации, тяжелое и осложненное течение ОРИ, низкая резистентность) регистрировалась в подгруппе 1А. Полиморбидность была характерна для всех детей, родившихся недоношенными. В обеих группах частота ОРИ достоверно не различалась, однако, дети, родившиеся с ЭНМТ, характеризовались затяжным, осложненным и тяжелым течением ОРИ, низкой резистентностью и более высокой частотой отношения к группе ЧБД. Среди детей группы 1 к трем годам жизни отсутствовали здоровые, а инвалидность преобладала в подгруппе 1А.

ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

5.1. Особенности физического, полового, интеллектуального развития, школьной тревожности, соматической патологии

Анализ распределения обследуемых детей по группам здоровья был проведен на основании анализа ф112/у, представлен на Рисунке 17. Ни один обследуемый ребенок не являлся здоровым. Более 50% детей обеих групп составляли третью группу здоровья. Наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации зарегистрировано только у детей, родившихся с массой тела менее 1000 грамм.

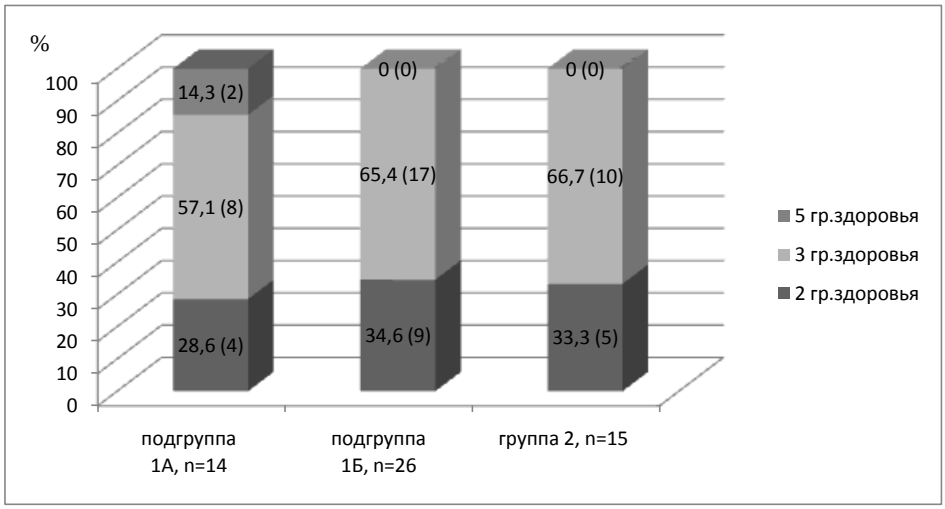

Рисунок 17 – Распределение детей по группам здоровья

Примечание: статистически достоверных различий при сравнении подгрупп 1А и 1Б между собой и с группой 2 не выявлено.

При оценке физического развития было установлено, что у 80% детей группы 1 и 100% детей группы 2 регистрировались средние его значения

(p>0,05). Низкорослость отмечалась у 2 (14,29%) детей подгруппы 1А, а высокорослость – у 2 (14,29%) детей подгруппы 1А и 4 (15,38%) детей подгруппы 1Б.

У 9 (64,29%) детей подгруппы 1А, 7 (26,67%) детей группы 2 (p<0,05) и 7 (46,15%) детей подгруппы 1Б (p>0,05 при сравнении с подгруппой 1А и группой 2) регистрировалась недостаточность питания (Рисунок 18). Тяжелая ее степень отмечалась исключительно у детей, родившихся с ЭНМТ (50% (7), p<0,05 при сравнении с группой 2 (0 (0%)) и p<0,001 при сравнении с подгруппой 1Б (0 (0%)). Установлено, что шанс ребенка, родившегося недоношенным с ЭНМТ, иметь в школьном возрасте недостаточность питания в 12 раз выше, чем у ребенка, родившегося доношенным (OR=12,0 [2,0; 72,08], p=0,029). Случай ожирения зарегистрирован только в группе 2. Представленные данные свидетельствуют об ассоциации экстремальной недоношенности с дефицитом массы тела, в том числе тяжелой степени, у детей в 9-12 лет жизни.

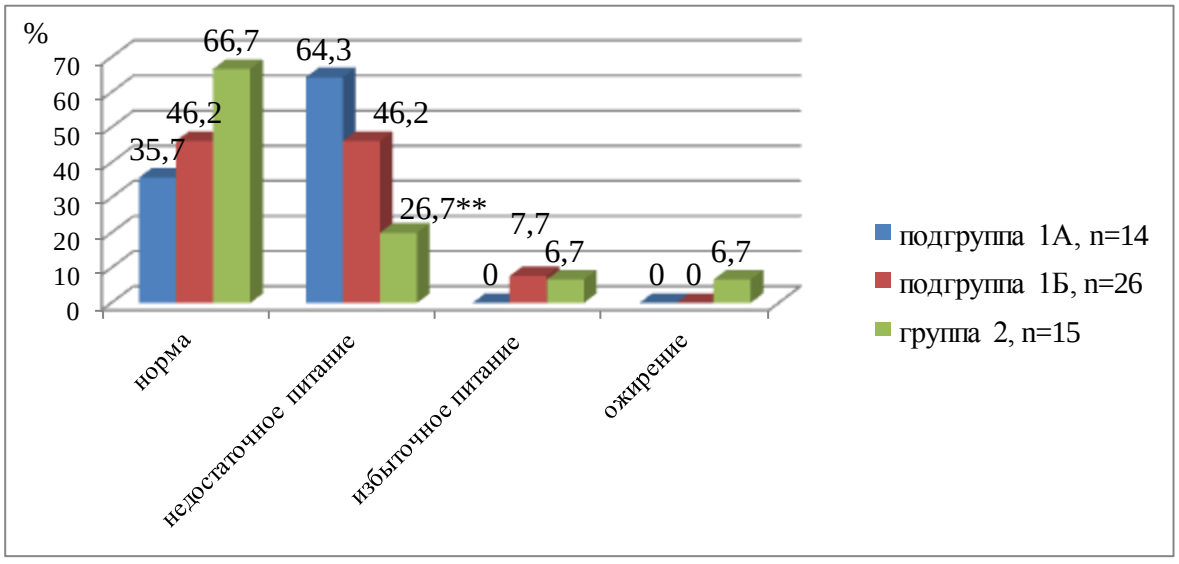

Рисунок 18 – Структура нарушений ИМТ

Примечание: ** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

Оценка полового развития по шкале Таннер показала, что признаки пубертата отмечались у 29 (72,50%) (18 (69,23%) девочек и 11 (78,57%)

мальчиков) детей группы 1 (без статистически значимых различий между подгруппами 1А и 1Б) и 9 (60%) (4 (50,00%) девочки и 5 (71,43%) мальчиков) детей группы 2 (p>0,05). При этом уровень тестостерона у мальчиков пубертатного периода в группе 1 составил 3,40 [1,90; 5,70] нмоль/л, в группе 2 – 3,10 [2,10; 5,50] нмоль/л, p>0,05. Уровень эстрадиола среди девочек в группе 1 составил 0,15 [0,08; 0,20] нмоль/л, в группе 2 – 0,17 [0,09; 0,22] нмоль/л, p>0,05.

Оценка нервно-психического развития обследуемых детей включала в себя комплекс исследований: интеллектуального развития по методике Э.Ф. Замбацявичене, эмоционально-волевой и личностной сферы (методика Филлипса для определения школьной тревожности и метод цветовых выборов Люшера в адаптации Л.Н. Собчик для оценки эмоционального состояния и вегетативной регуляции).

Установлено, что общий балл интеллектуального развития у детей, родившихся недоношенными (73,0 [66,0; 80,0]), был значимо ниже, чем у сверстников, рожденных доношенными (81,0 [76,0; 86,0],p<0,05). При этом недостаточный уровень интеллектуального развития был зафиксирован только в подгруппе 1А (14,28% (2)). Также были проанализированы ответы детей по следующим субтестам: 1-й субтест - запас знаний испытуемого; 2-й субтест - владение операциями обобщения и отвлечения, способность выделять существенные признаки предметов или явлений; 3-й субтест - умение установить логические связи и отношения между понятиями; 4-й субтест - умение обобщать. Установлено, что дети группы 1 (без статистически достоверных различий между подгруппами) значимо хуже справились со вторым и третьим субтестами (Рисунок 19). В данном случае наблюдались трудности обобщения предметов, конкретность мышления (дети ориентировались на функциональные, а не категориальные признаки), импульсивность и слабость контроля (дети давали первый пришедший в голову ответ, не проанализировав задачу), а также непонимание абстрактных отношений (трудности в соединении слов в логические цепочки) и сужение

семантических полей (ограниченный словарный запас для активного использования, затруднение доступа к нужному понятию.

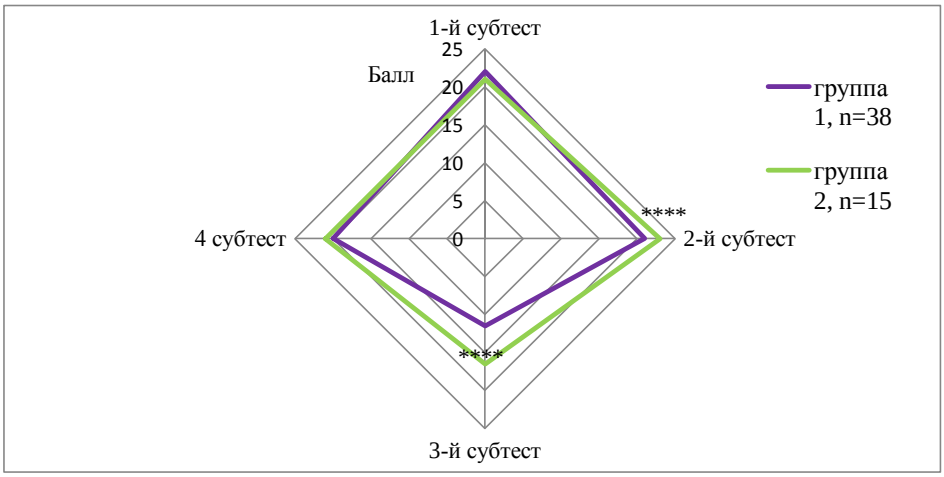

Рисунок 19 – Интеллектуальное развитие (Me [Q1; Q3])

Примечание: **** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2 (U -критерий Манна-Уитни).

Анализ уровня и характера тревожности, связанной со школой, у обследуемых детей определялся по методике Филлипса. После заполнения анкет респондентами был рассчитан общий процент несовпадений ответов с «ключом», что соответствовало школьной тревожности. Выявлено, что наиболее высокая доля таких ответов отмечалась у детей подгруппы 1А (43,9% [35,3; 52,5] в сравнении с 27,0% [17,9; 36,0], p=0,0009 в подгруппе 1Б и 28,7% [22,7; 34,7], p=0,002 в группе 2). У 100% детей, родившихся доношенными, регистрировался низкий уровень школьной тревожности (НТ), у 15,38% (2) детей подгруппы 1А и 12,0% (3) детей подгруппы 1Б – повышенный уровень школьной тревожности (ПТ).

Анализ специфической школьной тревожности позволил установить, что у детей, родившихся с ЭНМТ, процент несовпадений с «ключом», а также доля детей клинически значимой школьной тревожностью (ПТ и ВТ) в сравнении с подгруппой 1Б и группой 2 были значимо выше по факторам: «общая

тревожность в школе», «фрустрация потребности в достижении успеха», «страх ситуации проверки знаний», «страх не соответствовать ожиданиям окружающих», «низкая физиологическая сопротивляемость стрессу». Для фактора «проблемы и страхи в отношениях с учителями» сохранялись аналогичные достоверные различия по проценту ответов, соответствовавших тревожности, но отсутствовали значимые различия в долях детей с ПТ и ВТ. По таким факторам как «переживание социального стресса»и«страх самовыражения» статистически достоверных различий между группами и подгруппами не выявлено. Соответствующие данные продемонстрированы на Рисунке 20 и в Таблице 15.

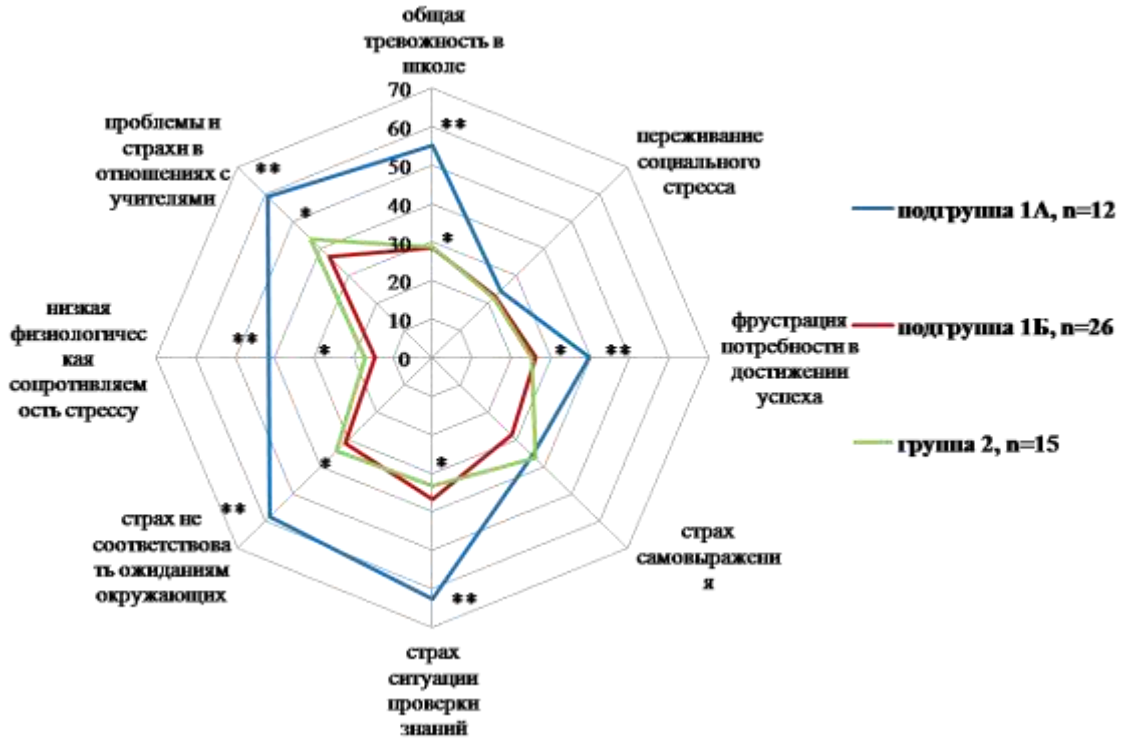

Рисунок 20 – Доля ответов, соответствовавших специфической школьной тревожности (медианные значения)

Примечание: *- значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

Таблица 15 – Доля детей с повышенным и высоким уровнями специфической школьной тревожности.

Фактор тревожности, % (n)	Подгруппа 1А (n=13)	Подгруппа 1Б (n=25)	Группа 1(n=38)	Группа 2 (n=15)	p<0,05
Общая тревожность в школе	69,23 (9)	4,0 (1)	26,32 (10)	20,0 (3)	*,**
Переживание социального стресса	15,38 (2)	16,0 (4)	15,79(6)	0(0)	-
Фрустрация потребности в достижении успеха	53,85 (7)	8,0 (2)	23,68 (9)	6,67 (1)	*,**
Страх самовыражения	23,08 (3)	20,0 (5)	21,05(8)	33,33(5)	-
Страх ситуации проверки знаний	76,92 (10)	20,0 (5)	38,47 (15)	26,67(4)	*,**
Страх не соответствовать ожиданиям окружающих	53,85 (7)	12,0 (3)	26,32 (10)	13,33(2)	*,**
Низкая физиологическая сопротивляемость стрессу	30,77 (4)	0(0)	10,53 (4)	0(0)	*,**
Проблемы и страхи в отношениях с учителями	30,77 (4)	28,0 (7)	28,95(11)	40,0(6)	-

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.
** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.
*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.
**** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

Согласно МЦВ Люшера в адаптации Л.Н. Собчик, распределение детей обеих групп по типам вегетативной регуляции было сопоставимо. Нормотония характерна для 44,74% (17) детей группы 1 и 46,67% (7) детей группы 2

(p>0,05), симпатикотония – 34,21% (5) детей группы 1 и 26,67% (4) детей группы 2 (p>0,05), ваготония - 18,42% (7) детей группы 1 и 26,67% (4) детей группы 2 (p>0,05).

Уровни суммарных отклонений от аутогенной нормы, отражающих эмоциональное напряжение, при сравнении обеих групп также значимо не различались. Низкий уровень СО зарегистрирован у 42,11% (16) детей группы 1 и 40,0% (6) детей группы 2 (p>0,05). Средний уровень СО: 42,11% (16) детей группы 1 и 33,33% (5) детей группы 2 (p>0,05). Высокий СО: 15,79% (6) детей группы 1 и 26,67% (4) детей группы 2 (p>0,05). Медианные значения ВК в большей степени соответствовали нормотонии, а СО – среднему уровню эмоционального напряжения (Таблица 16). Продемонстрировано отсутствие достоверных различий по показателям между детьми подгрупп 1А и 1Б и при сравнении их со сверстниками, родившимися доношенными.

Таблица 16 – Вегетативный компонент и суммарное отклонение от аутогенной нормы

Показатель	Подгруппа 1А (n=13)	Подгруппа 1Б (n=25)	Группа 2 (n=15)
ВК, Me [Q1; Q3]	1,25 [0,92; 1,67]	1,15 [0,60; 1,50]	0,96 [0,75; 1,53]
СО, Me [Q1; Q3]	14,0 [11,0; 16,0]	15,0 [8,0; 16,0]	15,0 [13,0; 18,0]

Примечание: отсутствие статистически достоверных различий при p<0,05 между группами и подгруппами.

Таким образом, анализ эмоционально-волевой и личностной сферы детей школьного возраста, родившихся с массой тела менее 1500 грамм на сроке гестации менее 32 недель, выявил многомерность их психоэмоционального статуса. Для детей подгруппы 1А характерна парциальность нарушений, что проявлялось наличием специфической школьной тревожности при сохранном общем эмоциональном фоне и нормотоническом типе вегетативной регуляции.

Перечень зарегистрированных соматических нозологий в соответствии с классификацией по МКБ-Х у детей, родившихся недоношенными, в 9-12 лет жизни представлен в Приложении А. Установлено, что наиболее распространенной патологией, как и в периоде раннего возраста, продолжала оставаться офтальмологическая, наибольшая частота которой регистрировалась в подгруппе 1А (Таблица 17).

Таблица 17 – Соматическая патология

Патология, % (n)	Группа 1 (n=40)	Подгруппа 1А (n=14)	Подгруппа 1Б (n=26)	Группа 2 (n=15)	p<0,05
Болезни глаза и его придаточного аппарата	82,5 (33)	100 (14)	73,07 (19)	26,67 (4)	*,**,***,****
Болезни органов пищеварения	72,5 (29)	57,18 (8)	80,77 (21)	53,33 (8)	-
Болезни нервной системы	47,5 (19)	42,86 (6)	50,0 (13)	26,67 (4)	-
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	45,0 (18)	42,86 (6)	46,15 (12)	0% (0)	**,***,****
Болезни системы кровообращения (МАРС)	37,5 (15)	57,14 (8)	26,92 (7)	6,67 (1)	**,****
Патология ЛОР-органов	32,5 (13)	64,29 (9)	15,38 (4)	6,67 (1)	*,**
Болезни мочеполовой системы	22,5 (9)	57,14 (8)	3,85 (1)	20,0 (3)	*,**
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунные механизмы	17,5 (7)	35,71 (5)	7,69 (2)	0 (0)	*,**
Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей	10,0 (4)	21,43 (3)	3,85 (1)	0 (0)	-
Расстройства психологического (психического) развития; эмоциональные расстройства и расстройства поведения	5 (2)	7,14 (1)	3,85 (1)	0 (0)	-

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

**** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

Большинство отклонений связано с аномалиями рефракции и бинокулярного зрения. На второй план по частоте регистрации вышли болезни органов пищеварения. У всех детей с болезнями желудочно-кишечного тракта как в основной, так и в контрольной группе по результатам выполненного УЗИ органов брюшной полости регистрировались эхографические отклонения. Наиболее распространенными являлись признаки реактивных изменений поджелудочной железы (диффузное увеличение размеров поджелудочной железы, неоднородность ее структуры, нечеткость контуров); аномалии желчного пузыря (перегибы, перетяжки); синдром дисхолии (наличие взвеси в просвете желчного пузыря); косвенные признаки гастрита (наличие жидкости в желудке натощак). У 4 детей основной группы отмечалось увеличение линейных размеров печени.

Статистически значимо чаще в сравнении с группой 2, у детей, родившихся недоношенными, регистрировались болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (18 (45,0%) в группе 1 и 0 (0%), $p<0,05$ в группе 2), а также системы кровообращения (15 (37,50%) в группе 1 и 1 (6,67%) в группе 2, $p<0,05$). При этом по данным ЭКГ-исследования у 26 (65%) детей группы 1 и 8 (53,33%) детей группы 2 были выявлены следующие изменения функционального характера: синусовая тахикардия, синусовая аритмия, синусовая брадиаритмия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, миграция суправентрикулярного водителя ритма. В группе 1 также регистрировались нарушение процессов реполяризации и нарушение внутрижелудочковой проводимости. Детям группы 1, предъявляющим жалобы на ощущение сердцебиения и боли в области сердца, а также имеющим признаки нарушения процессов реполяризации и нарушения внутрижелудочковой проводимости была проведена допплер-эхокардиография, которая позволила исключить гемодинамически значимую и органическую патологию сердца.

В подгруппе 1А достоверно чаще, чем в подгруппе 1Б и группе 2 фиксировалась патология ЛОР-органов, мочеполовой системы и

железодефицитная анемия. Спектр выявленной патологии мочевыделительной системы был подтвержден результатами УЗИ почек (наличие пиелоэктазии и каликоэктазии/каликопиелоэктазии, расширение чашечно-лоханочной системы, диффузные изменения стенок лоханок). Хирургическая патология в данный возрастной отрезок не отмечалась ни у оного ребенка.

Значимое место в структуре соматической патологии занимала эндокринная. Помимо отклонений в физическом развитии она включала в себя такую нозологию как диффузный нетоксический зоб (ДНЗ), который был установлен у 4 (10%) детей группы 1 (без статистически достоверных различий между подгруппами) и у 1 (6,67%) ребенка группы 2. Этим детям было выполнено УЗИ щитовидной железы, которое позволило дифференцировать эту патологию от других заболеваний щитовидной железы. Отмечалось диффузное увеличение объема и диффузные изменения паренхимы железы, отсутствие гипоэхогенных участков и «псевдоузлов», отсутствие очаговых образований, нарушений васкуляризации паренхимы. Также среди девочек, вступивших в пубертат и имеющих менархе (11), у 4 (44,44%) в группе 1 и 0 (0%) из 7 ($p>0,05$) в группе 2 имелись нарушения менструальной функции в виде ювенильных маточных кровотечений и дисменореи.

В группе 1 выявлена высокая частота полиморбидности (100% (40)), которая достоверно превышает показатели группы 2 (64,29% (9), $p<0,001$).

5.1.1. Особенности инфекционной патологии

За последний год ОРИ перенесли 100% детей обеих групп.

Анализ структуры клинических форм ОРИ позволил установить, что в группе 1 значимо чаще, чем в группе 2, регистрировались острый простой (ОПБ) и обструктивный брохит (ООБ). Шанс развития ОПБ у детей группы 1 в 3,5 раза выше, чем у детей группы 2 (OR=3,49 [1,04; 11,70], p=0,008) (Таблица 18).

Таблица 18 – Клинические формы ОРИ

Клиническая форма ОРИ	Группа 1 (n=246 эпизодов)	Группа 2 (n=44 эпизодов)
Ринофарингит, (% (n))	33,33 (82)	47,73 (21)
Фарингит, (% (n))	27,64 (68)	27,27 (12)
Острый простой бронхит, (% (n))	20,33 (50)	6,81 (3)****
Обструктивный бронхит, (% (n))	8,13 (20)	0 (0)****
Ларинготрахеит, (% (n))	10,57 (26)	18,18 (8)

Примечание: **** - значимость критерия достоверности при $p<0,05$ при сравнении показателей групп 1 и 2.

Частота эпизодов ОРИ в группе 1 составила 5,0 [3,0; 7,0], максимальные значения зарегистрированы в подгруппе 1А (6,0 [4,0; 8,0]), что статистически значимо чаще, чем в группе 2 (3,0 [2,0; 3,5], $p<0,05$). В подгруппе 1Б данный показатель составил 5,0 [2,0; 7,0]. Сопоставление этих данных с показателями раннего возраста (3,0 [2,0; 4,5] в подгруппе 1А и 2,0 [1,0; 4,0] в подгруппе 1Б) позволили выявить статистически достоверное увеличение индекса рекуррентности в обеих подгруппах (в обоих случаях $p<0,05$) в динамике наблюдения.

Медиана продолжительности течения ОРИ в подгруппе 1А составила 7 [5; 10], что достоверно выше, чем в группе сверстников, родившихся доношенными (5 [5; 6], $p=0,0002$) и подгруппе 1Б (7 [5; 7], $p=0,009$). Длительное (зятяжное) течение ОРИ, было характерно только для детей, родившихся недоношенными (7,14% (1) ребенок подгруппы 1А и 3,85% (1) ребенок подгруппы 1Б).

Частота наиболее распространенных осложнений ОРИ у обследуемых детей представлена на Рисунке 21.

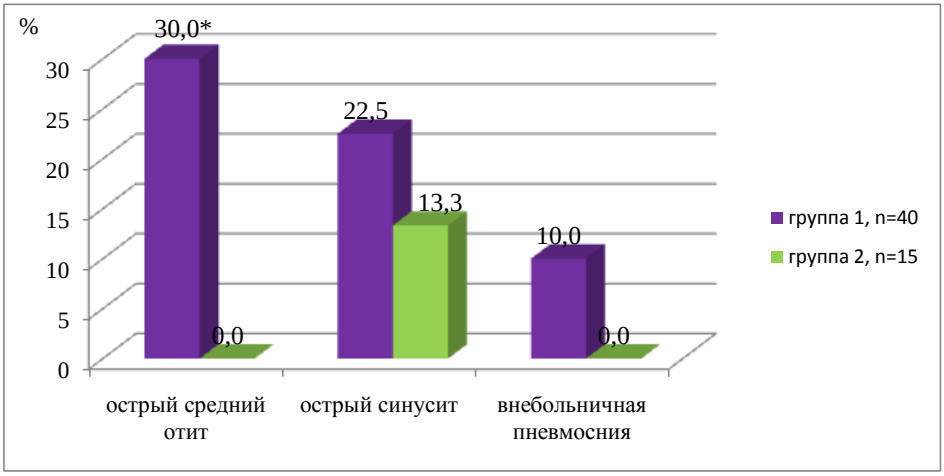

Рисунок 21 – Основные осложнения ОРИ

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

Продемонстрировано, что в группе 2 зафиксировано лишь одно осложнение (острый синусит). Статистически достоверные различия между группами установлены по частоте острого среднего отита. Риск развития острого среднего отита в 9-12 лет жизни в группе 1 в 9,38 раз выше, чем в группе 2 (RR=9,38 [0,75; 245,6], p=0,03), однако, широкий доверительный интервал, скорее всего, обусловлен малым количеством событий в группе детей, рожденных доношенными.

Максимальная доля детей с осложненным течением ОРИ зарегистрирована в подгруппе 1А в сравнении с подгруппой 1Б и группой 2 (Рисунок 22).

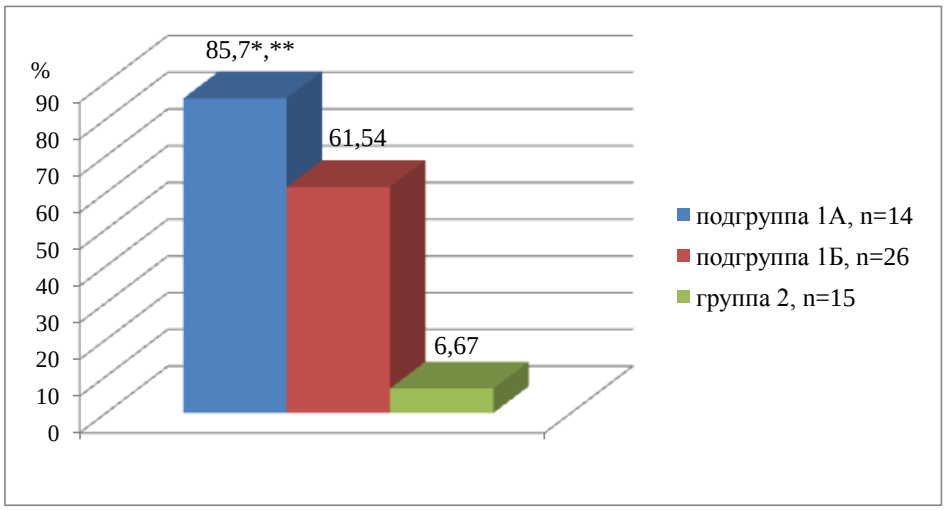

Рисунок 22 – Частота осложненного течения ОРИ

Примечание: * - значимость критерия достоверности при $p<0,05$ при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

** - значимость критерия достоверности при $p<0,05$ при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при $p<0,05$ при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

Наиболее высокие медианные значения случаев осложненного течения ОРИ зарегистрированы у детей, родившихся с ЭНМТ (3,0 [2,0; 4,0]), в сравнении с детьми подгруппы 1Б (1,0 [1,0; 2,0], $p<0,05$) и группы 2 (1,0 [1,0; 1,0], $p<0,05$).

В обеих группах (72,5% (29) в группе 1 и 86,67% (13) в группе 2) доминировало среднетяжелое течение ОРИ. Тем не менее при отсутствии достоверных различий, тяжелое их течение отмечалось лишь у детей группы 1 (10% (4)) с большей частотой в подгруппе 1А (22,43% (3)).

Тяжелое и осложненное течение острых респираторных инфекций не привело к госпитализации в стационар ни в одном случае.

Подавляющее большинство детей подгрупп 1А (85,71% (12)) и 1Б (69,23% (18)), в отличие от группы 2 (1 (6,67%), $p<0,001$ при сравнении с подгруппой 1А и $p=0,002$ при сравнении с подгруппой 1Б) имели сниженную резистентность (ИР≥0,33), что являлось критерием включения их в группу ЧБД.

Медиана ИР в подгруппе 1А составила 0,50 [0,33; 0,67], в подгруппе 1Б – 0,42 [0,17; 0,58], в группе 2 – 0,25 [0,17; 0,29] (статистические достоверные различия при $p<0,05$ при попарном сравнении подгрупп 1А и 1Б с группой 2). Однако, третья часть детей подгруппы 1Б достигла значений нормальной резистентности, что свидетельствует о частичной компенсации их иммунологической резистентности в сравнении с подгруппой 1А. В группе 2 лишь у 1 ребенка зарегистрирован сниженный уровень резистентности.

Именно для детей группы 1, относящихся к часто болеющим, характеризующихся наиболее низкой резистентностью и неблагоприятным течением ОРИ, была разработана программа реабилитационно-восстановительных мероприятий (глава 4).

Таким образом, установлено, что, если в раннем возрасте основной вклад в развитие неблагоприятного течения ОРИ вносили затяжной характер их течения и осложнения, то в 9-12 лет жизни – также достоверное увеличение индекса рекуррентности.

Был проведен корреляционный анализ между значениями ИР в раннем возрасте и в школьном возрасте для оценки прогностического вклада данного показателя в развитие отдаленных нарушений. Коэффициент корреляции Спирмена составил +0,59, $p<0,001$, что свидетельствует о том, что сниженная резистентность в раннем возрасте сохраняет свою актуальность в 9-12 лет жизни. Это говорит об устойчивости нарушения резистентности и прогностической значимости ранних ее нарушений в перспективе формирования неблагоприятного течения ОРИ (частого, длительного и осложненного) в отдаленные периоды детства.

Аналогично периоду раннего детства, в школьном возрасте у обследуемых детей помимо респираторных инфекций регистрировались острые кишечные инфекции, вульвовагинит.

5.1.2. Качество жизни

При анализе качества жизни установлено, что у детей подгруппы 1А по их самооценке в сравнении с подгруппой 1Б и группой 2 регистрировался статистически значимо более низкий общий балл КЖ. Выявлена сильная корреляционная связь данного показателя с массой тела при рождении (r=0,81, p<0,001). По оценкам родителей ОБ КЖ в обеих подгруппах существенно не различался, но был достоверно ниже, чем в контрольной группе при попарном сравнении (Рисунок 23).

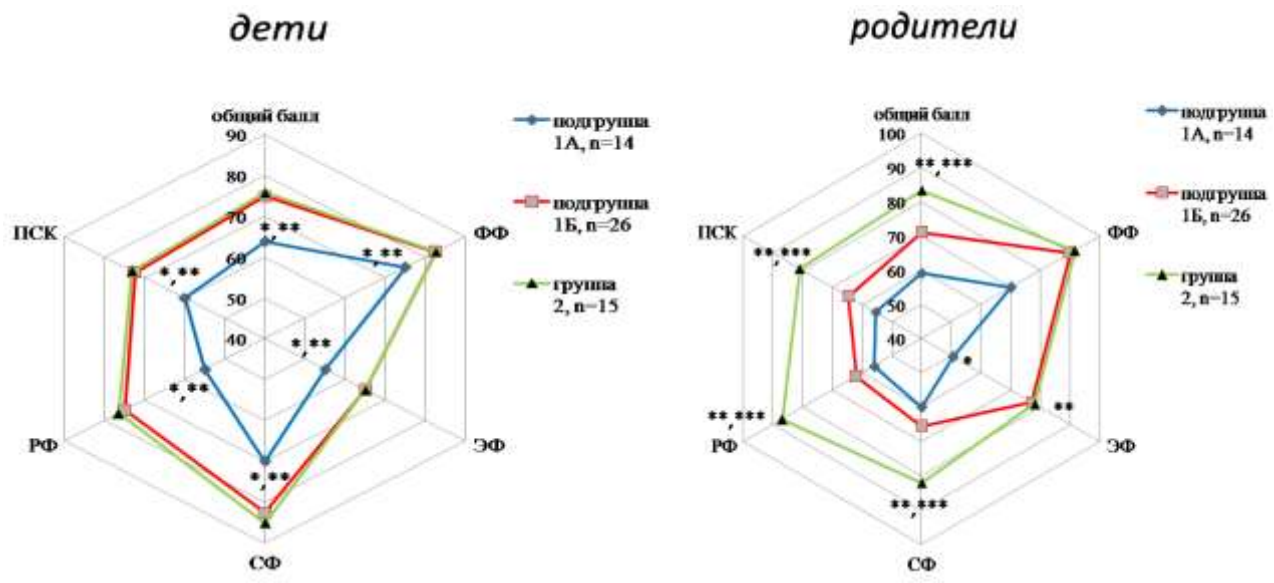

Рисунок 23 – Качество жизни детей

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

Проводился анализ компонентов качества жизни: физического функционирования (ФФ), социального функционирования (СФ), эмоционального функционирования (ЭФ) и ролевого функционирования (РФ). Физический компонент все дети и их родители оценили сопоставимо. СФ, ЭФ и РФ вместе формировали психосоциальный компонент (ПСК), статистически

значимо более низкие значения которого регистрировались при оценке детей подгруппы 1А в сравнении с подгруппой 1Б и группой 2. Такая же закономерность касалась всех компонентов ПСК по отдельности. По родительской оценке ПСК, СФ и РФ в обеих подгруппах продемонстрировали сопоставимые значения. Однако, эмоциональное функционирование они оценили достоверно ниже у детей с массой тела при рождении менее 1000 грамм. В этой же подгруппе зафиксированы средней силы и сильные корреляции компонентов ПСК с массой тела при рождении (для ФФ r= 0,71, p<0,001; для ЭФ r= 0,60, p<0,001; для СФ r= 0,79, p<0,001).

Таким образом, в школьном возрасте наиболее низко своё КЖ оценивают дети, родившиеся с ЭНМТ, в отличие от родителей, которые характеризуют его сопоставимо с детьми подгруппы 1Б, но значимо ниже в сравнении с детьми группы 2. По-видимому, для родителей отражением снижения КЖ их детей является сам факт недоношенности без дифференцировки по массе тела при рождении. Наиболее выраженные изменения касались психосоциального компонента. Дети, родившиеся с массой тела менее 1000 грамм, оценивали его достоверно ниже в сравнении с детьми подгруппы 1Б и сверстниками, родившимися доношенными. Среди всех аспектов ПСК наиболее значимое снижение баллов касалось эмоционального функционирования. Установлена значимая положительная ассоциация КЖ детей в 9-12 лет жизни, родившихся недоношенными, с массой тела при рождении.

5.1.3. Особенности гормонально-метаболического и иммунного статуса

Обследуемым детям были выполнены общий и биохимический анализы крови, оценка показателей гормонально-метаболического и иммунологического профиля.

У детей, родившихся с ЭНМТ, в сравнении с группой 2 отмечались достоверно более высокие показатели моноцитов, эозинофилов, тромбоцитов и СОЭ, что является признаком воспалительного процесса. В сравнении с

подгруппой 1Б – достоверно более высокий уровень эозинофилов. В подгруппе 1Б в сравнении с группой 2 отмечался более низкий уровень лейкоцитов и тромбоцитов (Таблица 19).

Таблица 19 – Показатели периферической крови, связанные с воспалительным ответом

показатель	Подгруппа 1А (n=14)	Подгруппа 1Б (n=26)	Группа 2 (n=15)	p
Лейкоциты (Х*10^9/л):	5,44 [4,36; 6,52]	5,42 [4,55; 6,29]	6,57 [5,53; 7,51]	***
Палочкоядерные (%)	2,0 [1,61; 2,39]	1,63 [1,30; 1,96]	1,86 [1,07; 2,65]	-
Сегментоядерные(%)	49,43 [44,34; 54,52]	43,79 [36,59; 50,99]	48,29 [42,10; 54,48]	-
Моноциты (%)	11,0 [9,44; 12,56]	8,63 [7,18; 10,08]	9,57 [8,06; 11,08]	**
Лимфоциты (%)	36,43 [32,54; 40,32]	42,32 [36,91; 47,73]	36,43 [30,13; 42,73]	-
Эозинофилы (%)	11,14 [0,42; 1,86]	3,37 [1,08; 5,66]	3,86 [1,60; 6,12]	*,**
Базофилы (%)	0,38 [0,38; 0,38]	0,77 [0,77; 0,77]	0,70 [0,70; 0,70]	-
Тромбоциты (Х*10^9/л)	296,43 [265,86; 327,00]	236,80 [178,50; 295,10]	278,64 [237,02; 320,26]	**,***

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

**** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

Производился расчет нейтрофильно-лимфоцитарного (НЛО) индекса по формуле: НЛО = абсолютное количество нейтрофилов / абсолютное число лимфоцитов. Статистически достоверных различий между группами и подгруппами не выявлено (p>0,05). Однако наиболее высокие его значения регистрировались у детей подгруппы 1А (1,41 [1,36; 1,44]), а более низкие в подгруппе 1Б (1,07 [1,03; 1,11]). В группе 2 значения индекса составило 1,38 [1,34; 1,43]. Также был проанализирован лейкоцитарный индекс эндогенной

интоксикации Гаркави (ИГ), который был вычислен по формуле: ИГ = лимфоциты (%) / сегментоядерные нейтрофилы (%). Статистически достоверных различий между подгруппами 1А (0,74 [0,60; 0,91]) и 1Б (0,97 [0,72; 1,30]) и при сравнении их с группой 2 (0,75 [0,55; 1,02]) не выявлено ($p>0,05$). Данные изменения у детей подгруппы 1Б можно объяснить относительным преобладанием лимфоцитов за счет снижения нейтрофильного ответа, что свидетельствует о смещении баланса в сторону адаптивного иммунитета. В подгруппе 1А изменения могут быть обусловлены относительным повышением доли нейтрофилов при нормальном значении лимфоцитов, что свидетельствует об активации врожденного иммунитета.

Следующим этапом являлся анализ показателей красной крови. В подгруппе 1А в сравнении с группой 2 зафиксированы значимо более низкий уровень эритроцитов, гематокрита и более высокий уровень среднего содержания гемоглобина в эритроците и средней концентрации гемоглобина в эритроците при нормальном уровне гемоглобина. При этом, по результатам биохимического анализа крови в подгруппе 1А (20,33 [16,45; 24,21] мкмоль/л) регистрировался значимо более высокий уровень железа в сравнении с группой 2 (13,32 [10,11; 16,53] мкмоль/л ($p<0,05$). Это может свидетельствовать о том, что эритропоэз протекал неэффективно, и в основе его лежит не недостаток железа, а расстройство регуляции его обмена. У детей, родившихся с ОНМТ, в сравнении с группой контроля, регистрировался более высокий уровень гематокрита, среднего объема эритроцитов (макроцитоз) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН) при сопоставимом уровне эритроцитов и гемоглобина. Это может указывать на латентный дефицит фолатов и/или витамина В12. Изменения красной крови в обеих подгруппах с большей вероятностью имеют компенсаторный характер в результате долгосрочного влияния неблагоприятных факторов на эритропоэз в неонатальном и младенческом периодах (Таблица 20).

Таблица 20 – Показатели эритроцитарного ростка в периферической крови

показатель	Подгруппа 1А (n=14)	Подгруппа 1Б (n=26)	Группа 2 (n=15)	p<0,05
Эритроциты ($X*10^{12}$/л)	4,68 [4,48; 4,88]	4,73 [4,47; 4,99]	4,90 [4,77; 5,03]	***
Гемоглобин (г/л)	130,29 [124,81; 135,77]	132,32 [125,76; 138,88]	130,50 [124,62; 136,38]	-
Гематокрит (%)	39,93 [38,63; 41,23]	40,81 [38,73; 42,89]	40,10 [38,67; 41,53]	**,***
MCV (фл)	85,26 [82,54; 87,98]	86,45 [84,56; 88,34]	82,13 [78,50; 85,76]	***
MCH (пг)	27,74 [26,53; 28,95]	27,95 [27,39; 28,51]	26,66 [25,19; 28,13]	**,***
MCHC (г/л)	325,43 [320,74; 330,12]	323,79 [319,37; 328,21]	324,79 [319,63; 329,95]	**

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.
** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.
*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.
**** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

Также анализ гормонально-метаболических особенностей позволил установить, что в подгруппах 1А (4,95 [4,57; 5,13] ммоль/л) и 1Б (4,80 [4,51; 5,09] ммоль/л) отмечался более высокий уровень глюкозы крови в сравнении с группой 2 (4,68 [4,36; 4,99] ммоль/л), однако, различия при этом не достигли статистической значимости (p>0,05). При этом в подгруппе 1А (19,25 [4,0; 24,5] мкМЕ/мл) в сравнении с подгруппой 1Б (9,22 [1,81; 20,25] мкМЕ/мл, p<0,05) и группой 2 (6,31 [4,26; 8,36] мкМЕ/мл, p<0,05) регистрировался более высокий уровень инсулина. У детей подгруппы 1А (2,39 [0,58; 4,24]) показатель HOMA-IR был несколько выше, чем в подгруппе 1Б (1,12 [0,42; 4,10]) и группе 2 (1,47 [0,57; 3,44]), но различия не достигли статистической значимости (p>0,05). Представленные изменения свидетельствуют о наличии в подгруппе 1А гиперинсулинемии и риска формирования инсулинорезистентности.

Также в группе 1 сравнении с группой 2 отмечался более высокий уровень щелочной фосфатазы (558,59 [419,79; 697,39] Е/л в группе 1 и 447,08 [55,97; 538,18] Е/л в группе 2, $p<0,05$) при отсутствии достоверных различий между подгруппами ($p>0,05$). В то же время анализ таких показателей, как билирубин общий и прямой, АЛТ, АСТ, кальций общий и ионизированный на выявил достоверных различий между группами и подгруппами ($p>0,05$). Учитывая возраст детей, соответствующий периоду раннего пубертата, можно предположить, что данные изменения отражают активность процессов костного ремоделирования в период интенсивного роста и имеют компенсаторный характер.

У детей группы 1 (65,16 [57,96; 72,36] мкмоль/л), включая подгруппу 1А (63,71 [57,42; 70,00] мкмоль/л) и 1Б (64,77 [57,91; 71,63] мкмоль/л), в сравнении с группой 2 (76,00 [69,98; 82,02] мкмоль/л, во всех случаях $p<0,05$) выявлен значимо более низкий уровень креатинина. При этом по уровню альбумина достоверных различий не выявлено (44,24 [42,99; 45,49] г/л в группе НД и 44,12 [43,24; 45,00] г/л, $p>0,05$). Представленное изменение, возможно, обусловлено дефицитом мышечной ткани у таких детей.

Уровень натрия в группе 1 (142,54 [141,55; 143,53] ммоль/л) также был достоверно ниже, чем в группе 2 (143,12 [142,28; 143,96] ммоль/л, $p<0,05$). Калий у детей, родившихся недоношенными (4,16 [4,01; 4,29] ммоль/л), значимо превышал данный показатель в группе 2 (4,64 [4,48; 4,80] ммоль/л, $p<0,05$). Такие особенности электролитного обмена при отсутствии клинических проявлений отражают особенности гомеостаза этих детей. Полные данные биохимического анализа крови у детей в 9-12 лет жизни, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, представлены в Приложении Б.

Анализ тиреоидного статуса продемонстрировал, что наиболее высокие значения Т4 свободного зафиксированы в подгруппе 1А (22,38 [18,22; 26,54] пмоль/л) в сравнении с подгруппой 1Б (20,74 [12,10; 29,38] пмоль/л, $p<0,05$) и группой 2 (17,23 [14,89; 19,57] пмоль/л, $p<0,05$). Значение данного показателя в подгруппе 1Б превышало при этом показатель группы 2, но различия не

достигли статистической значимости. Уровень ТТГ в подгруппе 1А (1,38 [0,78; 1,98] меМЕ/мл) и подгруппе 1Б (1,48 [1,05; 1,91] меМЕ/мл) был статистически значимо ниже, чем у сверстников, родившихся доношенными (2,29 [1,47; 3,11] меМЕ/мл, в обоих случаях $p<0,05$). Для интегральной оценки дисрегуляции на уровне гипофиз - щитовидная железа был проведен расчет индекса отношения Т4 свободного к ТТГ (Т4 св. / ТТГ). Установлено, что у детей подгруппы 1А (17,22 [10,93; 35,78]) он был достоверно выше, чем в подгруппе 1Б (11,00 [9,46; 15,89], $p<0,05$) и группе 2 (8,33 [5,64; 12,67], $p<0,05$). Таким образом, у детей группы 1 были выявлены признаки тиреоидной дисрегуляции, отражающие напряжение тиреоидной системы, в большей степени, выраженные в подгруппе 1А.

Уровень кортизола в подгруппах 1А (543,27 [404,0; 682,5] нмоль/л) и 1Б (471,46 [290,0; 652,9] нмоль/л) был ниже, чем в группе 2 (607,5 [397,5; 1015,5] нмоль/л) ($p>0,05$). Наши данные соответствуют представлениям об относительной надпочечниковой недостаточности у преждевременно рожденных детей, в том числе, с ЭНМТ и ОНМТ, как в неонатальном и раннем, так и школьном периодах детства.

В подгруппе 1А (195,79 [69,6; 322,0] нг/мл) и 1Б (174,58 [79,2; 270,0] нг/мл) уровень ИФР-1 был выше, чем в группе 2 (144,31 [61,4; 227,2] нг/мл), однако, различия не достигли статистической значимости ($p>0,05$). Учитывая нормальный линейный рост, можно предположить усиление продукции ИФР-1 в печени за счет повышенного уровня инсулина. Был проведен корреляционный анализ, который выявил связь гормонально-метаболических показателей с особенностями инфекционной заболеваемости и психоэмоциональными характеристиками детей в 9-12 лет жизни, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ (Таблица 21 и Таблица 22).

Таблица 21 - Корреляционные связи между гормональными показателями и показателями инфекционной заболеваемости у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

показатель	гормон	Группа / подгруппа	r	p
индекс рекуррентности	Инсулин	Группа 1	0,44	0,004
индекс рекуррентности	Кортизол	Подгруппа 1А	-0,78	<0,001
наличие осложненного течения ОРИ	Инсулин	Группа 1	0,73	<0,001
наличие осложненного течения ОРИ	Инсулин	Подгруппа 1А	0,60	0,019
низкая резистентность (статус ЧБД)	Инсулин	Группа 1	0,33	0,034
НЛО	инсулин	Подгруппа 1Б	0,62	0,012
СОЭ	кортизол	Подгруппа 1А	0,94	<0,001
частота осложненного течения ОРИ	Эстрадиол у девочек	Подгруппа 1А	-0,64	0,019

Примечание: группа 1 - n=40, подгруппа 1А - n=14, подгруппа 1Б - n=26.

В группе НД обнаружена положительная корреляция между уровнем инсулина и индексом рекуррентности, наличием осложненного течения ОРИ, низкой резистентностью. Более высокий уровень инсулина способствует формированию провоспалительного фона за счет выработки провоспалительных цитокинов и инициации окислительного стресса. Это может повышать восприимчивость к инфекциям и усиливать имеющееся хроническое воспаление. Хроническое воспаление, в свою очередь, способствует формированию инсулинорезистентности и компенсаторному повышению инсулина. НЛО также является маркером воспаления и отражает склонность к бактериальной его направленности и иммунной дисрегуляции.

Тенденция к более низким значениям кортизола в подгруппе ЭНМТ в сравнении с контрольной группой ассоциирована с более высокой частотой ОРИ. При этом отмечалась сильная прямая связь кортизола с СОЭ, что свидетельствует о наличии общего воспалительного компонента. Тенденция к недостаточной продукции кортизола у таких детей на фоне хронического воспаления может свидетельствовать об «истощении» надпочечников и/или дисбалансе в работе оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН), что, в свою очередь, поддерживает рекуррентное течение инфекций.

Более высокие значения эстрадиола у девочек подгруппы 1А ассоциированы с меньшей частотой осложненного течения ОРИ, что может отражать иммуномодулирующие свойства эстрогенов.

У детей, родившихся с ЭНМТ, установлена положительная корреляция уровня инсулина с уровнем общей тревожности в школе и отрицательная корреляция с общим уровнем интеллектуального развития и социального функционирования. Это может быть обусловлено влиянием инсулина на нейромедиаторные системы мозга и синаптическую пластичность, а также хроническим воспалением, формирующим комплекс нейроэндокринных нарушений.

Отрицательная корреляция уровня ТТГ с уровнем общей тревожности в школе и компонентами специфической школьной тревожности подчеркивает отрицательную роль тиреоидной дисрегуляции.

Более высокие значения тестостерона у мальчиков группы 1 коррелируют с более низкими значениями общей и специфической школьной тревожности, и более высоким уровнем эмоционального функционирования. У девочек подгруппы 1А, наоборот, более высокие значения эстрадиола ассоциированы со специфической школьной тревожностью. Это можно объяснить различным по направленности влиянием половых стероидов на ГГН и нейромедиаторные системы головного мозга.

Таблица 22 - Корреляционные связи между гормональными показателями и показателями психоэмоциональной, интеллектуальной сфер и качества жизни у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

показатель	гормон	Группа / подгруппа	r	p
Уровень общей тревожности в школе	Инсулин	Подгруппа 1А	0,68	0,011
Уровень общей тревожности в школе	ТТГ	Подгруппа 1А	-0,68	0,011
Уровень общей тревожности в школе	ТТГ	Подгруппа 1Б	-0,45	0,021
Уровень общей тревожности в школе	тестостерон	Группа 1	-0,82	0,024
общий уровень интеллектуального развития	инсулин	Подгруппа 1А	-0,80	<0,001
страх ситуации проверки знаний	ТТГ	Подгруппа 1А	-0,63	0,019
страх ситуации проверки знаний	тестостерон	Группа 1	-0,86	<0,001
страх ситуации проверки знаний	эстрадиол	Подгруппа 1А	0,78	0,002
низкая физиологическая сопротивляемость стрессу	ТТГ	Подгруппа 1А	-0,060	0,019
низкая физиологическая сопротивляемость стрессу	ТТГ	Подгруппа 1Б	-0,042	0,032
переживание социального стресса	ТТГ	Подгруппа 1Б	-0,41	0,039
переживание социального стресса	эстрадиол	Подгруппа 1А	0,85	<0,001
страх не соответствовать ожиданиям окружающих	эстрадиол	Подгруппа 1А	0,72	0,006
Социальное функционирование	инсулин	Подгруппа 1А	-0,65	0,016
Эмоциональное функционирование	тестостерон	Группа 1	0,76	0,046

Примечание: группа 1 - n=40, подгруппа 1А - n=14, подгруппа 1Б - n=26.

Таким образом, у детей, родившихся недоношенными, особенно с массой тела менее 1000 грамм, установлен комплекс гормонально-метаболических особенностей, характеризующихся дисрегуляцией и полисистемностью, которые могут быть рассмотрены в качестве предикторов неблагоприятного течения ОРИ, психоэмоциональных и когнитивных отклонений у таких детей.

Оценка иммунологических параметров у детей в 9-12 лет жизни, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, включала в себя исследование гуморального звена иммунитета (сывороточные IgA, IgM, IgG), местного иммунитета (sIgA), интерферонового статуса (ИФН-α, ИФН-γ), серопревалентности к герпесвирусным инфекциям (IgG к ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ) и молекулярно-генетическое исследование (ДНК ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ).

Показатели гуморального звена иммунитета представлены в Таблице 23.

Таблица 23 - Показатели гуморального звена иммунитета

Показатель (г/л)	Подгруппа 1А (n=14)	Подгруппа 1Б (n=26)	Группа 2 (n=15)	p
IgA сывороточный (0,9-5,0)	1,53 [1,35; 1,71]	1,72 [1,38; 2,06]	1,72 [1,38; 2,06]	**
IgM сывороточный (0,7-3,7)	2,41 [1,89; 2,93]	1,85 [1,36; 2,34]	1,92 [1,33; 2,51]	**
IgG сывороточный (9,0-20,0)	21,39 [20,27; 22,51]	17,99 [14,86; 21,12]	19,39 [16,41; 22,37]	-

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

**** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

Установлено, что уровни сывороточных IgA, IgM, IgG находились в пределах референсных значений у всех детей, за исключением подгруппы 1А, где отмечалось превышение показателя IgG. У детей подгруппы 1А в сравнении со сверстниками, родившимися доношенными, отмечались значимо более низкие значения IgA и значимо более высокие значения IgM. Несмотря на то, что уровень IgG у них также превышал значения группы 2, различия не достигли статистической значимости. Более низкие значения IgA у детей,

родившихся с массой тела менее 1000 грамм, могут указывать на истощение ресурсов IgA-продуцирующих клеток или нарушение их дифференцировки на фоне хронической и рекуррентной антигенной стимуляции. Более высокие значения у них IgM могут быть обусловлены недавно перенесенной или персистирующей инфекцией, что также подтверждает более высокую антигенную нагрузку. Клинически значимое превышение уровня IgG в данном случае может формироваться как компенсаторная реакция на более интенсивную инфекционную нагрузку. Статистически достоверных различий при сравнении обеих подгрупп и подгруппы 1Б с группой 2 не выявлено. Таким образом, для подгруппы 1А выявлен дисбаланс гуморального звена иммунитета, сочетающий низкие значения сывороточного IgA и повышенные уровни IgM, IgG.

Уровень sIgA в сыворотке крови в подгруппе 1А значимо превышал показатель группы 2. При этом у них отмечалась тенденция к более низким значениям sIgA в слюне в сравнении с группой 2 (не достигла статистической значимости). Выявленная диссоциация может указывать на относительную недостаточность местного иммунитета, обусловленную истощением или нарушением транспорта sIgA через эпителий на поверхность слизистой оболочки в ответ на хроническую и/или рекуррентную инфекционную стимуляцию (Таблица 24). Представленное сочетание нарушений обуславливает дисбаланс гуморального системного и местного иммунного ответа, что может предрасполагать к осложненным и рекуррентным респираторным инфекциям у детей, родившихся с массой тела менее 1000 грамм. В подгруппе 1Б отмечалась тенденция к более низким значениям sIgA в сыворотке крови и слюне, но различия с группой 2 и подгруппой 1А не достигли статистической значимости.

Таблица 24 - Показатели системно-мукозального иммунитета

показатель	Подгруппа 1А (n=14)	Подгруппа 1Б (n=26)	Группа 2 (n=15)	p
sIgA в сыворотке крови (1,69÷5,47) (г/л)	2,83 [1,89; 3,77]	1,64 [1,11; 2,17]	2,61 [1,67; 3,55]	**
sIgA в слюне (115,3-299,7) (мкг/мл)	287,68 [236,8; 338,6]	250,47 [181,3; 319,6]	308,43 [256,9; 359,9]	-

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.

** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.

*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

**** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

Анализ интерферонового статуса детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, установил, что показатель α-интерферона в сыворотке крови у детей подгруппы 1Б превышал референсные значения. При этом зарегистрированы статистически достоверные различия с группой 2 и тенденция к статистической значимости при сравнении с подгруппой 1А (p=0,06). Необходимо отметить, что у этих детей по данному показателю зафиксирован широкий интерквартильный размах, что свидетельствует о высокой вариабельности показателей внутри подгруппы. В подгруппе 1А значения α-интерферона и γ-интерферона в сыворотке крови были значимо более высокими в сравнении с группой 2. Это указывает на активацию гуморального компонента врожденного иммунитета (Таблица 25). При этом показатели α-интерферона в слюне были низкими (ниже уровня чувствительности тест-системы у 57,1% детей 1А подгруппы, 30,8% - подгруппы 1Б, против 13,3% - в контрольной группе, p<0,05 при сравнении с 1А подгруппой), что можно расценивать как диссоциацию между системным и местным иммунитетом.

Таблица 25 - Показатели гуморального компонента врожденного иммунитета у детей.

Показатель (пг/л)	Подгруппа 1А (n=14)	Подгруппа 1Б (n=26)	Группа 2 (n=15)	p
α-интерферон в сыворотке крови (менее 20)	10,51 [3,85; 17,17]	23,21 [0; 28,33]	3,35 [1,02; 5,68]	**,***
γ-интерферон в сыворотке крови (менее 20)	8,63 [1,39; 15,87]	2,45 [0,78; 4,12]	3,11 [0,47; 5,75]	**

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б.
** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2.
*** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.
**** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей групп 1 и 2.

Анализ серопревалентности к ГВИ у обследуемых детей позволил установить, что в подгруппе 1А статистически значимо чаще в сравнении с подгруппой 1Б определялись антитела IgG к ВГЧ-6, а у детей подгруппы 1Б в сравнении с подгруппой 1А и группой 2 - IgG к капсидному антигену ВЭБ, и в сравнении с подгруппой 1А - IgG к ЦМВ (Рисунок 24).

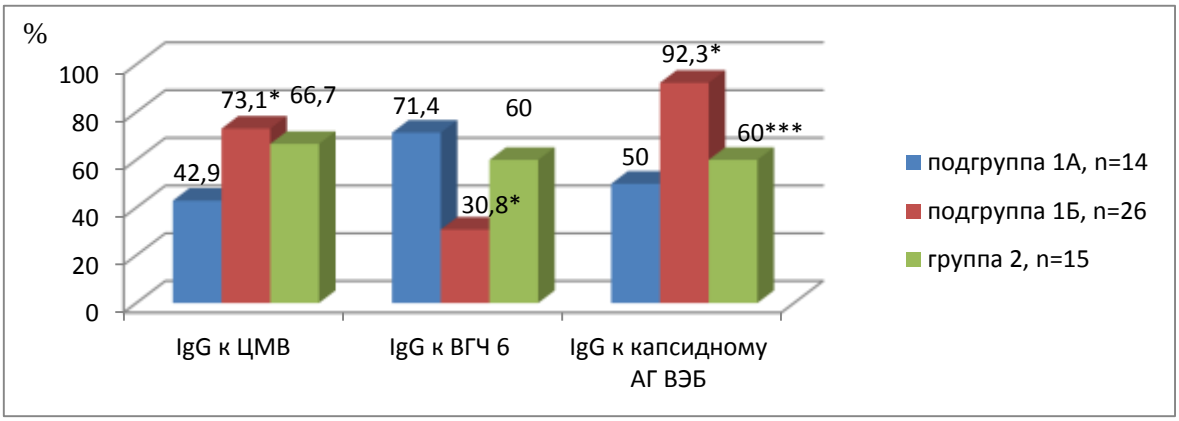

Рисунок 24 - Серопревалентность к ГВИ

Примечание: * - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгрупп 1А и 1Б. ** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1А и группы 2. *** - значимость критерия достоверности при p<0,05 при сравнении показателей подгруппы 1Б и группы 2.

Полученные результаты положительного серологического исследования (наличие IgG к ГВИ) детей свидетельствуют только о факте их инфицирования. Поэтому для определения активности вирусной персистенции было проведено исследование ДНК ЦМВ, ВГЧ-6 и ВЭБ в крови и слюне. Установлено, что ДНК данных вирусов в крови обнаружены не были, что свидетельствует об отсутствии системной активной инфекции. Обнаружение ДНК ГВИ в слюне позволяет утверждать о локальной их реактивации.

ДНК ЦМВ в слюне определялось у 28,6% (4) детей подгруппы 1А, что статистически значимо чаще, чем в подгруппе 1Б (3,8% (1), $p<0,05$). В группе 2 ДНК-позитивным являлся 1 ребенок (6,67%). Таким образом, выявлено несоответствие между серопозитивностью детей и их ДНК-позитивностью к данному вирусу (у детей подгруппы 1А в сравнении с подгруппой 1Б значимо более высокая ДНК-позитивность и достоверно более низкая серопозитивность к ЦМВ). Это может быть обусловлено их иммунной дисрегуляцией, в том числе дисбалансом гуморального иммунитета, что проявляется низким уровнем IgG к ЦМВ, несмотря на реактивацию вируса. Это подчеркивает актуальность использования обоих методов исследования для диагностики активности ЦМВ-инфекции.

ДНК ВГЧ-6 с сопоставимой частотой определялась у всех детей (71,4% (10) в подгруппе 1А, 80,8% (21) в подгруппе 1Б и 86,7% (13) у детей группы 2.

Значимая доля детей подгруппы 1Б являлась серопозитивной к ВЭБ, при этом ДНК данного возбудителя выявлены лишь у 26,9% (7) детей, что статистически значимо чаще, чем у детей подгруппы 1А (0% (0), $p<0,05$), но относительно реже, чем в группе 2 (53,3% (8), $p>0,05$). Это демонстрирует картину латентной инфекции с эпизодической реактивацией. Отсутствие ДНК ВЭБ у детей, родившихся с массой тела менее 1000 грамм, свидетельствует об отсутствии реактивации вируса. Возможно это обусловлено персистенцией ЦМВ и ВГЧ-6, как одним из возможных механизмов вирусной интерференции, подавляющим реактивацию ВЭБ. Также можно предположить, что выделение ВЭБ в слюне может быть интермиттирующим.

В подгруппе 1А он представлен дисбалансом гуморального звена иммунитета (снижение сывороточного IgA и повышение IgM и IgG), диссоциацией системного и мукозального звеньев иммунитета (повышение sIgA в сыворотке крови, тенденция к более низким значениям sIgA в слюне), активацией гуморального компонента врожденного иммунитета (повышение альфа- и гамма-интерферонов) на фоне персистенции в основном ЦМВ и ВГЧ-6 с локальной реактивацией. В сочетании с имеющимся сдвигом лейкоцитарного баланса в сторону нейтрофильного звена это свидетельствует о наличии у них хронического низкоинтенсивного воспаления. В подгруппе 1Б не отмечалось отклонений от группы 2 со стороны гуморального иммунитета, имелась тенденция к снижению местного иммунитета, повышение изолированно альфа-интерферона при широкой вариабельности значений, что возможно обусловлено доминированием локальной реактивации ВЭБ и ВГЧ-6. Это обуславливает низкий уровень гамма-интерферона, так как ВЭБ способен подавлять Th-1 ответ. Таким образом, представлены механизмы, предрасполагающих к неблагоприятному течению ОРИ у детей, родившихся недоношенными.

Был проведен корреляционный анализ для установления ассоциации между серопревалентностью к ГВИ у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в 9-12 лет жизни и их клинико-анамнестическими показателями на этапе родовспомогательных учреждений, в раннем и школьном возрасте (Приложение В). Были установлены многочисленные положительные ассоциации между наличием IgG к ЦМВ, ВГЧ-6 и капсидному антигену ВЭБ и особенностями инфекционной патологии в перинатальном периоде (наличием ИВЗ в структуре диагноза, ИВЛ-ассоциированной пневмонии, длительностью и интенсивностью АБТ). Для IgG к ЦМВ обнаружена положительная корреляция с перенесенными ИВЗ и кольпитом у матери во время беременности, для ВГЧ-6 – с инфекционно-воспалительными изменениями последа.

В раннем возрасте наличие IgG к ЦМВ напрямую ассоциировано с ИМВП у детей подгруппы 1А, к ВГЧ-6 – с количеством госпитализаций по

поводу ОРИ в группе 1, к ВЭБ – с индексом рекуррентности, индексом резистентности и обструктивным бронхитом у детей подгруппы 1А, а также перенесенной внебольничной пневмонией в подгруппе 1Б.

В 9-12 лет жизни серопревалентность к данным ГВИ ассоциирована у обследуемых детей с повышенной общей школьной тревожностью, более низкими показателями по некоторым субтестам интеллектуального развития. IgG к ВЭБ отрицательно коррелируют с эмоциональным функционированием качества жизни и положительно - с количеством осложненного течения ОРИ. IgG к ВГЧ-6 – положительно коррелируют с интенсивностью АБТ и низким физическим развитием, IgG к ЦМВ - с недостаточностью питания тяжелой степени. Детальный перечень корреляций представлен в таблице приложения.

Полученные корреляции с инфекциями матери и последа на этапе родовспомогательных учреждений позволяют заключить, что общий инфекционный фон в перинатальном периоде, связанный с хроническим воспалением, вносит вклад в формирование дальнейшего характера иммунного ответа и восприимчивости к инфекционным агентам. Так в раннем возрасте выявлена склонность к затяжному и тяжелому течению ОРИ, что также может способствовать раннему инфицированию или реактивации ГВИ, и в дальнейшем усугублять иммунные нарушения. В 9-12 лет жизни у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, подтверждалась персистенция ГВИ. Она отрицательно коррелировала с физическим, интеллектуальным развитием, качеством жизни и положительно – с уровнем школьной тревожности и неблагоприятным течением ОРИ. Это подтверждает системность нарушений.

5.2. Реабилитация детей 9-12 лет жизни, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела

5.2.1. Программа реабилитационно-восстановительных мероприятий

По результатам изучения состояния здоровья детей 9-12 лет, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, выявлена уязвимая когорта с наиболее низкой неспецифической резистентностью, это группа часто болеющих детей. Ее составили 30 детей, родившихся недоношенными. Они характеризовались не только рекуррентным, но также и осложненным, в том числе тяжелым, течением ОРИ. Для подтверждения клинической значимости статуса ЧБД у детей, родившихся недоношенными, было проведено сопоставление особенностей клинического течения ОРИ у них и детей с нормальной резистентностью в группе 1 (Таблица 26).

Таблица 26 – Сравнительный анализ клинических особенностей ОРИ между ЧБД и детьми с нормальной резистентностью, родившимися недоношенными.

показатель	ЧБД (n=30)	Дети с нормальной резистентностью (n=10)	p
Частота эпизодов ОРИ, Me [Q1; Q3]	6,0 [4,0; 8,0]	2,0 [1,0; 3,0]	†
Индекс резистентности, Me [Q1; Q3]	0,50 [0,33; 0,67]	0,17 [0,08; 0,25]	†
Количество случаев осложненного течения ОРИ, Me [Q1; Q3]	1,0 [1,0; 2,0]	0 [0,0; 1,0]	0,012
Доля детей с осложненным течением ОРИ, (% (n))	86,7 % (26)	40% (4)	0,008
Продолжительность течения ОРИ, Me [Q1; Q3]	7,0 [6,0; 9,0]	5,0 [5,0; 7,0]	0,064
Доля детей с затяжным течением ОРИ, (% (n))	10% (3)	0% (0)	0,542

Продолжение таблицы 26

показатель	ЧБД (n=30)	Дети с нормальной резистентностью (n=10)	p
Доля детей с тяжелым течением ОРИ, (% (n))	16,7 (5)	0% (0)	0,048
Госпитализации, (% (n))	0 (0)	0 (0)	-

Примечание: † - статистический анализ не проводился, так как данные показатели являлись критериями включения в группу ЧБД.

У детей группы ЧБД достоверно преобладало количество случаев осложненного течения ОРИ, доля детей с осложненным течением ОРИ и доля детей с тяжелым течением ОРИ. Также в этой группе имелась тенденция к более продолжительному течению ОРИ.

Закономерно предположить, что хроническая инфекционная нагрузка у детей, которые болеют чаще, длительнее и тяжелее, оказывает негативное воздействие на их психоэмоциональную адаптацию. Поэтому был проведен сравнительный анализ между группами ЧБД и детей с нормальной резистентностью по показателям школьной тревожности и качества жизни (Таблица 27).

Таблица 27 – Сравнительный анализ школьной тревожности и качества жизни у ЧБД и детей с нормальной резистентностью, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

показатель	ЧБД (n=30)	Дети с нормальной резистентностью (n=10)	p
Школьная тревожность % Me [Q1; Q3]	38,0 [30,0; 46,0]	28,0 [20,0; 35,0]	0,018
КЖ (ОБ) Me [Q1; Q3]	68,0 [62,0; 74,0]	76,0 [70,0; 82,0]	0,024

Установлено, что у детей группы ЧБД отмечался значимо более высокий процент ответов, соответствующих школьной тревожности и более низкий уровень качества жизни. Частые и продолжительные заболевания у них

ассоциированы с частыми пропусками занятий в школе, и соответственно снижением социального и физического функционирования.

Значительный интерес представляло сравнение данных групп по показателям иммунной и грмонально-метаболической регуляции. Были выбраны показатели, которые исходно были ассоциированы с показателями инфекционной заболеваемости и/или демонстрировали различия между подгруппами 1А и 1Б.

Анализ гормонально-метаболических особенностей позволил установить, в группе ЧБД индекс, отражающий тиреоидную дисрегуляцию, был достоверно выше, чему у не ЧБД. Также у ЧБД отмечалась тенденция к более высоким показателям уровня инсулина и инсулинорезистентности (Таблица 28).

Таблица 28 – Сравнительный анализ гормонально-метаболических особенностей у ЧБД и детей с нормальной резистентностью, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

показатель	ЧБД (n=30)	Дети с нормальной резистентностью (n=10)	p
Инсулин, мкМЕ/мл (Me [Q1; Q3])	16,8 [5,2; 28,4]	9,5 [3,1; 15,9]	0,058
HOMA-IR (Me [Q1; Q3])	2,1 [0,6; 3,6]	1,2 [0,4; 2,0]	0,062
Т4св./ТТГ индекс (Me [Q1; Q3])	15,8 [10,2; 28,5]	9,8 [7,1; 14,2]	0,028

По результатам общего анализа крови у ЧБД отмечался достоверно более высокий уровень маркеров хронического воспаления (эозинофилов, моноцитов, тромбоцитов, СОЭ) (Таблица 29).

Согласно анализу показателей гуморального иммунитета, у ЧБД отмечался значимо более низкий уровень сывороточного IgA, достоверно более высокий уровень сывороточного IgM и тенденция к более высоким значениям сывороточного IgG. sIgA в сыворотке крови у ЧБД был достоверно выше, чем у детей, не имеющих статус часто болеющих, а в слюне, наоборот, отмечалась

тенденция к его снижению. Также у ЧБД были достоверно выше значения α-интерферона в сыворотке крови и тенденция к более высоким значениям γ-интерферона (Таблица 30). Представленные изменения согласуются с исходными данными, согласно которым в группе 1 имелись аналогичные признаки иммунной дисрегуляции, демонстрируют признаки хронической антигенной стимуляции.

Таблица 29 – Сравнительный анализ маркеров воспаления (ОАК) у ЧБД и детей с нормальной резистентностью, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

показатель	ЧБД (n=30)	Дети с нормальной резистентностью (n=10)	p
Эозинофилы, % (Me [Q1; Q3])	4,8 [2,1; 7,5]	2,4 [1,2; 3,6]	0,018
Моноциты, % (Me [Q1; Q3])	10,2 [8,5; 11,9]	8,1 [6,8; 9,4]	0,032
Тромбоциты, 10^9/л (Me [Q1; Q3])	285 [255; 315]	245 [210; 280]	0,048
СОЭ, мм/ч (Me [Q1; Q3])	9,5 [7,2; 11,8]	5,8 [3,5; 8,1]	0,012

Таблица 30 – Сравнительный анализ иммунологических особенностей у ЧБД и детей с нормальной резистентностью, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

Показатель (Me [Q1; Q3])	ЧБД (n=30)	Дети с нормальной резистентностью (n=10)	p
IgA сывороточный, г/л	1,48 [1,30; 1,66]	1,75 [1,52; 1,98]	0,024
IgM сывороточный, г/л	2,35 [1,85; 2,85]	1,72 [1,28; 2,16]	0,016
IgG сывороточный, г/л	20,8 [19,5; 22,1]	18,2 [15,8; 20,6]	0,068
sIgA в сыворотке крови, г/л	2,75 [1,85; 3,65]	1,92 [1,35; 2,49]	0,038
sIgA в слюне, г/л	278 [225; 331]	312 [268,356]	0,082

Продолжение таблицы 30

Показатель (Me [Q1; Q3])	ЧБД (n=30)	Дети с нормальной резистентностью (n=10)	p
α-интерферон в сыворотке крови, пг/мл	12,5 [4,2; 20,8]	5,8 [1,5; 10,1]	0,042
γ-интерферон в сыворотке крови, пг/мл	7,8 [1,8; 13,8]	3,2 [0,9; 5,5]	0,064

Локальная реактивация ГВИ, по всей вероятности, вносила значимый вклад в развитие вышеперечисленных нарушений. У ЧБД в слюне значимо чаще выделялась ДНК ЦМВ, а также часто ДНК ВГЧ-6, при этом статистически значимые различия с группой детей с нормальной резистентностью отсутствовали (Таблица 31).

Таблица 31 – Сравнительный анализ иммунологических особенностей у ЧБД и детей с нормальной резистентностью, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

Показатель (n (%))	ЧБД (n=30)	Дети с нормальной резистентностью (n=10)	p
Наличие ДНК ЦМВ в слюне	7 (23,3)	0 (0)	0,048
Наличие ДНК ВГЧ-6 в слюне	23 (76,7)	8 (80)	1,000

Таким образом, статус ЧБД является предиктором формирования комплексных клинических и гормонально-иммунологических нарушений у детей 9-12 лет жизни, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. Поэтому было принято решение для когорты детей, родившихся недоношенными с ИИ≥0,33 (30 детей основной группы) составить программу реабилитации с целью коррекции выявленных нарушений.

Цель программы реабилитации – снижение частоты ОРИ, их длительности, количества и характера осложнений за счет повышения резистентности организма, а также снижение уровня тревожности и повышение качества жизни детей с частым и осложненным течением ОРИ в 9-12 лет, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ.

Задача программы: разработать комплекс модулей, направленных на коррекцию основных нарушений, выявленных у данной категории детей (повышение резистентности организма, воздействие на основные звенья иммунной регуляции, снижение уровня тревожности, повышение качества жизни).

Критерии включения детей в программу реабилитации: дети подгрупп 1А (12 человек) и 1Б (18 человек) с частым и осложненным течением ОРИ.

Методом стратифицированной рандомизации с пропорциональным распределением были сформированы две группы: основная группа (группа вмешательства), n=20 и группа сравнения (группа невмешательства), n=10. В группу вмешательства вошло 8 детей подгруппы 1А и 12 детей подгруппы 1Б, в группу сравнения – 4 ребенка подгруппы 1А и 6 детей подгруппы 1Б. Дети и их родители, участвовавшие в программе, было подробно ознакомлены с методами реабилитационного воздействия.

Обе группы были сопоставимы по исходным показателям инфекционной заболеваемости, школьной тревожности и качества жизни (Таблица 32). Учитывая, что период наблюдения детей от начала реализации программы составил полгода (осенне-зимние месяцы), то исходная оценка вышеперечисленных параметров проводилась за аналогичный период предыдущего года.

Таблица 32 - Сравнительный анализ исходной клинической характеристики ОРИ, школьной тревожности и качества жизни у ЧБД за 6 месяцев осенне-зимнего периода

показатель	Группа вмешательства, n=20	Группа невмешательства, n=10
Частота эпизодов ОРИ, Me [Q1; Q3]	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 5,0],
Продолжительность течения ОРИ, Me [Q1; Q3]	7,0 [5,5; 9,0]	7,0 [6,0; 8,0]
Количество случаев осложненного течения ОРИ, Me [Q1; Q3]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]
Доля детей с осложненным течением ОРИ, (% (n))	16 (80%)	8 (80%)
Индек срезистентности, Me [Q1; Q3]	0,50 [0,33; 0,67]	0,50 [0,33; 0,83]
% ответов, соответствующих тревоге в школе, Me [Q1; Q3]†	36,0 [26,0; 45,0]	34,5 [25,0; 44,05]
Общий балл качества жизни, Me [Q1; Q3]†	69,5 [64,0; 75,5]	71,0 [62,5; 78,0]

Примечание: показатели рассчитаны с экстраполяций и использованием сезонного коэффициента. † - не является кумулятивным показателем, не требует перерасчета за период наблюдения.

Статистически достоверные различия между группами вмешательства и невмешательства отсутствуют.

Программа реабилитации включала в себя основные модули: иммуннокоррекции, метаболической коррекции и психокоррекции (Таблица 33).

Таблица 33 - Основные модули и ведущие компоненты реабилитационно-восстановительных мероприятий для детей с частым и осложненным течением ОРИ, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в школьном возрасте

Модуль реабилитации	Ведущие компоненты реабилитации
иммуннокоррекция	Санация очагов хронической инфекции: консультации специалистов (инфекционист, ЛОР, стоматолог, нефролог, гастроэнтеролог)
	Элиминационный мероприятия: орошение слизистых оболочек носа и зева солевыми растворами
	Применение интерферона α-2б человеческого рекомбинантного с антиоксидантами: 2 раза в день в течение 4 недель на слизистую оболочку носовых ходов и миндалин
метаболическая коррекция	Охранительный режим: режим дня, щадящий учебный режим, физическая активность и закаливание, профилактика инфекционных заболеваний
	Рациональное питание: адекватное количество белка, невысокий гликемический индекс, нутриенты для поддержания иммунологической защиты
психокоррекция	Дыхательная гимнастика: диафрагмальное дыхание и/или дыхание по квадрату
	Кинезиологические упражнения: перекрестные шаги по Деннисон
	Мышечная релаксация по Джекобсону: в игровой адаптации для детей «сосулька-лужица»
	Арт-терапия: рисование негативных эмоций (тревоги и страха)

Примечание: разделение компонентов по модулям носит условный характер, т.к. большинство из них оказывает системный эффект и участвует во всех модулях.

Длительность активной фазы программы, которая включает в себя все три модуля (иммунокоррекции, метаболической коррекции и психокоррекции) составила 1 месяц. Затем в течение следующих 6 месяцев проводилась поддерживающая фаза (метаболическая коррекция и психокоррекция), которая подразумевала сохранение модификации образа жизни и самоконтроль, так как режим, питание и психокоррекция для достижения устойчивого эффекта реабилитации требовали более длительного периода.

Охранительный режим включал в себя соблюдение детьми режима, направленного на минимизацию стрессорных воздействий на организм ребенка. Он включал в себя следующие компоненты:

Режим дня: четкий распорядок дня (подъем, отбой и прием пищи в одно и то же время), достаточная продолжительность сна (не менее 9-11 часов), обязательный дневной отдых после школы (1-2 часа), который включал в себя не обязательно сон, но и спокойный отдых (чтение художественной литературы, прослушивание музыки и аудиокниг), ограничение экранного времени и времени использования гаджетов (не более 2 часов в день).

Щадящий учебный режим: свободное посещение школы в период подъема заболеваемости ОРИ, ограничение секций с высокоинтенсивной физической нагрузкой, выбор секций в пользу более спокойных занятий (творчество, шахматы) не более двух раз в неделю.

Физическая активность и закаливание: ежедневные прогулки на свежем воздухе; дозированные физические нагрузки (утренняя зарядка, ходьба не менее 30 минут в день); щадящие методы закаливания (воздушные ванны в летние месяцы, умывание прохладной водой, полоскание горла водой комнатной температуры). Для улучшения чувствительности к инсулину и поддержания эффекта закаливания и положительного психоэмоционального фона было рекомендовано увеличить интенсивность аэробной физической нагрузки (подключить плавание 3 раза в неделю).

Профилактика инфекционных заболеваний: соблюдение правил личной гигиены, ограничение контактов с людьми, имеющими признаки инфекционных заболеваний.

Рациональное питание было основано на принципах питания с адекватным, количеством белка, невысоким гликемическим индексом, и обогащенным важнейшими нутриентами для поддержания иммунологической защиты (цинк, селен, пробиотики, пребиотки, витамин С, омега-3 ПНЖК, йод и витамин Д).

Белковый компонент (1,2 – 1,5 г/кг массы тела ребенка в сутки, что соответствует верхней границе потребления для данного возраста) необходим для поддержания пластической иммунологической функции (синтез иммуноглобулинов, цитокинов и факторов комплемента).

Основные микронутриенты, рекомендованные для включения в рацион: цинк. селен, витамин С, витамин Д, омега-3 ПНЖК (ЭПК+ДГК), йод, пробиотики и пребиотики.

Санация очагов хронической инфекции. При наличии у детей очагов хронической инфекции, в зависимости от их локализации были рекомендованы консультации узких специалистов (инфекционист, ЛОР, стоматолог, нефролог, гастроэнтеролог) для проведения соответствующих терапевтических мероприятий с целью устранения постоянного источника антигенной стимуляции.

Элиминационные мероприятия заключались в орошении слизистых оболочек носа и зева солевыми растворами для очищения от загрязнений и микробных агентов. Через 10-15 минут после данных мероприятий местно (интраназально и на поверхность миндалин) вводился интерферон α-2b человеческий рекомбинантный с антиоксидантами в форме геля в соответствии с официальной инструкцией по применению. Полоска геля длиной не более 0,5 см наносилась детьми на предварительно очищенную и посушенную слизистую оболочку носовых ходов и на поверхность небных миндалин 2 раза в день в течение 4 недель. На поверхность небных миндалин препарат наносился через

30 минут после приема пищи. Данный препарат обладает иммуномодулирующими, противовирусными и антипролиферативными свойствами. Способность к увеличению локально образующихся антител класса секреторных IgA, препятствующих фиксации и размножению патогенных микроорганизмов на слизистых оболочках обеспечивает профилактический эффект препарата в отношении вирусных и других заболеваний. Антиоксиданты, входящие в состав препарата, обладают противовоспалительным, мембраностабилизирующим, регенерирующим свойствами, а также способствуют сохранению биологической активности действующего вещества.

Учитывая высокий уровень тревожности и стресса у этих детей, обязательным было включение в программу реабилитации психокоррекционного модуля. Он был предназначен для снижения негативных психоэмоциональных реакций, повышения их внимания и концентрации. Детям и их родителям был проведен краткий инструктаж и вручена брошюра с описанием методик.

Данный модуль включал в себя: дыхательные, кинезиологические упражнения, мышечную релаксацию по Джекобсону в игровой адаптации для детей "сосулька-лужица", арт-терапию.

Таким образом, можно выделить динамические упражнения (кинезиологические и миорелаксация), которые предпочтительней выполнять в утренние или дневные часы, и успокаивающие (дыхательные упражнения, рисование), которые наиболее обоснованы в вечернее время. Однако, при возникшем страхе или тревоге, упражнения можно выполнять в любое время.

5.2.2. Оценка эффективности программы реабилитационно-восстановительных мероприятий

Через 6 месяцев после завершения активной фазы программы РВМ также были проанализированы показатели инфекционной заболеваемости, школьной

тревожности, и качества жизни. В группе детей, получивших реабилитацию, отмечалось достоверное снижение случаев осложненного течения ОРИ, доли детей с осложненным течением ОРИ и значимое повышение общего балла качества жизни. Также отмечалась тенденция к снижению продолжительности течения ОРИ, частоты ОРИ, инфекционного индекса и школьной тревожности (Таблица 35).

Таблица 35 - Показатели клинической характеристики ОРИ, школьной тревожности и качества жизни через 6 месяцев после проведенной активной фазы программы РВМ (осенне-зимний период)

показатель	Группа вмешательства, n=20	Группа невмешательства, n=10	p
Индекс рекуррентности, Me [Q1; Q3]	2,5 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0],	0,082
Продолжительность течения ОРИ, Me [Q1; Q3]	6,0 [5,0; 7,5]	7,0 [6,0; 8,0]	0,068
Количество случаев осложненного течения ОРИ, Me [Q1; Q3]	0,5 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,018
Доля детей с осложненным течением ОРИ, (% (n))	12 (60%)	9 (90%)	0,048
Индекс резистентности, Me [Q1; Q3]	0,42 [0,33; 0,50]	0,50 [0,33; 0,67]	0,082
% ответов, соответствующих тревоге в школе, Me [Q1; Q3]†	32,0 [24,0; 40,0]	36,0 [28,0; 44,0]	0,076
Общий балл качества жизни, Me [Q1; Q3]†	75,0 [70,0; 80,0]	70,0 [65,0; 76,0]	0,045

Примечание: † - оценка показателя за 12 месяцев (не является кумулятивным показателем, не требует перерасчета за период наблюдение).

Для оценки динамики показателей внутри групп был применен статистический анализ по Вилкоксону. В группе детей, получивших реабилитацию, как и в предыдущем анализе, отмечалась значимая положительная динамика по наличию осложненного течения ОРИ, а доля

детей, для которых оно было характерно, сократилась на 20%, а также по общему баллу качества жизни. Для остальных показателей различия были приближены к статистической значимости. В группе стандартного наблюдения по всем показателям отсутствовала значимая динамика (p>0,05) (Таблица 36).

Таблица 36 - Динамика показателей эффективности программы РВМ

показатель	Группа вмешательства (n=20)			Группа невмешательства (n=10)		
	Δ	Z	p	Δ	Z	p
Индекс рекуррентности	-0,5	-1,78	0,075	0,0	-0,42	0,674
Продолжительность течения ОРИ	-1,0	-1,85	0,064	0,0	-0,31	0,756
Количество случаев осложненного течения ОРИ	-0,5	-2,45	0,014	0,0	-0,58	0,562
Доля детей с осложненным течением ОРИ*	-20%	-2,0	0,045	+10%	+1,0	0,317
Индекс резистентности	-0,50	-1,92	0,055	0,0	0,0	0,779
% ответов, соответствующих тревоге в школе	-4,0	-1,72	0,085	+1,5	+0,45	0,653
Общий балл качества жизни	+5,5	+2,01	0,044	-1,0	-0,38	0,704

Примечание: Δ - динамика показателя; Z - критерий Манна-Уитни; W - критерий Вилкоксона.

Таким образом, доказана клиническая эффективность разработанной программы реабилитации для такой уязвимой категории, как дети, родившиеся с ЭНМТ и ОНМТ, и имеющие статус часто болеющих, в 9-12 лет жизни. Продемонстрирован ее положительный эффект на неспецифическую резистентность и качество жизни. Программа реабилитации рекомендована для внедрения в работу первичного звена здравоохранения, реабилитационных центров и отделений.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование посвящено изучению состояния здоровья детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ на протяжении 9-12 лет их жизни. Получены данные, свидетельствующие о том, что доминирующими факторами риска рождения недоношенных детей являлась хроническая плацентарная недостаточность, преэклампсия и ИЦН у матерей. При патоморфологическом исследовании последов в 70% случаев регистрировались инфекционно-воспалительные изменения. Это укладывается в концепцию преждевременных родов, обусловленных общим воспалительным каскадом [54; 63; 107; 154; 177], в том числе, на фоне восходящей инфекции [5; 164]. В нашем исследовании в реализации ПР на сроке гестации ранее 28 недель ведущая роль принадлежит восходящей инфекции, а рождение детей с ОНМТ связано с сосудистым механизмом. Аналогичные данные были получены Victoria Liza и соавт. (2024) [205]. В то же время в исследовании Catov JM, и соавт. (2017) было продемонстрировано, что при преждевременных родах на разных сроках гестации сосудистая мальперфузия регистрировалась чаще, чем воспаление [68].

При мкробиологическом исследовании последов у 21,43% в группе недоношенных детей были выделены представители семейства Enterobacteriaceae как E.coli, Citrobacterspp., Enterobacter spp. в титре более 10^5 КОЕ/мл, что в совокупности с данными патоморфологического исследования последов подтверждает факт бактериального восходящего инфицирования [60; 73; 132; 140; 165; 168; 179; 214]. Стоит отметить, что на настоящий момент не установлен диагностический порог титра бактериальных возбудителей в плаценте и плодных оболочках в связи с отсутствием соответствующих исследований и регламентирующих документов. Это, в свою очередь, затрудняет дифференцировку истинной инфекции от контаминации.

Нами установлена значимая роль Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis и ЦМВ в перинатальном инфицировании. Это согласуется с данными

зарубежных исследований [8; 66; 72; 100; 102; 103; 157]. Имеются данные о вкладе ВПГ 1 и 2 типа при восходящей инфекции у НД [4; 86]. Однако в нашем исследовании значимость их роли не подтверждена.

В период пребывания в учреждениях родовспоможения, у недоношенных детей заболевания инфенкционно-воспалительного генеза регистрировались в 17,8 раз чаще, чем в группе доношенных детей. У новорожденных с ЭНМТ они отмечались в 1,6 раз чаще, чем в подгруппе ОНМТ. Данная закономерность была подтверждена в работах [14; 49; 80; 83; 93; 94; 128; 181; 193].

Общая кумулятивная выживаемость детей основной группы составила 89% и зависела от массы тела при рождении, что согласуется с данными [51; 52; 57; 61; 136; 178; 191]. Также нами установлена обратная зависимость выживаемости НД от наличия ИВЗ в структуре диагноза и наличием инфекционно-воспалительных изменений в последе. [49; 93; 94; 191].

Анализ состояния здоровья детей в раннем возрасте показал, что у детей, родившихся с ЭНМТ, значимо преобладали задержка роста (14,29%) и недостаточность питания (39,29%). Данные результаты описаны в ряде исследований, установивших, что именно при экстремальной недоношенности в анамнезе у детей отмечались более низкие показатели физического развития [24; 26; 45; 46]. Так 45,6% таких детей имели дефицит массы тела 1-2 степени, а у 26,7% – низкие значения роста [26].

Исследование НПР позволило установить, что к 3 годам жизни доля детей основной группы с нарушениями познавательной, речевой и моторной функций несколько превышала показатели сверстников, родившихся доношенными. По данным Kono Y. и соавт. (2025) частота нарушений НПР снижается по мере увеличения гестационного возраста при рождении. Так, в 3 года жизни его нарушения отсутствовали у 45,2% детей, родившихся на 22-й неделе гестации и 88,1% - на 31-й неделе гестации [129]. Наиболее высокая распространенность нарушений отмечается в первые 2 года жизни [129; 187; 200]. В нашем исследовании в обеих подгруппах к трем годам жизни отсутствовала

диссоциация между всеми сферами НПР по шкале КАТ-КЛАМС, что согласуется с глобальным, а не изолированным характером последствий ППЦНС на фоне диффузного поражения белого вещества [111; 129; 186; 200]. Грубые структурные поражения головного мозга (внутрижелудочковые кровоизлияния III-IVстепени, значительная вентрикуломегалия, перивентрикулярная лейкомаляция) обуславливали формирование инвалидизирующей органической патологии (детский церебральный паралич, гидроцефалия, требующая шунтирования, симптоматическая эпилепсия) (10%), что соответствует данным [155; 175; 219].

Анализ соматической заболеваемости детей группы 1 установил, что доминирующей патологией в раннем возрасте являлась офтальмологическая. Более чем у 50% детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в раннем возрасте были выявлены ортопедические нарушения, наиболее распространенными из которых являлись последствия дисплазии тазобедренных суставов. По нашим данным распространенность данной патологии в основной группе составила 42%, что значимо чаще в сравнении с контрольной группой и в сравнении с данными зарубежных систематических обзоров и мета-анализов, где показатель частоты ДТБС варьирует в пределах 2,0%-6,5% и сопоставим с группой доношенных сверстников [64; 99; 118].

Полиморбидность в раннем возрасте была характерна для 100% обследованных детей с недоношенностью в анамнезе. Она формируется уже в неонатальном и младенческом периодах, а к трем годам регистрируется у подавляющего большинства таких детей [14; 24; 25; 35; 45; 90; 98; 110; 188; 201].

В основной группе наименьшая частота ОРИ отмечалась на первом году жизни, а к трехлетнему возрасту повышалась, выравниваясь по показателям со сверстниками, родившимися в срок в связи с более активной социализацией детей. По данным Koenen M.H. и соавт. (2023) и Tamura K и соавт. (2022), наоборот, повышенная восприимчивость к ОРИ у таких детей отмечалась в первые 2 года жизни [128; 193]. По нашим данным, акцент течения ОРИ

смещается в сторону тяжести и длительности течения. В среднем, на одного ребенка, родившегося с массой тела менее 1000 грамм приходилось 2 бактериальных осложнения а в подгруппе 1Б и группе контроля – одно. Развитие обструктивного бронхита у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в 2,4 раза выше, чем у детей, рожденных доношенными. К этому также могут предрасполагать перенесенная БЛД и сформировавшаяся гиперреактивность бронхов, дисбиоз дыхательных путей [7; 75; 85; 131].

Одним из субъективных интегральных показателей здоровья детей является качество жизни. Его изученность при с экстремальной и глубокой недоношенности в анамнезе, у детей раннего возраста недостаточна. При этом, используются различные методологические инструменты [39; 47; 143; 150]. В проведенном нами исследовании установлено, что общий балл КЖ в группе 1 был значимо ниже, чем в обоих случаях регистрировались также между подгруппами. Отмечалась прямая взаимосвязь КЖ и массы тела при рождении. Полученные результаты сопоставимы выводами многоцентрового когортного исследования [126]. Как и в нашем исследовании, в работе Mcrtchyan et al. (2021) также было отмечено, что родители в сравнении с педиатрами более высоко оценивают КЖ своих детей, рожденных недоношенными [150].

В 9-12 лет жизни среди отклонений физического развития дети основной группы чаще всего имели недостаточность питания. При этом тяжелая его степень отмечалась исключительно у детей, родившихся с ЭНМТ. Установлено, что в 9-12 лет жизни шанс недостаточности питания у ребенка, родившегося с массой тела менее 1000 грамм, в 12 раз выше, чем у ребенка, родившегося доношенным. Эти данные согласуются с исследованием Raaijmakers A et al. (2017), согласно которому у таких детей в 11 лет жизни отмечались низкие значения ИМТ [170]. Однако, при этом регистрировался значимо более высокий уровень жировой массы тела в сравнении со сверстниками, родившимися в срок. Исследований, посвященных изучению физического развития детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в школьном возрасте недостаточно. По данным Мулюковой А.И. и соавт. (2023) к 6 годам жизни

отсутствовали достоверные различия между детьми с наличием недоношенности в анамнезе и без нее. У таких детей недостаточно изучен феномен догоняющего роста [26].

По нашим данным общий балл умственного развития детей, родившихся недоношенными, был статистически значимо ниже, чем у сверстников, родившихся доношенными. Недостаточный уровень интеллектуального развития был зафиксирован только у детей, родившихся с массой тела менее 1000 грамм. Эти результаты согласуются с данными Squarza C. и соавт. (2016) [189]. Однако они изучали нейрокогнитивные и нейропсихологические исходы в дошкольном и раннем школьном возрасте. Обращало внимание, что в нашем исследовании дети группы 1 характеризовались определенным спектром нарушений: трудности обобщения предметов, конкретность мышления, импульсивность и слабость контроля, а также непонимание абстрактных отношений и сужение семантических полей при сохранной способности к запоминанию фактов. Психоэмоциональное состояние характеризовалось наличием общей тревожностью в школе, фрустрацией потребности в достижении успеха, страхом ситуации проверки знаний, страхом не соответствовать ожиданиям окружающих и низкой физиологической сопротивляемостью стрессу. Возможно, негативное влияние в данном случае оказывали повышенные когнитивные нагрузки в условиях отсутствия специальных образовательных программ. Обращает внимание немногочисленность исследований, посвященных изучению особенностей школьной тревожности. Большинство работ акцентируют внимание на особенностях эмоционально-поведенческих нарушений [85; 88; 90; 110; 135; 188; 201].

Признаки пубертата в школьном возрасте по нашим данным с сопоставимой частотой регистрировалось в обеих группа: 72,50% в группе 1 и 60% в группе 2. Систематический обзор James E et al. (2018) подтверждает эти данные [116]. Однако существует когортное исследование, которое

демонстрирует наличие связи между недоношенностью и ускорением пубертата [213].

Как и в раннем возрасте, в 9-12 лет жизни для всех обследуемых детей основной группы была характерна полиморбидность. Этот результат поддерживает идею множественных долгосрочных исходов преждевременных родов [67; 90; 110; 188; 201].

Течение ОРИ в школьном возрасте характеризовались более высокой частотой, что согласуется с исследованиями [19; 83; 85; 149; 181; 216], длительностью и осложненным течением в сравнении со сверстниками, родившимися доношенными. При этом статистически значимо худшие показатели отмечались у детей, рожденных с массой тела менее 1000 грамм. В сравнении с ранним возрастом, в 9-12 лет жизни значимо вырос индекс рекуррентности. Индекс резистентности позволил выделить группу ЧБД, которую составили 85,71% детей подгруппы 1А и 69,23% детей подгруппы 1Б, и 1 ребенок группы 2. Необходимо отметить, что исследований, посвященных особенностям течения ОРИ у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в отдаленные периоды детства недостаточно и они носят фрагментарный характер.

При оценке качества жизни детей школьного возраста установлена значимая прямая ассоциация с массой тела при рождении. Наиболее низко своё КЖ оценивают дети, родившиеся с ЭНМТ. Выраженные изменения касались психосоциального компонента, и особенно эмоционального функционирования. Исследований, посвященные изучению КЖ детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в школьном возрасте недостаточно. В соответствии с имеющимися исследованиями, он был ниже в сравнении с доношенными сверстниками, однако, по их мнению, влияние недоношенности может быть опосредованно психосоциальными факторами и тяжелой перинатальной патологией [146; 149; 190].

В проведенном исследовании были установлены гормонально-метаболические нарушения в школьном возрасте, ассоциированные с

недоношенностью, особенно экстремальной. В частности, была выявлена тиреоидная дисрегуляция, отражающая напряжение тиреоидной системы (более низкий уровень ТТГ в обеих подгруппах и более высокий уровень Т4 свободного). Исследования, посвященные регуляции тиреоидного статуса у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в школьном возрасте практически отсутствуют. Имеются данные, что во взрослом возрасте у них повышен шанс развития гипотиреоза (OR=1,60) [74]. В нашем исследовании у детей, родившихся с ЭНМТ, выявлена гиперинсулинемия и предрасположенность к инсулинорезистнтности. Эти данные согласуются с концепцией долгосрочных рисков метаболических нарушений у людей, рожденных недоношенными [50; 67; 74; 92; 98; 104; 138; 145; 153; 163; 184; 195]. Однако, они чаще рассматривают данную проблему во взрослом возрасте, а в период отдаленного детства, исследования малочисленны [89; 215]. По данным Yun J. и соавт. (2021), признаки метаболического синдрома, включая более высокий уровень глюкозы натощак, инсулина и HOMA-IR, отмечались уже в 6-8 лет жизни [215]. Однако, при этом общая и жировая масса тела были значимо ниже, чем у сверстников, родившихся недоношенными. В проведенном нами исследовании в основной группе отмечались более низкие показатели кортизола. По данным Brummelte S. и соавт. (2015) и Urfer A и соавт. (2021) у детей 7 и 9 лет жизни, родившихся недоношенными, отмечалось изменение суточного ритма секреции кортизола [62; 199].

В проведенном исследовании дети основной группы имели иммунологические нарушения. В подгруппе 1А он представлен дисбалансом гуморального звена иммунитета (снижение сывороточного IgA и повышение IgM и IgG), диссоциацией системного и мукозального звеньев иммунитета (повышение sIgA в сыворотке крови, тенденция к более низким значениям sIgA в слюне), системного и местного гуморального компонента врожденного иммунитета (повышение альфа- и гамма-интерферонов в крови и низкие показатели альфа интерферона в слюне) на фоне персистенции в основном ЦМВ и ВГЧ-6 с локальной реактивацией. В подгруппе 1Б отмечалась

тенденция к снижению местного иммунитета, повышение изолированно альфа-интерферона в крови, что возможно обусловлено доминированием персистенции ВЭБ с эпизодической реактивацией. Это обуславливает низкий уровень гамма-интерферона, так как ВЭБ способен подавлять Th-1 ответ. Необходимо отметить, что практически отсутствуют исследования, посвященные данной проблеме, в школьном возрасте. Большинство работ посвящено изучению иммунологических механизмов в неонатальном периоде и раннем возрасте. Так согласно исследованию Tissières P. И соавт. (2012) в неонатальном периоде отмечалась незрелость на уровне врожденного иммунитета [196], а Semmes EC. И соавт. (2021) – адаптивного [183]. Специфические изменения гуморального звена иммунитета (дефицит специфических антител, селективный дефицит IgA и подклассов IgG) при динамическом наблюдении до 7 лет жизни наблюдались у 67% таких детей, а у 18% регистрировалось прогрессирование данных нарушений [128].

В работах Левина А.С. и соавт. (2022), Шамшева О.В. и соавт. (2017) отражены эффекты множественной персистенции ГВИ в школьном возрасте, которые усиливают иммунную дисрегуляцию и обуславливают рекуррентную инфекционную заболеваемость [23; 44]. Среди таких детей выделяют часто болеющих. Однако, эти исследования рассматривают данные особенности у детей, родившихся в срок. По нашим данным в 9-12 лет жизни у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, также установлена корреляция персистенции ГВИ с физическим развитием, неблагоприятным течением ОРИ, качеством жизни, уровнем интеллектуального развития и школьной тревожности, что указывает на системные последствия.

Для часто болеющих детей школьного возраста, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, была разработана и проведена программа реабилитационно-восстановительных мероприятий. Она строилась на общепринятых принципах, включающих организацию быта и питания, элиминацию очагов хронической инфекции, физическую реабилитацию и закаливание, специфическую иммунокоррекцию. Обоснованным, по нашему мнению, являлось включение в

программу специфической иммунокоррекции препаратом интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного в форме геля для местного применения (36000 МЕ/г). Также особенностью разработанной программы являлось внедрение модуля по психокоррекции. Разработанная программа реабилитационно-восстановительных мероприятий продемонстрировала положительный эффект на неспецифическую резистентность и качество жизни детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. В связи с этим она рекомендована для внедрения в работу первичного звена здравоохранения, реабилитационных центров и отделений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило выявить предикторы рождения НД с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Ведущее место среди них занимали признаки хронической плацентарной недостаточности, дополнительно для детей, родившихся с массой тела менее 1000 грамм – истмико-цервикальная недостаточность, а для детей, родившихся с массой тела 1000-1499 грамм - преэклампсия у матери. Предположительно, у детей, родившихся с ЭНМТ, основным механизмом реализации преждевременных родов являлся восходящее инфицирование плодных оболочек с дальнейшим их преждевременным разрывом. Это подтверждалось регистрацией у таких детей инфекционно-воспалительных изменений последа преимущественно гнойного и серозно-гнойного характера в 1,9 раз чаще, чем в подгруппе ОНМТ, и положительной корреляцией с ИВЗ матери во время беременности. У детей, родившихся с ОНМТ, отмечался гетерогенный путь реализации преждевременных родов с преобладанием сосудисто-плацентарного компонента, ассоциированного с преэклампсией у матери и хронической плацентарной недостаточностью.

Высокая доля инфекционно-воспалительных изменений последа нашла свое отражение в реализации инфекционно-воспалительных заболеваний детей, родившихся недоношенными, на этапе родовспомогательных учреждений (44,50%, что в 17,8 раз чаще, чем в контрольной группе (2,5%, $p<0,05$), причем в подгруппе 1А в 1,6 раз чаще, чем в подгруппе 1Б ($p<0,05$)). Патология детей основной группы на данном этапе характеризовалась тяжестью и комплексностью нарушений. Независимыми предикторами выживаемости детей основной группы являлись масса тела при рождении (с увеличением данного параметра на каждые 250 грамм, риск смертности снижался), инфекционно-воспалительные изменения в последе и зарегистрированные ИВЗ у детей.

К трехлетнему возрасту в основной группе отсутствовали здоровые дети. В 100% случаев у них регистрировалась полиморбидность. Более низкие параметры физического развития, более высокая доля детей с различной соматической патологией, наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации, тяжелое и осложненное течение ОРИ, низкие резистентность и качество жизни чаще регистрировались в подгруппе 1А.

В 9-12 лет жизни наиболее часто от сверстников, родившихся доношенными, отличались дети, родившиеся с ЭНМТ. Основными их нарушениями являлись: дефицит массы тела (в том числе, тяжелой степени), недостаточный уровень интеллектуального развития, парциальность нарушений психоэмоционального статуса, более низкий уровень качества жизни по собственной оценке. Полиморбидность и снижение интеллектуального развития были характерны для всех детей основной группы. Выявлен комплекс гормонально-метаболических особенностей, включающий признаки тиреоидной дисрегуляции, отражающие напряжение тиреоидной системы. У детей, родившихся с ЭНМТ, также гиперинсулинемия и предрасположенность к инсулинорезистнтности. Полученные изменения отражают дисбаланс нейроэндокринных осей и обуславливают предрасположенность к метаболическим нарушениям в перспективе.

В отличие от раннего возраста, основной вклад в развитие неблагоприятного течения ОРИ в 9-12 лет жизни вносили не только затяжной и осложненный характер, но и достоверное увеличение индекса рекуррентности. Значимо увеличилась доля детей со сниженной резистентностью (ЧБД). Установлены основные механизмы, предрасполагающие к неблагоприятному течению ОРИ в основной группе. В подгруппе 1А – дисбаланс гуморального звена иммунитета, диссоциация системного и мукозального звеньев иммунитета на фоне персистенции в основном ЦМВ и ВГЧ-6 с локальной реактивацией. В сочетании с имеющимися гематологическими маркерами (более высокие уровни моноцитов, эозинофилов, тромбоцитов и СОЭ в сравнении с контрольной группой) это свидетельствует о наличии у них

хронического низкоинтенсивного воспаления. В подгруппе 1Б - тенденция к снижению местного иммунитета, повышение изолированно альфа-интерферона в крови что, скорее всего, обусловлено доминированием локальной реактивации ВЭБ и ВГЧ-6. Выявленная ассоциация серопозитивности к ГВИ с физическим развитием, неблагоприятным течением ОРИ, качеством жизни, уровнем интеллектуального развития и школьной тревожности указывает на широкий спектр нарушений, ассоциированных с их персистенцией, у детей, родившихся недоношенными.

Таким образом, результаты данного исследования показали, что дети, рожденные недоношенными с ЭНМТ и ОНМТ, в пубертатном периоде (9-12 лет) не достигают уровня здоровья детей, рожденных в срок и нормальной массой тела. Из них формируется группа часто и длительно болеющих детей, которая характеризуется не только более неблагоприятным течением ОРИ, но и более выраженными признаками психоэмоциональной дезадаптации в сравнении детьми, не относящимися к группе ЧБД. Поэтому для них был создан комплекс оздоровительных мероприятий (программа РВМ), направленных на сокращение случаев острых респираторных инфекций, их длительности, частоты и структуры осложнений, а также снижение уровня тревожности и повышения качества жизни. Данный результат предполагалось достичь повышением неспецифической сопротивляемости организма. Данная программа включала в себя модули иммунокоррекции, метаболической коррекции и психокоррекции. Ведущими компонентами программы являлись: санация очагов хронической инфекции, элиминационные мероприятия, применение интерферона α-2b человеческого рекомбинантного, охранительный режим, рациональное питание, дыхательная гимнастика, кинезиологические упражнения, мышечная релаксация по Джекобсону, арт-терапия.

Через 6 месяцев после проведения активной фазы была доказана эффективность программы РВМ. В группе вмешательства в сравнении с группой невмешательства отмечалось достоверное снижение случаев осложненного течения ОРИ, доли детей с осложненным течением ОРИ и

значимое повышение общего балла качества жизни, а также менее выраженное снижение продолжительности течения ОРИ, частоты ОРИ, инфекционного индекса и школьной тревожности. Поэтому данная программа РВМ рекомендована для внедрения в работу первичного звена здравоохранения, реабилитационных центров и отделений.

ВЫВОДЫ

1. Ведущими факторами риска рождения НД являлись признаки хронической плацентарной недостаточности; детей с ЭНМТ – ИЦН; детей с ОНМТ – преэклампсия у матери. Общая кумулятивная выживаемость НД на этапе родовспомогательных учреждений составила 89,0% и была ассоциирована с массой тела при рождении, наличием ИВЗ у детей в неонатальном периоде и инфекционно-воспалительных изменений в последе.

2. В раннем возрасте задержка роста отмечалась у 14,3%, недостаточность питания - у 39,3% детей, родившихся с ЭНМТ. В структуре заболеваемости преобладала офтальмологическая патология. Статус ЧБД имели 35,7% детей, родившихся с ЭНМТ и 15,4% детей, родившихся с ОНМТ. КЖ ассоциировано с массой тела при рождении и было наиболее низким у детей, родившихся с ЭНМТ.

3. В возрасте 9-12 лет жизни у детей, родившихся с ЭНМТ, отмечалась недостаточность питания тяжелой степени (50%), более высокий уровень школьной тревожности (69,2%), низкий уровень КЖ. У всех детей, родившихся недоношенными, отмечалось снижение интеллектуального развития (73,0 [66,0; 80,0]).

4. 85,7% детей, родившихся с ЭНМТ, и 69,2% детей, родившихся с ОНМТ, в возрасте 9-12 лет жизни относились к ЧБД. Установлены иммунологические профили, обусловливающие неблагоприятное течение ОРИ. У детей, родившихся с ЭНМТ, – дисбаланс гуморального звена иммунитета, диссоциация системного и мукозального звеньев иммунитета, активация гуморального компонента врожденного иммунитета. У детей, родившихся с ОНМТ – тенденция к снижению мукозального иммунитета.

5. Разработана программа РВМ для детей 9-12 лет с частым и осложненным течением ОРИ. Программа включала в себя модули иммунокоррекции с использованием лекарственной формы, содержащей интерферон α-2b человеческий рекомбинантный в форме геля), метаболической

коррекции и психокоррекции. Через 6 месяцев была доказана ее эффективность: снижение случаев осложненного течения ОРИ (Δ=-0,5, Z=-2.45,p=0.014), доли детей с осложненным течением ОРИ (Δ=-20%, Z=-2,0, p=0.045) и значимого повышения ОБ КЖ (Δ=+5.5, Z=+2,01, p=0.044).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Детям школьного возраста (9-12 лет жизни), родившимся с ЭНМТ и ОНМТ, и имеющим более высокий уровень школьной тревожности, низкий уровень КЖ, снижение интеллектуального развития рекомендуется дополнительное наблюдение эндокринолога для оценки функциональной активности щитовидной железы, уровня глюкозы и инсулина крови и психолога для проведения психокорректирующих мероприятий.

Детям этой возрастной группы, рожденным с ЭНМТ и ОНМТ, имеющих недостаточность питания, а также часто болеющими ОРИ с осложненным течением, показано проведение программы РВМ, включающей метаболическую, психологическую и иммунокоррекцию.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно проведение дальнейшего катамнестического наблюдения детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, с оценкой отдаленных исходов. Интерес представляет подтверждение гипотезы о трансформации гормонально-метаболических нарушений в кардиометаболические заболевания. Углубленное изучение механизмов иммунной дисрегуляции, включая оценку субпопуляционного состава лимфоцитов, профиля цитокинов и функциональной активности клеток врожденного иммунитета позволит выделить дополнительные мишени для персонализированного терапевтического воздействия при рекуррентных и осложненных ОРИ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.

БЛД	- Бронхолегочная дисплазия
ВГЧ-6	- Вирус герпеса человека 6 типа
ВЭБ	- Вирус Эпштейна-Барр
ДЦП	- Детский церебральный паралич
ИВЗ	- Инфекционно-воспалительные заболевания
ИР	- Индекс резистентности
ИФА	- Иммуноферментный анализ
ИЦН	- Истмико-цервикальная недостаточность
КЖ	- Качество жизни
МЦВ	- Метод цветовых выборов
НД	- Недоношенные дети
НМПК	- Недостаточность маточно-плацентарного кровотока
НПР	- Нервно-психическое развитие
НПРиФЗ	- Нервно-психическое развитие и физическое здоровье
ОАК	- Общий анализ крови
ОБ	- Общий балл
ОНМТ	- Очень низкая масса тела
ОРИ	- Острые респираторные инфекции
ПиО	- Поведение и общение
ППЦНС	- Перинатальное покажение центральной нервной системы
ПР	- Преждевременные роды
ПСК	- Психосоциальный компонент
ПЦР	- Полимеразная цепная реакция
РВМ	- Реабилитационно-восстановительные мероприятия
РН	- Ретинопатия недоношенных
РФ	- Ролевое функционирование
СО	- Семейное окружение
СОО	- Способность оставаться одному
СФ	- Социальное функционирование
ФР	- Физическое развитие
ХГП	- Хроническая гипоксия плода
ХФПН	- Хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЦМВ	- Цитомегаловирус
ЧБД	- Часто болеющие дети
ЭНМТ	- Экстремально низкая масса тела
ЭФ	- Эмоциональное функционирование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 27 декабря 2011 г. № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2011. – № 52. – Ст. 7612.

2. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 18 сентября 2024 г. № 466н «Об утверждении порядка разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации и абилитации инвалида, индивидуальной программы реабилитации и абилитации ребенка-инвалида и их форм...» (Зарегистрирован в Минюсте России 04.02.2025 № 81142). – URL: http://www.publication.pravo.gov.ru/document/0001202502050022 (дата обращения: 17.08.2026).

3. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 28 декабря 2024 г. № 736 «Об утверждении методических рекомендаций по вопросам комплексной реабилитации и абилитации инвалидов, ранней помощи детям и их семьям». – URL: https://mintrud.gov.ru/docs/mintrud/orders/3053 (дата обращения: 17.08.2026).

4. Андриевская И.А., Дорофиенко Н.Н., Чурикова Т.С. Биохимические и морфологические особенности эндотелия вены пуповины при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией // Acta Biomedica Scientifica. – 2025. – Т. 10, № 6. – С. 20–27. – DOI: 10.29413/ABS.2025-10.6.3.

5. Бахтияров К.Р., Абдулаева А.Ш., Бимурзаева М.Б., Королева Д.В., Кузьмина П.И. Изменение микробиома как один из факторов развития истмико-цервикальной недостаточности // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2024. – Т. 11, № 1. – С. 49–56. – DOI: 10.17816/2313-8726-2024-11-1-49-56.

6. Белоусова Т.В., Андрюшина И.В., Новосельцева А.А., Быкадорова О.Л., Лебедева А.В. Структура заболеваемости и исходы у детей, родившихся с очень и экстремально низкой массой тела в региональном перинатальном центре // Сибирский медицинский вестник. – 2023. – Т. 7, № 2. – С. 4–11. – DOI: 10.31549/2541-8289-2023-7-2-4-11.

7. Бойцова Е.В., Титова О.Н., Овсянников Д.Ю., Богданова А.В. Респираторные последствия бронхолёгочной дисплазии у детей, подростков и взрослых // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 87–96. – DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-87-96.

8. Васильев В.В., Рогозина Н.В., Маркин И.В. Современные представления о механизмах развития врождённой цитомегаловирусной инфекции // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 35–46. – DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-2-35-46.

9. Герасименко И.Н., Обедин А.Н., Тимофеев С.И. и др. Оценка краткосрочных исходов у недоношенных детей с некротизирующим энтероколитом // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 193–195. – DOI: 10.14300/mnnc.2023.18045.

10. Гнедько Т.В. Технологии выхаживания недоношенных детей: индикаторы эффективности внедрения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 102–109.

11. Горячко А.Н., Сукало А.В. Диагностическая значимость факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела, по результатам анализа отношения шансов // Современные перинатальные медицинские технологии... – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 294–298.

12. Дегтярев Д.Н., Володин Н.Н., Кешишян Е.С., Байбарина Е.Н. Бронхолёгочная дисплазия у недоношенных детей: современное состояние проблемы // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 8–17. – DOI: 10.33029/2308-2402-2022-10-1-8-17.

13. Девялтовская М.Г., Крамко Д.А., Винокурова И.А., Симченко А.В., Шумская Н.В. Психоневрологические исходы у недоношенных детей // Медицинские новости. – 2019. – № 5. – С. 12–14.

14. Захарова И.Н., Кольцова Н.С., Тупикова С.А., Куликова Н.И. Недоношенный ребенок — мультидисциплинарная проблема и особенности ее решения на современном этапе // Практическая медицина. – 2020. – № 5. – URL: https://pmarchive.ru/nedonoshennyj-rebenok-multidistsiplinarnaya-problema-i-osobennosti-ee-resheniya-na-sovremennom-etape/ (дата обращения: 05.08.2026).

15. Иванов Д.О., Суслова Г.А., Суренкова И.Н., Филиппова В.Н. Исследование моторного развития недоношенных детей в условиях амбулаторно-поликлинической службы // Педиатр. – 2021. – Т. 12, № 1. – С. 43–50. – DOI: 10.17816/PED12143-50.

16. Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., Алямовская Г.А. Шкала КАТ/КЛАМС (CAT/CLAMS): русская адаптация // Лечащий врач. – 2004. – № 5. – С. 78–81.

17. Кешишян Е.С., Зиборова М.И., Сахарова Е.С. Недоношенный ребенок и оценка его возможностей для школьного обучения к 7-летнему возрасту (роль междисциплинарного подхода) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 6. – С. 7–13.

18. Коголева Л.В., Катаргина Л.А., Арестова Н.Н., Чеснокова Н.Б. Результаты длительного наблюдения детей, родившихся глубоко недоношенными, с ретинопатией // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 4. – С. 17–24. – DOI: 10.17116/oftalma202013604117.

19. Косенкова Т.В., Кельмансон И.А. Эффективность и безопасность использования препарата на основе рекомбинантного интерферона α-2b в комплексе с антиоксидантами (витаминами Е и С) у новорожденных, в том числе недоношенных детей, для лечения и профилактики инфекций вирусной и бактериальной этиологии (результаты мета-анализа) // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, № 5. – С. 84–107. – DOI: 10.20953/1817-7646-2021-5-84-107.

20. Кречетова Л.В., Никитина И.В., Вторушина В.В., Инвияева Е.В., Ванько Л.В., Боченкова А.С., Ленюшкина А.А., Зубков В.В. Цитокиновый профиль плазмы крови у недоношенных новорождённых при включении интерферона альфа-2b в состав комплексной терапии врождённых пневмоний // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 67–76.

21. Кукпекова Л.В., Лобанов Ю.Ф. Сравнительная оценка качества жизни детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания и пола // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 3. – С. 5. – DOI: 10.17513/spno.33407.

22. Лебедева О.В., Черкасов Н.С., Манжиева О.С. Значение системы цитокинов в иммунопатогенезе перинатальных осложнений у новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 9–13.

23. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Чеботарева Т.А., Горелик Е.Ю., Бехтерева М.К., Кашутина М.И. Терапия хронической герпесвирусной инфекции у часто болеющих детей. Возможные причины неэффективности // Российский медицинский журнал. – 2022. – Т. 5, № 4. – С. 332–339. – DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-332-339.

24. Мазур Л.И., Щербицкая О.В., Дмитриева М.В. Основные направления медицинской реабилитации детей с ограниченными возможностями, родившихся преждевременно // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 1-2. – С. 123–125. – EDN VKNFIH.

25. Миронова А.К., Пыков М.И., Ватолин К.В., Османов И.М. Комплексный подход катамнестического наблюдения детей до 3 лет, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 122–127. – DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-122-127.

26. Мулюкова А.И., Савченко М.В., Садретдинова Д.Р., Яковлева Л.В., Франц М.В. Физическое развитие детей в возрасте 1 года и 6 лет, родившихся

маловесными // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2023. – Т. 24, № 4. – С. 58–63. – DOI: 10.24412/2686-7338-2023-4-58-63.

27. Мухин В.Е. и соавт. Экспрессия Fc-gamma рецепторов нейтрофилов у недоношенных детей различного гестационного возраста // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 273–278. – DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1552.

28. Нечаев В.Н., Черненков Ю.В., Вологина А.П. Значение работы отделений катамнеза клинического перинатального центра // Медицинская сестра. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 11–14. – DOI: 10.29296/25879979-2024-01-03.

29. Никитина Т.П., Ионова Т.И. Актуальные аспекты исследования качества жизни в педиатрии // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2022. – № 1. – С. 4–18. – DOI: 10.34710/Chel.2022.94.65.002.

30. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: РАЕН, 2021. – 664 с.

31. Пальчик А.Б., Фёдорова Л.А., Шабалов Н.П. Перинатальные поражения нервной системы: современные подходы к диагностике и терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 6–15.

32. Рюмина И.И., Маркелова М.М., Нароган М.В., Зубков В.В. Опыт внедрения международных стандартов оценки роста новорожденного INTERGROWTH-21st // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 1. – С. 94–100. – DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-94-100.

33. Ступак Т.А., Петрова Д.А. Катамнез детей, родившихся с экстремально низкой массой тела // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 293.

34. Хазиахметова Г.Р., Шайдуллина М.Р., Потапова Е.О. и др. Функциональное состояние щитовидной железы у детей, рожденных раньше срока, в конце первого месяца жизни // Практическая медицина. – 2025. – Т. 23, № 5. – С. 86–91. – DOI: 10.32000/2072-1757-2025-5-86-91.

35. Ходкевич П.Е., Куликова К.В., Деев И.А. и др. Заболеваемость и развитие детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при

рождении в первые годы жизни // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 108–115. – DOI: 10.20953/1726-1678-2022-3-108-115.

36. Чарипова Б.Т., Чистякова Г.Н., Тарасова М.Н., Билимова С.И., Газиева И.А., Ремизова И.И. Особенности состояния иммунной системы и характер микробной колонизации детей с экстремально низкой массой тела при рождении // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 42–48.

37. Черная Н.Л., Маскова Г.С., Ганузин В.М., Ермолина Е.А. Сравнительная оценка постнатального роста недоношенных детей с использованием различных нормативов и стандартов // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 58–63. – DOI: 10.32000/2072-1757-2023-4-58-63.

38. Черненков Ю.В., Бочкова Л.Г., Панина О.С., Нечаев В.Н. Факторы пренатального риска неонатального некротизирующего энтероколита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 6 (202). – С. 56–60. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-56-60. – EDN GDJLUL.

39. Черников В.В. Разработка русской версии опросника QUALIN для изучения качества жизни детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 14–18.

40. Чистякова О.М., Гуреева Л.В., Радьков О.В. Клиническое значение маловодия у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек // ActaBiomedicaScientifica. – 2021. – Т. 6, № 2. – С. 9–15. – DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.1.

41. Шайдуллина М.Р., Шаймарданова А.Х. Тиреоидная и адреналовая функции у детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 6. – С. 32–38. – DOI: 10.32000/2072-1757-2023-6-32-38.

42. Шайдуллина М.Р., Потапова Е.О., Хазиахметова Г.Р., Сингатуллина Д.Р. Уровень кортизола крови недоношенных детей и его связь с течением

периода новорожденности и пятилетним катамнезом // Практическая медицина. – 2025. – Т. 23, № 5. – С. 79–85. – DOI: 10.32000/2072-1757-2025-5-79-85.

43. Шамшева О.В., Полеско И.В. Лечение интерферонами детей с внутриутробными инфекциями // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 43–47.

44. Шамшева О.В., Викулов Г.В., Каплина Т.А., Федоренко О.Д. Герпесвирусные инфекции: клинические проявления, диагностика и лечение // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 4–11.

45. Шилова Н.А., Чаша Т.В., Ананьева М.А. Комплексная оценка состояния здоровья детей к 3-летнему возрасту, родившихся глубоконедоношенными // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 1. – С. 76–80.

46. Щербакова В.П., Мозжухина Л.И., Иванова И.В., Строева Л.Е., Ермолина Е.А. Физическое развитие крайне недоношенных детей при рождении, выписке из стационара и в первые 3 года жизни // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 5. – С. 40–47.

47. Якубович Е.С., Хмилевская С.А., Свинарёв М.Ю., Филина Н.Ю., Болотова Н.В., Аверьянов А.П. Особенности качества жизни детей, родившихся недоношенными с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в различные периоды детства // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2024. – Т. 20, № 4. – С. 449–456.

48. Abman S.H., Bancalari E., Jobe A. The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2017. – Vol. 195, No. 4. – P. 421–424. – DOI: 10.1164/rccm.201611-2386ED.

49. Adams-Chapman I. Long-term impact of infection on the preterm neonate // Seminars in Perinatology. – 2012. – Vol. 36, No. 6. – P. 462–470. – DOI: 10.1053/j.semperi.2012.06.009.

50. Amadou C., et al. Long-term health in individuals born preterm or with low birth weight: A cohort study // Pediatric Research. – 2024. – DOI: 10.1038/s41390-024-03346-6.

51. Anderson J.G., Baer R.J., Partridge J.C., Kuppermann M., Franck L.S., Rand L., Jelliffe-Pawlowski L.L., Rogers E.E. Survival and Major Morbidity of Extremely Preterm Infants: A Population-Based Study // Pediatrics. – 2016. – Vol. 138, No. 1. – e20154433. – DOI: 10.1542/peds.2015-4433.

52. Anderson J.G., исоавт. Immune Profiling of Cord Blood From Preterm and Term Infants Reveals Distinct Differences in Pro-Inflammatory Responses // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – Art. 777927. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.777927.

53. Apaydın U., Yıldız R., Yıldız A., Acar Ş.S., Gücüyener K., Elbasan B. Short-term effects of SAFE early intervention approach in infants born preterm: A randomized controlled single-blinded study // Brain and Behavior. – 2023. – Vol. 13, No. 10. – e3199. – DOI: 10.1002/brb3.3199.

54. Areia A.L., Mota-Pinto A. Inflammation and Preterm Birth: A Systematic Review // Reproductive Medicine. – 2022. – Vol. 3, No. 2. – P. 101–111. – DOI: 10.3390/reprodmed3020009.

55. Areia A.L., Moura P., Mota-Pinto A. The role of innate immunity in spontaneous preterm labor: A systematic review // Journal of Reproductive Immunology. – 2019. – Vol. 136. – Art. 102616. – DOI: 10.1016/j.jri.2019.102616.

56. Baumann N., Bartmann P., Wolke D. Health Related Quality of Life Into Adulthood After Very Preterm Birth // Pediatrics. – 2016. – Vol. 137, No. 4. – e20153148. – DOI: 10.1542/peds.2015 3148.

57. Bell E.F., Hintz S.R., Hansen N.I., Bann C.M., Wyckoff M.H., DeMauro S.B., et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018 // JAMA. – 2022. – Vol. 327, No. 3. – P. 248–263. – DOI: 10.1001/jama.2021.23580.

58. Bernabe-Zuñiga J.E., Rodriguez-Lucenilla M.I., Alias-Castillo A.J., Rueda-Ruzafa L., Roman P., Del Mar Sanchez-Joya M. Early interventions with

parental participation and their implications on the neurodevelopment of premature children: a systematic review and meta-analysis // European Child & Adolescent Psychiatry. – 2024. – DOI: 10.1007/s00787-024-02528-1.

59. Bonadies L., Cavicchiolo M.E., Priante E., Moschino L., Baraldi E. Prematurity and BPD: what general pediatricians should know // European Journal of Pediatrics. – 2023. – Vol. 182, No. 4. – P. 1505–1516. – DOI: 10.1007/s00431-022-04797-x.

60. Boyle A.K., Tetorou K., Hristova M., Waddington S.N., Peebles D., Suff N. Modeling Ascending Vaginal Infection, Preterm Birth, and Neonatal Morbidity in Mice // Journal of Visualized Experiments. – 2025. – No. 224. – e66723. – DOI: 10.3791/66723.

61. Brumbaugh J.E., Hansen N.I., Bell E.F., Sridhar A., Carlo W.A., Hintz S.R., et al. Outcomes of Extremely Preterm Infants With Birth Weight Less Than 400 g // JAMA Pediatrics. – 2019. – Vol. 173, No. 5. – P. 434–445. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.0180.

62. Brummelte S., Chau C.M.Y., Cepeda I.L., Degenhardt A., Weinberg J., Synnes A.R., Grunau R.E. Cortisol levels in former preterm children at school age are predicted by neonatal procedural pain-related stress // Psychoneuroendocrinology. – 2015. – Vol. 51. – P. 151–163. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.018.

63. Budal E.B., Bentsen M.H.L., Kessler J., Ebbing C., Lindemann P.C., Haugen O.H., et al. Histologic chorioamnionitis in extremely preterm births, microbiological findings and infant outcome // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2023. – Vol. 36, No. 1. – 2196599. – DOI: 10.1080/14767058.2023.2196599.

64. Burkhart R.J., McNassor R., Acuña A.J., Kamath A.F. Is prematurity a risk factor for developmental dysplasia of the hip? A systematic review and meta-analysis // Journal of Pediatric Orthopaedics B. – 2023. – Vol. 32, No. 4. – P. 305–311. – DOI: 10.1097/BPB.0000000000001021.

65. Cao G., Liu J., Liu M. Global, Regional, and National Incidence and Mortality of Neonatal Preterm Birth, 1990-2019 // JAMA Pediatrics. – 2022. – Vol. 176, No. 8. – P. 787–796. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.1622.

66. Capute A.J., Palmer F.B., Shapiro B.K., et al. CAT/CLAMS: A Tool for the Pediatric Evaluation of Infants and Young Children with Developmental Delay // Clinical Pediatrics. – 1986. – Vol. 25, No. 3. – P. 131–135.

67. Casirati A., Somaschini A., Perrone M., Vandoni G., Sebastiani F., Montagna E., Somaschini M., Caccialanza R. Preterm birth and metabolic implications on later life: A narrative review focused on body composition // Frontiers in Nutrition. – 2022. – Vol. 9. – Art. 978271. – DOI: 10.3389/fnut.2022.978271.

68. Catov J.M., Scifres C.M., Caritis S.N., Bertolet M., Larkin J., Parks W.T. Neonatal outcomes following preterm birth classified according to placental features // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2017. – Vol. 216, No. 4. – P. 411.e1–411.e14. – DOI: 10.1016/j.ajog.2016.12.022.

69. Charpak N., Montealegre-Pomar A. Follow-up of Kangaroo Mother Care programmes in the last 28 years: results from a cohort of 57 154 low-birth-weight infants in Colombia // BMJ Global Health. – 2023. – Vol. 8, No. 5. – e011192. – DOI: 10.1136/bmjgh-2022-011192.

70. Chen C., Zhao S., Hu J., Fu X., Chen S., Zhu J., Shi L., Chen D., Xu Y. Association between maternal cervical Ureaplasmaurealyticum colonization and adverse perinatal outcomes: a prospective multicenter cohort study // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2026. – Vol. 26. – 370. – DOI: 10.1186/s12884-026-08839-2.

71. Chen Y.J., Chu W.Y., Pan Y.W., Wang C.Y., Chou Y.Y., Lin C.H., Tsuda K., Iwata O., Yu W.H., Lin Y.C. Postnatal Serum Total Thyroxine Level Associated with Short- and Long-Term Anthropometric Outcomes in Very Preterm Infants // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, No. 10. – Art. 2056. – DOI: 10.3390/nu14102056.

72. Chu A., de St. Maurice A., Sim M.S., Kallapur S.G. Neonatal Mycoplasma and Ureaplasma Infections // Pediatric Annals. – 2020. – Vol. 49, No. 7. – P. e305–e312. – DOI: 10.3928/19382359-20200625-01.

73. Chu D.M., Seferovic M., Pace R.M., Aagaard K.M. The microbiome in preterm birth // Best Practice & Research Clinical Obstetrics &Gynaecology. – 2018. – Vol. 52. – P. 103–113. – DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.03.006.

74. Claffey T., Cullinan A., Downey J., Haupfear I., Kilbride A., May E., Murchan E., Prendiville K., Sullivan M., Trayer J., Stewart P., Branagan A., Roche E., Meehan J., Molloy E.J. Long term endocrine issues in adults born prematurely: a systematic review // Frontiers in Pediatrics. – 2025. – Vol. 13. – Art. 1646976. – DOI: 10.3389/fped.2025.1646976.

75. Colombo S.F.G., Nava C., Castoldi F., Cavigioli F., Lista G., Bucci R., Morniroli D., Mosca F., Giannì M.L. Preterm Infants' Airway Microbiome: A Scoping Review of the Current Evidence // Nutrients. – 2024. – Vol. 16, No. 4. – Art. 465. – DOI: 10.3390/nu16040465.

76. Coquelet S., Deforge H., Hascoët J.M. Thyroxine Threshold Is Linked to Impaired Outcomes in Preterm Infants // Frontiers in Pediatrics. – 2020. – Vol. 8. – P. 224. – DOI: 10.3389/fped.2020.00224.

77. Cortese F., Somaschini M., Lista G., et al. A "multi-hit" model of neonatal white matter injury: Cumulative contributions of chronic placental inflammation, acute fetal inflammation and postnatal inflammatory events // Journal of Perinatology. – 2022. – Vol. 42, No. 5. – P. 561–569. – DOI: 10.1038/s41372-021-01267-2.

78. Crane J.D., Yellin S.A., Ong F.J., Singh N.P., Konye N., Morrison K.M. ELBW survivors in early adulthood have higher hepatic, pancreatic and subcutaneous fat // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6. – Art. 31560. – DOI: 10.1038/srep31560.

79. Daskalakis G., Psarris A., Koutras A., Fasoulakis Z., Prokopakis I., Varthaliti A., et al. Maternal Infection and Preterm Birth: From Molecular Basis to

Clinical Implications // Children. – 2023. – Vol. 10, No. 5. – 907. – DOI: 10.3390/children10050907.

80. Davidesko S., Wainstock T., Sheiner E., Pariente G. Long-Term Infectious Morbidity of Premature Infants: Is There a Critical Threshold? // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, No. 9. – 3008. – DOI: 10.3390/jcm9093008.

81. De Bruyn N., Hanssen B., Mailleux L., Van den Broeck C., Samijn B. Early Intervention Including an Active Motor Component in Preterms with Varying Risks for Neuromotor Delay: A Systematic Review and Narrative Synthesis // Journal of Clinical Medicine. – 2025. – Vol. 14, No. 4. – 1364. – DOI: 10.3390/jcm14041364.

82. De Rose D.U., Bompard S., Maddaloni C., et al. Neonatal herpes simplex virus infection: from the maternal infection to the child outcome // Journal of Medical Virology. – 2023. – Vol. 95. – e29024. – DOI: 10.1002/jmv.29024.

83. Diggikar S., Paul A., Razak A., Chandrasekaran M., Swamy R.S. Respiratory infections in children born preterm in low and middle-income countries: A systematic review // Pediatric Pulmonology. – 2022. – Vol. 57, No. 12. – P. 2903–2914. – DOI: 10.1002/ppul.26128.

84. Diggikar S.S., Gurumoorthy P., Trif P., et al. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis // Frontiers in Pediatrics. – 2023. – Vol. 11. – 1140487. – DOI: 10.3389/fped.2023.1140487.

85. Doyle L.W., Adams A.M., Robertson C., Ranganathan S., Davis N.M., Lee K.J., Cheong J.L.Y.; Victorian Infant Collaborative Study Group. Increasing airway obstruction from 8 to 18 years in extremely preterm/low-birthweight survivors born in the surfactant era // Thorax. – 2017. – Vol. 72, No. 8. – P. 712–719. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209713.

86. Edwards M.S., Popek E.J., Wise B., Hatzenbuehler L., Arunachalam A.R., Hair A.B. Ascending in utero herpes simplex virus infection in an initially healthy-appearing premature infant // Pediatric and Developmental Pathology. – 2015. – Vol. 18, No. 2. – P. 155–158. – DOI: 10.2350/14-04-1475-CR.1.

87. El Emrani S., van der Meeren L.E., Jansen E.J.S., Goeman J.J., Termote J.U.M., Lopriore E., Schalij-Delfos N.E. Early-Onset Sepsis as an Early Predictor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis // American Journal of Perinatology. – 2025. – Vol. 42, No. 3. – P. 387–394. – DOI: 10.1055/a-2369-6690. – PMID: 39029916.

88. El Hassan N.O., Hall R.W., Thomas B.R., Palmer T.W., Kaiser J.R., Li C. Anxiety, Depression, and Behavioral and/or Conduct Disorder in Adolescence Among Former Preterm and Term Infants of Different Race and Ethnicities // Journal of Racial and Ethnic Health Disparities. – 2023. – Vol. 10, No. 3. – P. 1379–1391. – DOI: 10.1007/s40615-022-01323-5.

89. Embleton N.D., Korada M., Wood C.L., Pearce M.S., Swamy R., Cheetham T.D. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm // Archives of Disease in Childhood. – 2016. – Vol. 101, No. 11. – P. 1026–1031. – DOI: 10.1136/archdischild-2015-310190.

90. Evensen K.A.I., Aakvik K.A.D., Hollund I.M.H., Skranes J., Brubakk A.M., Indredavik M.S. Multidisciplinary and neuroimaging findings in preterm born very low birthweight individuals from birth to 28 years of age: A systematic review of a Norwegian prospective cohort study // Paediatric and Perinatal Epidemiology. – 2022. – Vol. 36, No. 5. – P. 606–630. – DOI: 10.1111/ppe.12890.

91. Fan S., Li Q., Feng Q., Zhao P., Zhang X. Infection-Related Preterm Birth // Maternal-Fetal Medicine. – 2025. – Vol. 7, No. 3. – P. 172–180. – DOI: 10.1097/FM9.0000000000000288.

92. Ficial B., Gottin L., Maffeis C. Cardio-Metabolic Risk in Adults Born Preterm: A Narrative Review // Journal of Clinical Medicine. – 2026. – Vol. 15, No. 1. – Art. 256. – DOI: 10.3390/jcm15010256.

93. Flannery D.D., Edwards E.M., Coggins S.A., Horbar J.D., Puopolo K.M. Late-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants // Pediatrics. – 2022. – Vol. 150, No. 6. – Art. e2022058813. – DOI: 10.1542/peds.2022-058813.

94. Flannery D.D., Edwards E.M., Puopolo K.M., Horbar J.D. Early-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants // Pediatrics. – 2021. – Vol. 148, No. 4. – Art. e2021052456. – DOI: 10.1542/peds.2021-052456.

95. Flenady V., Hawley G., Stock O.M., Kenyon S., Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – Issue 12 (December). – CD000246. – DOI: 10.1002/14651858.CD000246.pub2.

96. Fukao T., et al. Factors associated with the development of epilepsy in very low birth weight infants // Pediatrics & Neonatology. – 2023. – Vol. 64, No. 6. – P. 637–643. – DOI: 10.1016/j.pedneo.2022.12.019.

97. Geslain G., Guellec I., Guedj R., Guilbert J., Jean S., Valentin C., et al. Incidence and risk factors of ventilator associated pneumonia in neonatal intensive care unit: a first French study // Minerva Anestesiologica. – 2018. – Vol. 84, No. 7. – P. 829–835. – DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12296-6.

98. Gette F., Aziz Ali S., Ho M.S.P., Richter L.L., Chan E.S., Yang C.L., Kieran E., Mammen C., Roberts A., Kang K.T., Wong J., Rassekh S.R., Castaldo M., Harris K.C., Lee J., Lam C.K.L., Chan N.H., Lisonkova S., Ting J.Y. Long-term health outcomes of preterm birth: a narrative review // Frontiers in Pediatrics. – 2025. – Vol. 13. – Art. 1565897. – DOI: 10.3389/fped.2025.1565897.

99. Ghaseminejad-Raeini A., Shahbazi P., Roozbahani G., Sharafi A., Shafiei S.H., Fallah Y., Baghdadi S. Preterm birth does not increase the risk of developmental dysplasia of the Hip: a systematic review and meta-analysis // BMC Pediatrics. – 2023. – Vol. 23. – Art. 268. – DOI: 10.1186/s12887-023-04083-1.

100. Giardini V., Chiozzi R., Fernicola F., Casati M., Locatelli A., Ornaghi S. The Angiogenic Markers PlGF and sFlt-1 in Cytomegalovirus Infection During Pregnancy: Insights from a Clinical Case // Viruses. – 2025. – Vol. 17. – 267. – DOI: 10.3390/v17020267.

101. Gohr A.R.F., El Tayeb A.A., Shalaby A.M. An Observational Study on Ventilator-Associated Pneumonia as a Cause for Nosocomial Infection in

Mechanically Ventilated Neonates // Annals of Neonatology Journal. – 2021. – Vol. 3, No. 1. – P. 1–10. – DOI: 10.21608/anj.2021.56811.1019.

102. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth // The Lancet. – 2008. – Vol. 371, No. 9606. – P. 75–84. – DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.

103. Gonçalves L.F., Chaiworapongsa T., Romero R. Intrauterine infection and prematurity // Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews. – 2002. – Vol. 8, No. 1. – P. 3–13. – DOI: 10.1002/mrdd.10008.

104. Grillo M.A., Mariani G., Ferraris J.R. Prematurity and Low Birth Weight in Neonates as a Risk Factor for Obesity, Hypertension, and Chronic Kidney Disease in Pediatric and Adult Age // Frontiers in Medicine. – 2022. – Vol. 8. – Art. 769734. – DOI: 10.3389/fmed.2021.769734.

105. Guo X., Ma D., Li R., Zhang R., Guo Y., Yu Z., Chen C. Association between viral infection and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis // European Journal of Pediatrics. – 2024. – Vol. 183, No. 7. – P. 2965–2981. – DOI: 10.1007/s00431-024-05565-9.

106. Gupta S., Adhisivam B., Bhat B.V., Plakkal N., Amala R. Short Term Outcome and Predictors of Mortality Among Very Low Birth Weight Infants – A Descriptive Study // Indian Journal of Pediatrics. – 2021. – Vol. 88. – P. 1185–1190. – DOI: 10.1007/s12098-020-03456-z.

107. Habelrih T., Augustin T.-L., Mauffette-Whyte F., Ferri B., Sawaya K., Côté F., Gallant M., Olson D.M., Chemtob S. Inflammatory mechanisms of preterm labor and emerging anti-inflammatory interventions // Cytokine and Growth Factor Reviews. – 2024. – Vol. 78. – P. 50–63. – DOI: 10.1016/j.cytogfr.2024.07.007.

108. Han J.H., Yoon S.J., Lim J.H., Shin J.E., Eun H.S., Park M.S., Park K.I., Lee S.M. The impact of neonatal morbidities on child growth and developmental outcomes in very low birth weight infants: a nationwide cohort study // European Journal of Pediatrics. – 2022. – Vol. 181, No. 1. – P. 197–205. – DOI: 10.1007/s00431-021-04177-x. – PMID: 34236516.

109. Härkin P., Marttila R., Pokka T., Saarela T., Hallman M. Survival analysis of a cohort of extremely preterm infants born in Finland during 2005-2013 // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2021. – Vol. 34, No. 15. – P. 2506–2512. – DOI: 10.1080/14767058.2019.1668922.

110. Heikkilä K., Metsälä J., Pulakka A., Nilsen S.M., Kivimäki M., Risnes K., Kajantie E. Preterm birth and the risk of multimorbidity in adolescence: a multiregister-based cohort study // The Lancet Public Health. – 2023. – Vol. 8, No. 9. – P. e680–e690. – DOI: 10.1016/S2468-2667(23)00145-7.

111. Herz J., Neumane S., Gondova A., Leprince Y., Hertz-Pannier L., Arichi T., Dubois J. Early structural connectivity within the sensorimotor network: Deviations related to prematurity and association to neurodevelopmental outcome // Frontiers in Neuroscience. – 2022. – Vol. 16. – Art. 932386. – DOI: 10.3389/fnins.2022.932386.

112. Hudon R.E., Leung V.H., Petit S., Banach D.B. Hospital Readmissions Among Infants Diagnosed With Early-Onset Neonatal Sepsis in Connecticut // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. – 2022. – Vol. 11, No. 6. – P. 242–247. – DOI: 10.1093/jpids/piac009. – PMID: 35275198.

113. Humberg A., Fortmann I., Siller B., et al. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate // Seminars in Immunopathology. – 2020. – Vol. 42. – P. 451–468. – DOI: 10.1007/s00281-020-00803-2.

114. Hussain W.S., Jan M., Abbas R., Nabi Z. Morbidity and mortality pattern of very low birth weight and extremely low birth weight neonates in a tertiary care hospital // International Journal of Contemporary Pediatrics. – 2019. – Vol. 6, No. 3. – P. 1263–1269. – DOI: 10.18203/2349-3291.ijcp20192025.

115. Jain V.G., Willis K.A., Jobe A., Ambalavanan N. Chorioamnionitis and neonatal outcomes // Pediatric Research. – 2022. – Vol. 91. – P. 289–296. – DOI: 10.1038/s41390-021-01633-0.

116. James E., Wood C.L., Nair H., Williams T.C. Preterm birth and the timing of puberty: a systematic review // BMC Pediatrics. – 2018. – Vol. 18. – Art. 3. – DOI: 10.1186/s12887-018-1038-7.

117. Jensen E.A., Edwards E.M., Greenberg L.T., Soll R.F., Ehret D.E.Y., Horbar J.D. Severity of Bronchopulmonary Dysplasia Among Very Preterm Infants in the United States // Pediatrics. – 2021. – Vol. 148, No. 1. – Art. e2020030007. – DOI: 10.1542/peds.2020-030007.

118. Jeon G.W., Choo H.J., Kwon Y.U. Risk factors and screening timing for developmental dysplasia of the hip in preterm infants // Clinical and Experimental Pediatrics. – 2022. – Vol. 65, No. 5. – P. 262–268. – DOI: 10.3345/cep.2021.01074.

119. Jeon G.W., Lee J.H., Oh M., Chang Y.S. Serial Short-Term Outcomes of Very-Low-Birth-Weight Infants in the Korean Neonatal Network from 2013 to 2020 // Journal of Korean Medical Science. – 2022. – Vol. 37, No. 29. – Art. e229. – DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e229.

120. Kaluarachchi D.C., Colaizy T.T., Lasarev M.R., Allen D.B., Klein J.M. Hypothyroxinemia Detected at 4 Weeks of Life in Preterm Infants Born at Less than 30 Weeks of Gestation // American Journal of Perinatology. – 2021. – Vol. 38, No. 12. – P. 1271–1276. – DOI: 10.1055/s-0040-1712168.

121. Kavurt S., Baş A.Y., İşleyen F., Tosun M.D., Işık D.U., Demirel N. Short-term outcomes of extremely low birth weight infants in a tertiary neonatal intensive care unit in Türkiye // Turkish Journal of Pediatrics. – 2023. – Vol. 65. – P. 377–386. – DOI: 10.24953/turkjped.2022.1021.

122. Khandelwal S., Datta V. Survival and Short-Term Morbidities Among Extremely Preterm Infants: A Prospective Cohort Study // Cureus. – 2025. – Vol. 17, No. 9. – e91703. – DOI: 10.7759/cureus.91703.

123. Khong T.Y., Mooney E.E., Ariel I., Balmus N.C., Boyd T.K., Brundler M.A., Derricott H., Evans M.J., Faye-Petersen O.M., Gillan J.E., Heazell A.E., Heller D.S., Jacques S.M., Keating S., Kelehan P., Maes A., McKay E.M., Morgan T.K., Nikkels P.G., Parks W.T., Redline R.W., Scheimberg I., Schoots M.H., Sebire N.J., Timmer A., Turowski G., van der Voorn J.P., van Lijnschoten I., Gordijn S.J. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2016. – Vol. 140, No. 7. – P. 698–713. – DOI: 10.5858/arpa.2015-0225-CC.

124. Kim C., et al. Associations of Bronchopulmonary Dysplasia and Infection with School-Age Brain Development in Children Born Preterm // Journal of Pediatrics. – 2025. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2025.114524. – PMID: 40023219.

125. Kim C.J., Romero R., Chaemsaithong P., Chaiyasit N., Yoon B.H., Kim Y.M. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – Vol. 213, No. 4, Suppl. – P. S29–S52. – DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.040.

126. Kim S.W., Andronis L., Seppänen A.-V., Aubert A.M., Barros H., Draper E.S., Sentenac M., Zeitlin J., Petrou S.; SHIPS Research Group. Health-related quality of life of children born very preterm: a multinational European cohort study // Quality of Life Research. – 2023. – Vol. 32, No. 1. – P. 47–58. – DOI: 10.1007/s11136-022-03217-9.

127. Kleberg A., Westrup B., Stjernqvist K., Lagercrantz H. Indications of improved cognitive development at one year of age among infants born very prematurely who received care based on the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) // Early Human Development. – 2002. – Vol. 68, No. 2. – P. 83–91. – DOI: 10.1016/S0378-3782(02)00014-2.

128. Koenen M.H., van Montfrans J.M., Prevaes S.M.P.J., van Engelen M.P., van der Vries E., Boes M., Sanders E.A.M., Bogaert D., Verhagen L.M. Antibody deficiencies in children are associated with prematurity and a family history of infections // Pediatric Research. – 2023. – Vol. 94, No. 6. – P. 2047–2053. – DOI: 10.1038/s41390-023-02725-9.

129. Kono Y., Kusuda S., Nishida T., Mori R., Toyoshima K., Sasaki H., Yonemoto N., Uchiyama A., Fujimura M.; INTACT Study Group. Neurodevelopmental outcomes at age 3 years of preterm infants born at 22–31 weeks' gestation // Journal of Perinatology. – 2025. – Vol. 45, No. 11. – P. 1558–1567. – DOI: 10.1038/s41372-025-02268-3. (уникальнаязапись, дубликатудалён)

130. Korzeniewski S.J., Romero R., Cortez J., Pappas A., Schwartz A.G., Kim C.J., Kim J.S., Kim Y.M., Yoon B.H., Chaiworapongsa T., Hassan S.S. A

"multi-hit" model of neonatal white matter injury: cumulative contributions of chronic placental inflammation, acute fetal inflammation and postnatal inflammatory events // Journal of Perinatology. – 2022. – Vol. 42, No. 5. – P. 561–569. – DOI: 10.1038/s41372-021-01267-2.

131. Kouroukli E., Sarafidis K., Tsanakas J., Hatziagorou E. Exercise Capacity and Ventilatory Response in Children Who Were Born Preterm, With and Without Bronchopulmonary Dysplasia // Pediatric Pulmonology. – 2026. – Vol. 61, No. 2. – e71492. – DOI: 10.1002/ppul.71492.

132. Kumar M., Murugesan S., Singh P., Saadaoui M., Elhag D.A., Terranegra A., Kabeer B.S.A., Marr A.K., Kino T., Brummaier T., McGready R., Nosten F., Chaussabel D., Al Khodor S. Vaginal Microbiota and Cytokine Levels Predict Preterm Delivery in Asian Women // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2021. – Vol. 11. – 639665. – DOI: 10.3389/fcimb.2021.639665.

133. Kumar V., Anand P., Verma A., Thukral A., Sankar M.J., Agarwal R. Need for Repeat-Hospitalization in Very Low Birth Weight or Very Preterm Infants: A Prospective Cohort Study // Indian Journal of Pediatrics. – 2025. – Vol. 92, No. 5. – P. 502–508. – DOI: 10.1007/s12098-023-04999-7.

134. Lam C., et al. A population-based cohort study of endocrine outcomes within the first 5 years of life in children born preterm // Paediatrics& Child Health. – 2024. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. e33–e34. – DOI: 10.1093/pch/pxae067.066.

135. Larsen J., Kochhar P., Wolke D., Draper E.S., Marlow N., Johnson S. Comparing behavioural outcomes in children born extremely preterm between 2006 and 1995: the EPICure studies // European Child & Adolescent Psychiatry. – 2024. – Vol. 33, No. 5. – P. 1517–1528. – DOI: 10.1007/s00787-023-02258-w.

136. Lawn J.E., Ohuma E.O., Bradley E., et al. Small babies, big risks: global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve counting // The Lancet. – 2023. – Vol. 401, No. 10389. – P. 1707–1719. – DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00522-6.

137. Lianou L., Petropoulou C., Lipsou N., Bouza H. Difference in Mortality and Morbidity Between Extremely and Very Low Birth Weight Neonates // Neonatal Network. – 2022. – Vol. 41, No. 5. – P. 257–262. – DOI: 10.1891/NN-2021-0015.

138. Liao L., Deng Y., Zhao D. Association of Low Birth Weight and Premature Birth With the Risk of Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis // Frontiers in Pediatrics. – 2020. – Vol. 8. – 405. – DOI: 10.3389/fped.2020.00405.

139. Littner Y., Volinsky C., Kuint J., Yekutiel N., Borenstein-Levin L., Dinur G., Hochwald O., Kugelman A. Respiratory morbidity in very low birth weight infants through childhood and adolescence // Pediatric Pulmonology. – 2021. – Vol. 56, No. 6. – P. 1609–1616. – DOI: 10.1002/ppul.25329. – PMID: 33657277.

140. Li Z., Zhang Y., Wang L., Deng T.K., Chiu W.H., Ming W.K., Xu C., Xiao X. Microbiota of pregnancy, placenta and newborns in the third trimester: A randomized controlled study // Heliyon. – 2024. – Vol. 10, No. 3. – e24698. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24698.

141. Liu D., Liu J., Ye F., Su Y., Cheng J., Zhang Q. Risk factors and postnatal biomarkers for acute placental inflammatory lesions and intrauterine infections in preterm infants // European Journal of Pediatrics. – 2022. – Vol. 181, No. 9. – P. 3429–3438. – DOI: 10.1007/s00431-022-04545-1.

142. Liu T., Xu Y., Gong Y., Zheng J., Chen Z. The global burden of disease attributable to preterm birth and low birth weight in 204 countries and territories from 1990 to 2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study // Journal of Global Health. – 2024. – Vol. 14. – 04109. – DOI: 10.7189/jogh.14.04109.

143. Luo F., Zhang J., Guan L., Chen Z., Shi L., Gao M., Shao Y., Kumarasinghe A., Yang Z., Pan T., Shi W., Bai G. Health-related quality of life of children born with very low birth weight and their caregivers in China: a cross-sectional survey // Translational Pediatrics. – 2026. – Vol. 15, No. 2. – Art. 47. – DOI: 10.21037/tp-2025-601.

144. Manificat S., Dazord A., Langue J., et al. Evaluation de la qualité de vie du nourrissonet du trèsjeune enfant: Validation d'un questionnaire.

Étudemulticentriqueeuropéenne // Archives de Pédiatrie. – 2000. – Vol. 7, No. 6. – P. 605–614.

145. Martin-Calvo N., et al. Low birth weight and small for gestational age are associated with complications of childhood and adolescence obesity: Systematic review and meta-analysis // Obesity Reviews. – 2022. – Vol. 23. – DOI: 10.1111/obr.13380.

146. Martínez-Shaw M.L., Evensen K.A.I., Melero S., Sánchez-Sandoval Y. Health-related quality of life in children born preterm at school age: the mediating role of social support and maternal stress // Frontiers in Psychology. – 2025. – Vol. 15. – 1540278. – DOI: 10.3389/fpsyg.2024.1540278.

147. Matsushita Y., Sakai Y., Torio M., Kurata H., Inoue H., Taguchi I., et al. Association of perinatal factors of epilepsy in very low birth weight infants, using a nationwide database in Japan // Journal of Perinatology. – 2019. – Vol. 39, No. 11. – P. 1472–1479. – DOI: 10.1038/s41372-019-0494-7.

148. Ment L.R., Vohr B.R., Katz K.H., Schneider K.C., Duncan C.C., Makuch R.W., Reiss A.L. Perinatal brain injury in preterm infants: pathogenesis and prevention // Journal of Perinatology. – 2021. – Vol. 41, No. 9. – P. 2079–2090. – DOI: 10.1038/s41372-021-01092-7.

149. Merino-Hernández A., Muñoz-Cutillas A., Ramos-Navarro C., et al. Perception of quality of life in school-age children born before 32 weeks of gestational age // European Journal of Pediatrics. – 2024. – Vol. 184, No. 1. – 49. – DOI: 10.1007/s00431-024-05882-z.

150. Mkrtchyan S.A., Dunamalyan R.A., Ghukasyan L.E., Mardiyan M.A., Grigoryan K.K. Quality of Life and Developmental Changes of Preterm Infants at Early Childhood // Proceedings of the YSU B: Chemical and Biological Sciences. – 2021. – Vol. 55, No. 1 (254). – P. 91–102. – DOI: 10.46991/pysu:b/2021.55.1.091.

151. Mohanty T., Doke P.P., Khuroo S.R. Effect of bacterial vaginosis on preterm birth: a meta-analysis // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2023. – Vol. 308. – P. 1247–1255. – DOI: 10.1007/s00404-022-06817-5.

152. Möllers L.S., Yousuf E.I., Hamatschek C., et al. Metabolic-endocrine disruption due to preterm birth impacts growth, body composition, and neonatal outcome // Pediatric Research. – 2022. – Vol. 91. – P. 1350–1360. – DOI: 10.1038/s41390-021-01566-8.

153. Nagano N., Morioka I. Glucose and lipid metabolic aberrations in preterm and low birth weight infants: Associations with lifestyle-related diseases // Pediatrics International. – 2025. – Vol. 67, No. 1. – Art. e70003. – DOI: 10.1111/ped.70003.

154. Negishi Y., Shima Y., Kato M., Ichikawa T., Ino H., Horii Y., Saito S. Inflammation in preterm birth: Novel mechanism of preterm birth associated with innate and acquired immunity // Journal of Reproductive Immunology. – 2022. – Vol. 154. – 103748. – DOI: 10.1016/j.jri.2022.103748.

155. Ng N.S.C., Razak A., Chandrasekaran P., McLean G., Sackett V., Zhou L., Pharande P., Malhotra A., Hunt R.W. Early neurodevelopmental outcomes of preterm infants with intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia // Journal of Paediatrics and Child Health. – 2024. – Vol. 60, No. 11. – P. 669–674. – DOI: 10.1111/jpc.16654.

156. Nijman T.A.J., van Vliet E.O.G., Benders M.J.N., Mol B.W.J., Franx A., Nikkels P.G.J., Oudijk M.A. Placental histology in spontaneous and indicated preterm birth: A case control study // Placenta. – 2016. – Vol. 48. – P. 56–62. – DOI: 10.1016/j.placenta.2016.10.006.

157. Noda-Nicolau N.M., Tantengco O.A.G., Polettini J., Silva M.C., Bento G.F.C., Cursino G.C., Marconi C., Lamont R.F., Taylor B.D., Silva M.G., Jupiter D., Menon R. Genital Mycoplasmas and Biomarkers of Inflammation and Their Association With Spontaneous Preterm Birth and Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Systematic Review and Meta-Analysis // Frontiers in Microbiology. – 2022. – Vol. 13. – 859732. – DOI: 10.3389/fmicb.2022.859732.

158. Nyman A., Korhonen T., Lehtonen L., Haataja L. School performance is age appropriate with support services in very preterm children at 11 years of age // ActaPaediatrica. – 2019. – Vol. 108, No. 9. – P. 1669–1676.

159. Ohuma E.O., Moller A.B., Bradley E., Chakwera S., Hussain-Alkhateeb L., Lewin A., Okwaraji Y.B., Mahanani W.R., Johansson E.W., Lavin T., Fernandez D.E., Domínguez G.G., de Costa A., Cresswell J.A., Krasevec J., Lawn J.E., Blencowe H., Requejo J., Moran A.C. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis // The Lancet. – 2023. – Vol. 401, No. 10389. – P. 1707–1719. – DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4.

160. Ong W.J., Seng J.J.B., Yap B., He G., Moochhala N.A., Ng C.L., Ganguly R., Lee J.H., Chong S.L. Impact of neonatal sepsis on neurocognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis // BMC Pediatrics. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – Art. 505. – DOI: 10.1186/s12887-024-04977-8.

161. Orsaria M., Liviero S., Rossetti E., Pittini C., Driul L., Londero A.P., Mariuzzi L. Placental acute inflammation infiltrates and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – 24165. – DOI: 10.1038/s41598-021-03655-4.

162. Orton J., Doyle L.W., Tripathi T., Boyd R., Anderson P.J., Spittle A. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2024. – Issue 2. – CD005495. – DOI: 10.1002/14651858.CD005495.pub5.

163. Page L., et al. Hormonal Determinants of Growth and Weight Gain in the Human Fetus and Preterm Infant // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, No. 18. – P. 4041. – DOI: 10.3390/nu15184041.

164. Park M.-I. Reframing Cervical Insufficiency as a Dynamic Process in the Preterm Birth Continuum: From Fixed Disease to a Modifiable Condition // Diagnostics. – 2026. – Vol. 16, No. 2. – Art. 191. – DOI: 10.3390/diagnostics16020191.

165. Parnell L.A., Briggs C.M., Mysorekar I.U. Maternal microbiomes in preterm birth: Recent progress and analytical pipelines // Seminars in Perinatology. – 2017. – Vol. 41, No. 7. – P. 392–400. – DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.010.

166. Pedaveeti M., Iqbal F., Purkayastha J., Bharadwaj S.K., Patil A.K., Lewis L.E.S. Comparative growth outcomes in very low birth weight infants: evaluating different feeding strategies // Indian Journal of Pediatrics. – 2025. – Vol. 92, No. 4. – P. 347–348. – DOI: 10.1007/s12098-025-05427-8.

167. Pittaluga E., D'Apremont I., Zamorano A., Domínguez Á., Vásquez I., Musalem C. Rehospitalización en prematuros menores de 32 semanas o menores de 1.500 g en los primeros 2 años posteriores al alta // Andes Pediatrica. – 2024. – Vol. 95, No. 3. – P. 287–296. – DOI: 10.32641/andespediatr.v95i3.5070.

168. Powell A.M., Khan F.Z.A., Ravel J., Elovitz M.A. Untangling Associations of Microbiomes of Pregnancy and Preterm Birth // Clinics in Perinatology. – 2024. – Vol. 51, No. 2. – P. 425–439. – DOI: 10.1016/j.clp.2024.02.009.

169. Quigley M., Embleton N.D., Meader N., McGuire W. Donor human milk for preventing necrotising enterocolitis in very preterm or very low-birthweight infants // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2024. – Issue 9. – Art. No.: CD002971. – DOI: 10.1002/14651858.CD002971.pub6.

170. Raaijmakers A., Jacobs L., Rayyan M., van Tienoven T.P., Ortibus E., Levtchenko E., Staessen J.A., Allegaert K. Catch-up growth in the first two years of life in Extremely Low Birth Weight (ELBW) infants is associated with lower body fat in young adolescence // PLOS ONE. – 2017. – Vol. 12, No. 3. – Art. e0173349. – DOI: 10.1371/journal.pone.0173349.

171. Raghupathy M.K., Parsekar S.S., Nayak S.R., Karun K.M., Khurana S., Spittle A.J., Lewis L.E.S., Rao B.K. Effect of Family-Centered Care Interventions on Motor and Neurobehavior Development of Very Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis // Physical & Occupational Therapy In Pediatrics. – 2025. – Vol. 45, No. 3. – P. 257–286. – DOI: 10.1080/01942638.2024.2449387.

172. Rahman Qazi K., Jensen G.B., van der Heiden M., Björkander S., Marchini G., Jenmalm M.C., Sverremark-Ekström E. Extreme prematurity and sepsis strongly influence frequencies and functional characteristics of circulating γδ T and

natural killer cells // Clinical & Translational Immunology. – 2021. – Vol. 10, No. 6. – e1294. – DOI: 10.1002/cti2.1294.

173. Ramaswamy V.V., Abiramalatha T., Bandyopadhyay T., Shaik N.B., Bandiya P., Nanda D., Pullattayil S.A.K., Murki S., Roehr C.C. ELBW and ELGAN outcomes in developing nations—Systematic review and meta-analysis // PLoS ONE. – 2021. – Vol. 16, No. 8. – e0255352. – DOI: 10.1371/journal.pone.0255352.

174. Rangelova V.R., Raycheva R.D., Kevorkyan A.K., Krasteva M.B., Kalchev Y.I. Ventilator-Associated Pneumonia in Neonates Admitted to a Tertiary Care NICU in Bulgaria // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – Vol. 10. – 909217. – DOI: 10.3389/fped.2022.909217.

175. Rees P., Callan C., Chadda K.R., Vaal M., Diviney J., Sabti S., Harnden F., Gardiner J., Battersby C. Preterm Birth as a Risk Factor for Cerebral Palsy in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis // Neurology Research International. – 2025. – Vol. 2025. – Art. 3922172. – DOI: 10.1155/nri/3922172.

176. Roberts D.J., Baergen R.N., Boyd T.K., Carreon C.K., Duncan V.E., Ernst L.M., Faye-Petersen O.M., Folkins A.K., Hecht J.L., Heerema-McKenney A., Heller D.S., Linn R.L., Polizzano C., Ravishankar S., Redline R.W., Salafia C.M., Torous V.F., Castro E.C. Criteria for placental examination for obstetrical and neonatal providers // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2023. – Vol. 228, No. 5. – P. 497–508.e4. – DOI: 10.1016/j.ajog.2022.12.017.

177. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes // Science. – 2014. – Vol. 345, No. 6198. – P. 760–765. – DOI: 10.1126/science.1251816.

178. Rysavy M.A., Horbar J.D., Bell E.F., Li L., Greenberg L.T., Tyson J.E., et al. Assessment of an Updated Neonatal Research Network Extremely Preterm Birth Outcome Model in the Vermont Oxford Network // JAMA Pediatrics. – 2020. – Vol. 174, No. 5. – e196294. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.6294.

179. Saadaoui M., Djekidel M.N., Murugesan S., Kumar M., Elhag D., Singh P., Kabeer B.S.A., Marr A.K., Kino T., Brummaier T., McGready R., Nosten F., Chaussabel D., Terranegra A., Al Khodor S. Exploring the composition of placental

microbiome and its potential origin in preterm birth // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2025. – Vol. 14. – 1486409. – DOI: 10.3389/fcimb.2024.1486409.

180. Sabic D., Koenig J.M. A perfect storm: fetal inflammation and the developing immune system // Pediatric Research. – 2020. – Vol. 87. – P. 319–326. – DOI: 10.1038/s41390-019-0582-6.

181. Sacco O., Silvestri M., Rossi G.A. Recurrent respiratory infections in the follow-up of the extremely low birth weight infant // Italian Journal of Pediatrics. – 2015. – Vol. 41, Suppl. 1. – A36. – DOI: 10.1186/1824-7288-41-S1-A36.

182. Sato Y. Inflammatory lesions in placental pathology // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2022. – Vol. 48. – P. 58–65. – DOI: 10.1111/jog.14932.

183. Semmes E.C., Chen J.-L., Goswami R., Burt T.D., Permar S.R., Fouda G.G. Understanding Early-Life Adaptive Immunity to Guide Interventions for Pediatric Health // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 11. – Art. 595297. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.595297.

184. Slack J.C., Parra-Herran C. Life After Amsterdam: Placental Pathology Consensus Recommendations and Beyond // Surgical Pathology Clinics. – 2022. – Vol. 15, No. 2. – P. 175–196. – DOI: 10.1016/j.path.2022.02.001.

185. Soliman A.T., Alyafei F., Alaaraj N., Ahmed S., Hamed N., Elsiddig S. Placental hormones, IGF-1, and early-life growth: endocrine links between birth size and infant metabolic programming—a systematic review // European Journal of Pediatrics. – 2026. – Vol. 185, No. 5. – P. 313. – DOI: 10.1007/s00431-026-06985-5.

186. Song I.G. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants // Clinical and Experimental Pediatrics. – 2023. – Vol. 66, No. 7. – P. 281–287. – DOI: 10.3345/cep.2022.00822.

187. Spinelli M., Putnick D.L., Shah P.E., Bornstein M.H. Cognitive competences in preterm infants across the first year of life: Assessments of continuity, stability, coherence, prediction, and moderation by infant age and country

of origin // International Journal of Behavioral Development. – 2025. – Vol. 49, No. 3. – P. 299–311. – DOI: 10.1177/01650254241278934.

188. Spittle A.J., Treyvaud K. Life Course Health Development Outcomes After Prematurity: Developing a Community, Clinical, and Translational Research Agenda to Optimize Health, Behavior, and Functioning // Frontiers in Pediatrics. – 2023. – Vol. 11. – 1122345. – DOI: 10.3389/fped.2023.1122345.

189. Squarza C., Picciolini O., Gardon L., Giannì M.L., Murru A., Gangi S., Cortinovis I., Milani S., Mosca F. Learning Disabilities in Extremely Low Birth Weight Children and Neurodevelopmental Profiles at Preschool Age // Frontiers in Psychology. – 2016. – Vol. 7. – Art. 998. – DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00998.

190. Sriram S., Jensen E.T., Msall M., et al. Retinopathy of Prematurity and Neurodevelopmental and Quality-of-Life Outcomes at 10 Years of Age // American Journal of Perinatology. – 2025. – Vol. 42, No. 10. – P. 1081–1088. – DOI: 10.1055/a-2679-1788.

191. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Walsh M.C., Carlo W.A., Shankaran S., Laptook A.R., Sánchez P.J., Van Meurs K.P., Wyckoff M., Das A., Hale E.C., Ball M.B., Newman N.S., Schibler K., Poindexter B.B., Kennedy K.A., Cotten C.M., Watterberg K.L., D'Angio C.T., DeMauro S.B., Truog W.E., Devaskar U., Higgins R.D.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012 // JAMA. – 2015. – Vol. 314, No. 10. – P. 1039–1051. – DOI: 10.1001/jama.2015.10244.

192. Synnes A., Luu T.M., Afifi J., Khairy M., de Cabo C., Moddemann D., Hendson L., Reichert A., Coughlin K., Nguyen K.A., Richter L.L., Bacchini F., Aziz K. Parent-Integrated Interventions to Improve Language Development in Children Born Very Preterm // Children. – 2023. – Vol. 10, No. 6. – 953. – DOI: 10.3390/children10060953.

193. Tamura K., Matsumura K., et al. Prevalence of infectious diseases in preterm infants: a 2-year follow-up from the Japan Environment and Children's Study

// Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12. – Art. 22488. – DOI: 10.1038/s41598-022-26748-0.

194. Tan B., Zhang F., Zhang X., Huang Y.-L., Gao Y.-S., Liu X., Li Y.-L., Qiu J.-F. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis of observational studies // European Journal of Pediatrics. – 2014. – Vol. 173, No. 4. – P. 427–434. – DOI: 10.1007/s00431-014-2278-6.

195. Tinnion R., Gillone J., Cheetham T., Embleton N. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review // Archives of Disease in Childhood. – 2014. – Vol. 99, No. 4. – P. 362–368. – DOI: 10.1136/archdischild-2013-304615.

196. Tissières P., Ochoda A., Dunn-Siegrist I., Drifte G., Morales M., Pfister R., Berner M., Pugin J. Innate immune deficiency of extremely premature neonates can be reversed by interferon-γ // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, No. 5. – Art. e32863. – DOI: 10.1371/journal.pone.0032863.

197. Torio M., Iwayama M., Sawano T., Inoue H., Ochiai M., Taira R., Yonemoto K., Ichimiya Y., Yamashita H., Ozono K., Sanefuji M., Torisu H., Ohga S. Neurodevelopmental Outcomes of High-Risk Preterm Infants: A Prospective Study in Japan // Neurology: Clinical Practice. – 2021. – Vol. 11, No. 5. – P. 398–405. – DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000920.

198. Trussardi S., Naboni C., Caporali C., Pisoni C., Ghirardello S., Orcesi S. “NE@R”: a new resource to promote preterm infants’ development through parents-delivered guided play // Frontiers in Public Health. – 2025. – Vol. 13. – Art. 1597244. – DOI: 10.3389/fpubh.2025.1597244.

199. Urfer A., Turpin H., Dimitrova N., Borghini A., Plessen K.J., Morisod Harari M., Urben S. Consequences of Prematurity on Cortisol Regulation and Adjustment Difficulties: A 9-Year Longitudinal Study // Children. – 2021. – Vol. 9, No. 1. – Art. 9. – DOI: 10.3390/children9010009.

200. Valentini N.C., de Borba L.S., Panceri C., Smith B.A., Procianoy R.S., Silveira R.C. Early Detection of Cognitive, Language, and Motor Delays for Low-Income Preterm Infants: A Brazilian Cohort Longitudinal Study on Infant

Neurodevelopment and Maternal Practice // Frontiers in Psychology. – 2021. – Vol. 12. – Art. 753551. – DOI: 10.3389/fpsyg.2021.753551.

201. van der Pal S., et al. Quality of life of adults born very preterm or with very low birth weight: a systematic review // ActaPaediatrica. – 2020. – Vol. 109, No. 4. – P. 662–672.

202. van Doorn M.B., van der Voorn J.P., Tanger H.L., et al. Exposure to intrauterine inflammation and late-onset sepsis in very preterm infants // Pediatric Research. – 2022. – Vol. 91. – P. 230–234. – DOI: 10.1038/s41390-021-01455-0.

203. Varga P., Berecz B., Pete B., Kollár T., Magyar Z., Jeager J., Görbe É., Rigó J., Joó J.G., Gasparics Á. Trends in Mortality and Morbidity in Infants Under 500 Grams Birthweight: Observations from Our Neonatal Intensive Care Unit (NICU) // Medical Science Monitor. – 2018. – Vol. 24. – P. 4474–4480. – DOI: 10.12659/MSM.907652.

204. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. PedsQL™ 4.0: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in Healthy and Patient Populations // Medical Care. – 2001. – Vol. 39, No. 8. – P. 800–812.

205. Victoria Liza, Ravikumar G. Placental correlates in categories of preterm births based on gestational age // Placenta. – 2024. – Vol. 152. – P. 9–16. – DOI: 10.1016/j.placenta.2024.05.124.

206. Vieira M.E.B., Linhares M.B.M. Quality of life of individuals born preterm: a systematic review of assessment approaches // Quality of Life Research. – 2016. – Vol. 25, No. 9. – P. 2123–2139. – DOI: 10.1007/s11136-016-1259-9.

207. Visser L., van Buggenum H., van der Voorn J.P., Heestermans L.A.P.H., Hollander K.W.P., Wouters M.G.A.J., de Groot C.J.M., de Boer M.A. Maternal vascular malperfusion in spontaneous preterm birth placentas related to clinical outcome of subsequent pregnancy // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2021. – Vol. 34, No. 17. – P. 2759–2764. – DOI: 10.1080/14767058.2019.1670811.

208. Vittner D., Butler S., Lawhon G., Buehler D. The newborn individualised developmental care and assessment program: A model of care for infants and families in hospital settings // ActaPaediatrica. – 2024. – Vol. 114, No. 4. – P. 743–751. – DOI: 10.1111/apa.17300.

209. Vom Hove M., et al. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age // Journal of Pediatrics. – 2014. – Vol. 164, No. 5. – P. 1056–1060. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.044.

210. Wang X., Feng S., Yang P., et al. The growth diversity of preterm infants at 0–36 months corrected age in China: a real-world observational study // Frontiers in Pediatrics. – 2025. – Vol. 13. – Art. 1506244. – DOI: 10.3389/fped.2025.1506244.

211. Wang Z., Wang J., Zhu K., Kang Y.J. Evolving patterns of healthcare-associated infections in NICU: a five-year retrospective analysis from a tertiary children's hospital in China // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2025. – Vol. 44. – P. 1357–1365. – DOI: 10.1007/s10096-025-05103-x.

212. Weckman A.M., Ngai M., Wright J., McDonald C.R., Kain K.C. The Impact of Infection in Pregnancy on Placental Vascular Development and Adverse Birth Outcomes // Frontiers in Microbiology. – 2019. – Vol. 10. – Art. 1924. – DOI: 10.3389/fmicb.2019.01924.

213. Wehkalampi K., Hovi P., Dunkel L., Strang-Karlsson S., Järvenpää A.-L., Eriksson J.G., Andersson S., Kajantie E. Advanced pubertal growth spurt in subjects born preterm: the Helsinki study of very low birth weight adults // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – Vol. 96, No. 2. – P. 525–533. – DOI: 10.1210/jc.2010-1423.

214. Yin H., Yu J., Wu W., Li X., Hu R. Analysis of the microbiome in maternal, intrauterine and fetal environments based on 16S rRNA genes following different durations of membrane rupture // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, No. 1. – Art. 15010. – DOI: 10.1038/s41598-023-41777-z.

215. Yun J., Jung Y.H., Shin S.H., Song I.G., Lee Y.A., Shin C.H., Kim E.-K., Kim H.-S. Impact of very preterm birth and post-discharge growth on cardiometabolic outcomes at school age: a retrospective cohort study // BMC Pediatrics. – 2021. – Vol. 21. – Art. 373. – DOI: 10.1186/s12887-021-02851-5.

216. Zasada M., Klimek M., Durlak W., Kotula M., Tomasik T., Kwinta P. Prevalence of respiratory tract infections, allergies and assessment of humoral immunity within the Malopolska region's cohort of 11-year-old children born with extremely low birth weight in comparison with to their term born peers // PrzeglądLekarski. – 2016. – Vol. 73, No. 4. – P. 201–206. – PMID: 27526419.

217. Zavala E., Rhodes M., Christian P. Pregnancy Interventions to Improve Birth Outcomes: What Are the Effects on Maternal Outcomes? A Scoping Review // International Journal of Public Health. – 2022. – Vol. 67. – Art. 1604620. – DOI: 10.3389/ijph.2022.1604620.

218. Zdraveska N., Kocova M. Thyroid function and dysfunction in preterm infants—Challenges in evaluation, diagnosis and therapy // Clinical Endocrinology. – 2021. – DOI: 10.1111/cen.14481.

219. Zhou M., Wang S., Zhang T., Duan S., Wang H. Neurodevelopmental outcomes in preterm or low birth weight infants with germinal matrix-intraventricular hemorrhage: a meta-analysis // Pediatric Research. – 2024. – Vol. 95. – P. 625–633. – DOI: 10.1038/s41390-023-02877-8.

220. Ziebold C., Pillarisetty L.S. Congenital Cytomegalovirus Infection. – In: StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – PMID: 31082047.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А – Перечень зарегистрированных соматических нозологий в соответствии с классификацией по МКБ-Х у детей в 3 года и 9-12 лет жизни, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

Наименование рубрики (класс МКБ-10)	Зарегистрированные нозологии (код МКБ-10)
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59)	Состояние после лазерокоагуляции по поводу РН (H35.1) Миопия (H52.1) Астигматизм (H52.2) Гиперметропия (H52.0) Амблиопия (H53.0) Косоглазие содружественное (H50.0, H50.1) Атрофия зрительного нерва (H47.2)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99; Q65-Q79)	Дисплазия тазобедренного сустава (Q65.0-Q65.8)** Плоскостопие (врожденное Q66.5**; приобретенное M21.4) Врожденные аномалии развития стопы (косолапость Q66.8) Вальгусная/варусная деформация конечностей (M21.0, M21.1) Сколиотическая осанка (M41.9)
Болезни нервной системы (G00-G99)	Детский церебральный паралич (G80.0, G80.1) Гидроцефалия (G91.1-G91.9)** Эпилепсия, судорожный синдром (G40.0-G40.9) Синдром вегетативной дисфункции (G90.8) Энцефалопатия неуточненная (G93.4) Другие уточненные болезни головного мозга (G93.8)
Болезни системы кровообращения (ВПС и МАРС:Q20-Q28)	Врожденные пороки сердца (гемодинамическинезначимый открытый артериальный проток Q25.0, аневризмамежпредсердной перегородки Q24.8)**; Малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно Q21.1, дополнительная хорда левого желудочка Q24.8, пролапс митрального клапана I34.1)
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E99)	Недостаточность питания (E44.0, E44.1, E43) Низкорослость (E34.3) Диффузный нетоксический зоб (E04.0)*
Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (PII) (N13.3)** Пиелоэктазия врожденная (Q 62.0) Дисметаболическая нефропатия (N25.8) Хронический пиелонефрит (N11)*
Болезни органов пищеварения	Дискинезия желчевыводящих путей (K82.8)

(К00-К99)	Функциональная диспепсия (К30) Хронический запор (К59.0) Функциональные нарушения кишечника (К58.9) Другие болезни поджелудочной железы (К86.8)
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунные механизмы	Железодефицитная анемия неуточненная (D50.9)
Расстройства психологического (психического) развития (F80-F89); эмоциональные расстройства и расстройства поведения (F90-F98)	Смешанные расстройства психологического развития (F82) Расстройства психологического поведения неуточненные (F83) Специфические расстройства речи и языка (F80) Нарушение активности и внимания (F90)
Патология ЛОР-органов (болезни уха и сосцевидного отростка Н60-Н95; хронические болезни миндалин и аденоидов J35.0-J35.3)	Гипертрофия небных миндалин (I35.1) Гипертрофия аденоидов (I35.2) Серная пробка (Н61.2) Сенсоневральная тугоухость приобретенная (Н90.5) Холестеотома среднего уха (Н71)*
Хирургическая патология (болезни органов пищеварения К00-К93; новообразования D10- D36; врожденные аномалии [пороки развития] Q00- Q99; травмы, отравления S00-T98; болезни кожи и подкожной клетчатки L00- L99)	Паховая грыжа (К40)** Пупочная грыжа (К42)** Крипторхизм (Q53.9)** Гемангиомы кожи и подкожной клетчатки (D18.0)** Переломы костей конечностей (S52, S82)**, гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей (L03)**
Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей (К00-К14)	Кариес зубов (К02)*
Болезни мочеполовой системы (репродуктивная система) (N91-N95)	Ювенильные маточные кровотечения (N92.2)* Первичная дисменорея (N94.4)*

Примечание: * - нозологии, впервые зарегистрированные в 9-12 лет жизни; ** - нозологии, зарегистрированные в 3 года жизни, но отсутствовавшие в 9-12 лет жизни.

Приложение Б – Показатели биохимического анализа крови у детей в 9-12 лет жизни, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

показатель	НД (n=40)	ЭНМТ (n=14)	ОНМТ (n=26)	К (n=15)	Р
альбумины	44,24 [42,99; 45,49]	43,79 [41,32; 46,26]	44,12 [42,84; 45,40]	44,12 [43,24; 45,00]	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05 P4>0,05
глюкоза	4,88 [4,56; 5,10]	4,95 [4,57; 5,13]	4,80 [4,51; 5,09]	4,68 [4,36; 4,99]	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05 P4>0,05
Билирубин общий	13,52 [9,58; 17,46]	17,43 [5,91; 28,95]	14,57 [8,09; 21,05]	11,04 [6,33; 15,75]	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05 P4>0,05
Билирубин прямой	3,29 [2,59; 3,99]	3,06 [2,32; 3,80]	3,23 [2,55; 3,91]	2,82 [1,89; 3,75]	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05 P4>0,05
АЛТ	16,00 [11,30; 20,70]	11,29 [8,41; 14,17]	14,63 [10,27; 18,99]	14,15 [11,25; 17,05]	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05 P4>0,05
АСТ	24,65 [21,14; 28,16]	21,86 [19,54; 24,18]	23,83 [20,61; 27,05]	23,86 [21,60; 26,12]	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05 P4>0,05
ЩФ	558,59 [419,79; 697,39]	507,71 [412,66; 602,76]	543,75 [417,30; 670,20]	447,08 [355,97; 538,19]	P1<0,05 P2>0,05 P3>0,05 P4>0,05
Кальций общий	2,40 [2,35; 2,45]	2,39 [2,35; 2,43]	2,39 [2,34; 2,44]	2,42 [2,37; 2,47]	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05 P4>0,05
железо	18,33 [14,41; 22,26]	20,33 [16,45; 24,21]	17,20 [13,26; 1,14]	13,32 [10,11; 16,53]	P1<0,05 P2>0,05 P3<0,05 P4>0,05
Холестерин	3,98 [3,54; 4,42]	,57 [3,26; 3,88]	3,88 [3,46; 4,30]	3,94 [3,50; 4,38]	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05 P4>0,05

Общий белок	68,78 [65,52; 72,04]	70,10 [67,42; 72,78]	69,13 [66,06; 72,20]	69,95 [67,36; 72,54]	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05 P4>0,05
мочевина	4,01 [3,55; 4,47]	3,77 [2,87; 4,67]	3,95 [3,36; 4,54]	3,92 [3,36; 4,48]	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05 P4>0,05
креатинин	65,16 [57,96; 72,36]	63,71 [57,42; 70,00]	64,77 [57,91; 71,63]	76,00 [69,98; 82,02]	P1<0,001 P2>0,05 P3<0,05 P4<0,001
натрий	142,54 [141,55; 143,53]	142,37 [141,13; 143,61]	142,49 [141,49; 143,49]	143,12 [142,28; 143,96]	P1<0,05 P2>0,05 P3>0,05 P4>0,05
калий	4,16 [4,01; 4,29]	4,15 [4,03; 4,27]	4,15 [4,06; 4,25]	4,64 [4,48; 4,80]	P1<0,001 P2>0,05 P3<0,001 P4<0,001
Кальций ионизиро-ванный	1,24 [0,84; 1,64]	1,24 [0,94; 1,54]	1,24 [0,84; 1,64]	1,26 [1,23; 1,29]	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05 P4>0,05

Приложение В – Корреляционные связи между НАЛИЧИЕМ серопревалентности к ГВИ у детей в 9-12 лет жизни, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, и их клинико-анамнестическими показателями в различные периоды детства

показатель	IgG к вирусу	Группа / подгруппа	r	p
Перинатальный период (этап родовспомогательных учреждений)				
ИВЛ-ассоциированная пневмония	ЦМВ	НД	0,54	0,029
ИВЛ-ассоциированная пневмония	ВЭБ	НД	0,71	0,002
Проведение ИВЛ	ВГЧ-6	ЭНМТ	0,64	0,019
ИВЗ в структуре диагноза	ВГЧ-6	ЭНМТ	0,74	0,002
ИВЗ в структуре диагноза	ЦМВ	ОНМТ	0,41	0,046
ИВЗ у матери во время беременности	ЦМВ	НД	0,34	0,037
ИВЗ у матери во время беременности	ЦМВ	ОНМТ	0,46	0,024
Кольпит у матери во время беременности	ЦМВ	НД	0,34	0,038
УПБ у матери	ЦМВ	ОНМТ	0,46	0,024
Инфекционно-воспалительные изменения последа	ВГЧ-6	НД	0,60	0,001
Длительность АБТ	ЦМВ	ОНМТ	0,45	0,036
Интенсивность АБТ	ЦМВ	ОНМТ	0,44	0,029
Ранний возраст				
ИМВП	ЦМВ	ЭНМТ	0,52	0,014
Количество госпитализаций по поводу ОРИ	ВГЧ-6	НД	0,53	0,039
Индекс рекуррентности	ВЭБ	ЭНМТ	0,64	0,009
Индекс резистентности	ВЭБ	ЭНМТ	0,56	0,029
Внебольничная пневмония	ВЭБ	ОНМТ	0,76	0,018
Обструктивный бронхит	ВЭБ	ЭНМТ	0,63	0,027
9-12 лет жизни				
Тяжелая степень недостаточности питания	ЦМВ	ЭНМТ	0,75	0,033
Низкое физическое развитие	ВГЧ-6	НД	-0,41	0,008
Интенсивность АБТ	ВГЧ-6	НД	0,35	0,029
Количество осложненного течения ОРИ	ВЭБ	ЭНМТ	0,72	0,002
Количество осложненного течения ОРИ	ВЭБ	ЭНМТ	0,71	0,007
Общий уровень школьной тревожности	ВГЧ-6	НД	0,40	0,011
Запас знаний испытуемого (1-й субтест IQ)	ВГЧ-6	ОНМТ	-0,44	0,023
Умение обобщать (4-й субтест IQ)	ЦМВ	ЭНМТ	-0,46	0,003
Эмоциональное функционирование (качество жизни)	ВЭБ	ЭНМТ	-0,71	0,007

Примечание: группа НД - n=40, подгруппа ЭНМТ - n=14, подгруппа ОНМТ - n=26.