

П.Е. Ходкевич¹, К.В. Куликова^{1, 2}, В.В. Горев³, И.А. Деев¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

² Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко, Томск, Российская Федерация

³ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Эхоструктурные и функциональные особенности органов и систем у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (обзор литературы)

Автор, ответственный за переписку:

Ходкевич Полина Евгеньевна, аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, pkhodkevich@mail.ru, +7 (952) 883-36-68

Аннотация.

В последнее десятилетие на территории Российской Федерации отмечается рост выживаемости детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, что определено в том числе переходом на новые критерии живорожденности. Недоношенные дети подвергаются действию ряда неблагоприятных факторов, которые оказывают негативное влияние на развитие органов и систем, что, в свою очередь, может приводить к возникновению острых и хронических заболеваний в различные возрастные периоды. Таким образом, неонатологи и педиатры столкнулись с новой когортой маловесных детей, которые имеют особенности физического и нервно-психического развития, тяжелые инвалидизирующие заболевания, а также особенности функционирования внутренних органов и систем. В статье представлен обзор литературных данных относительно результатов исследований, оценивавших эхоструктурные и функциональные характеристики мочевыделительной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем в зависимости от массы тела при рождении и срока гестации в разные возрастные периоды.

Ключевые слова: недоношенные дети; очень низкая масса тела; экстремально низкая масса тела; преждевременные роды; функциональные особенности органов и систем

Для цитирования: Ходкевич П.Е., Куликова К.В., Горев В.В., Деев И.А. Эхоструктурные и функциональные особенности органов и систем у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (обзор литературы). *Российский педиатрический журнал*. 2020; 1 (3): 11–17. doi: 10.15690/rpj.v1i3.2170

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Важность антенатального и раннего неонатального периодов трудно переоценить, притом что на полноценное развитие и правильное функционирование органов и систем в наибольшей степени оказывает влияние течение внутриутробного периода [1]. Неблагоприятные факторы, действующие на новорожденного в перинатальном периоде, могут вызывать структурные и функциональные изменения в органах и тканях развивающегося организма, которые в дальнейшем взаимосвязаны с высоким риском развития хронических заболеваний [1].

По данным официальной статистики, в Российской Федерации заболеваемость среди детей ежегодно увеличивается на 4–5%, порядка 60–70% детей в возрасте 10 лет имеют хронические заболевания [2, 3]. В общей популяции детей отмечается рост числа детей-инвалидов, причем более 18% данной группы приходится на детей раннего возраста [2]. Данный факт в том числе связан с изменением критериев живорожденности (при-

каз Минздравсоцразвития России 27 декабря 2011 г. № 1687), что способствует росту доли детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ), которые, в свою очередь, являются группой риска по развитию инвалидизирующих состояний. Около 30–40% всех детей в периоде новорожденности имеют проблемы со здоровьем, а наибольшая заболеваемость отмечается именно в группе детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении [2].

Согласно данным ВОЗ (2018), во всем мире недоношенными или маловесными рождается от 5 до 18% младенцев, в Российской Федерации показатели преждевременных родов сопоставимы с мировыми [4, 5]. При этом благодаря усовершенствованию перинатальной помощи в России (Программа развития перинатальных центров от 9 декабря 2013 г.) и новейшим медицинским технологиям отмечается ежегодный рост выживаемости детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении [2]. М. Coggeshall и коллеги (Child Mortality Collaborators, GBD, 2015) пред-

ставляют данные о том, что осложнения, ассоциированные с преждевременными родами, в настоящее время — одна из основных причин детской смертности в возрасте до 5 лет во всем мире, при этом до 60% детей, умерших на 1-м году жизни, являются недоношенными [3].

Ввиду этого оценка состояния здоровья у выживших детей с низкой массой тела (НМТ), ОНМТ и ЭНМТ при рождении становится все более важной задачей, а направленность современной неонатологической помощи должна переходить от увеличения числа выживаемости недоношенных детей к улучшению качества их жизни. Лишь своевременное выявление в раннем детском возрасте детей группы риска по развитию отдельных хронических заболеваний будет способствовать адекватному планированию профилактических мероприятий.

В этой связи был проведен обзор наиболее современных отечественных и зарубежных исследований относительно заболеваемости среди детей с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ при рождении, представленных в новостных агрегаторах PubMed, Medscape.

Особенности развития детей с массой тела при рождении менее 2500 г

Масса тела при рождении менее 2500 г и недоношенность являются факторами риска развития различной острой и хронической патологии в постнатальном периоде жизни. Уже с момента рождения отмечается неоднородность данных в отношении здоровья детей с разным сроком гестации и массой тела при рождении [6]. Так, по данным А. Salt и коллег (2002), в раннем детском возрасте у 8% детей с массой тела при рождении менее 1500 г отмечалась тяжелая соматическая патология, у 11% нарушения в состоянии здоровья были средней степени тяжести, отмечено также, что тяжесть нарушений отрицательно коррелирует с гестационным возрастом [7]. Согласно данным, полученным в рамках проведенного

многоцентрового проспективного когортного исследования новорожденных (<http://www.ssmu.ru/ru/nauka/projekts/npkin/>), выявлено, что масса тела при рождении менее 1000 г была ассоциирована с увеличением вероятности наличия 3 и более заболеваний у одного младенца в неонатальном периоде [8].

Ассоциация между преждевременными родами, низким весом при рождении с изменениями в состоянии здоровья детей считается общепризнанной [1, 2, 8]. Различия в развитии между доношенными и глубоко недоношенными детьми сохраняются на протяжении всей жизни [9]. Однако механизмы, которые объясняли бы корреляцию тяжести структурных и функциональных нарушений в органах со степенью недоношенности и массой тела при рождении, на сегодняшний день изучены не в полной мере. Также обсуждается вопрос о влиянии ускоренного роста и догоняющих прибавок в массе тела у недоношенных детей, характерных в первые годы жизни, на последующее развитие и правильное формирование органов и систем [9].

Некоторое количество исследований демонстрирует, что недоношенность и масса тела при рождении менее 2500 г в значительной степени влияет на дальнейшее развитие и функционирование прежде всего таких систем, как мочеполовая, сердечно-сосудистая, эндокринная, система органов чувств [8, 10].

Особенности развития мочеполовой системы у детей с массой тела при рождении менее 2500 г

Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является «золотым стандартом» диагностики острого и хронического почечного повреждения, т.к. она выступает главным параметром оценки функционального состояния почек [11, 12]. Некоторые авторы определяют возможную роль снижения СКФ в качестве маркера неблагоприятного прогноза течения не только почечной патологии, но и сердечно-сосудистых болезней [11].

P.E. Khodkevich¹, K.V. Kulikova^{1,2}, V.V. Gorev³, I.A. Deev¹

¹ Siberian State Medical University, the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

² I.D. Evtushenko Regional Perinatal Center, Tomsk, Russian Federation

³ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

The echographic characteristics of structural and functional development of organs and systems in children born with low birth weight, very low birth weight and extremely low birth weight

Abstract.

Over the past decade, an increase in the survival rate of children born with low birth weight, very low birth weight, and extremely low birth weight has been observed in Russian Federation, which is due to transition to new live birth criteria. Premature infants are exposed to a number of adverse factors that have a negative impact on the development of organs and systems, which, in turn, can lead to the occurrence of acute and chronic diseases in various age periods. Therefore, neonatologists and pediatricians are dealing with a new cohort of small children who have particular features of physical and neuropsychological development which may lead to severe debilitating diseases. This review article surveys previous studies evaluating the echographic characteristics of structural and functional development of the urinary, cardiovascular and endocrine systems as a function of body weight at birth and gestational age, and in different age periods.

Keywords: premature babies, very low body weight, premature birth, extremely low body weight, functional development of organs and systems

For citation: Khodkevich P.E., Kulikova K.V., Gorev V.V., Deev I.A. The echographic characteristics of structural and functional development of organs and systems in children born with low birth weight, very low birth weight, and extremely low birth weight. *Rossiyskij pediatrieskiy zhurnal — Russian Pediatric Journal*. 2020; 1 (3): 11–17. doi: 10.15690/rpj.v1i3.2170

В ряде исследований определено, что СКФ положительно коррелирует с массой тела при рождении [13, 14].

Функциональные особенности мочеполовой системы, связанные с незрелостью у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении

В специализированной литературе описана ассоциация преждевременных родов с дефицитом нефронов в результате задержки развития почек и с нарушением их функций. Нефрогенез в норме продолжается до 36-й нед беременности, при этом более 60% нефронов образуется в последнем триместре [15]. Соответственно, у недоношенных детей почка продолжает формироваться под действием неблагоприятных постнатальных факторов (гипоксия, гипоперфузия, действие нефротоксичных лекарственных средств) [16]. В своем исследовании М.М. Rodríguez и коллеги (2004) с помощью компьютерной морфометрии (computer-assisted morphometry) изучили гломерулогенез почек у 56 детей с ЭНМТ при рождении в сравнении с группой младенцев, рожденных в срок. Авторы выявили, что формирование гломерулярного аппарата почек было заметно снижено у недоношенных детей вне зависимости от наличия или отсутствия почечной патологии по сравнению с контрольной группой и значительно коррелировало с гестационным возрастом [16]. При этом активный гломерулогенез прекращался к 40-му дню жизни вне зависимости от срока гестации [16].

Г.А. Абдуллина и соавт. (2014) в своей работе проводили комплексное нефрологическое обследование 46 детей с ОНМТ и 14 детей с ЭНМТ и выявили снижение СКФ в 1-е сут жизни в обеих группах, при этом ко 2-му году жизни в группе детей с ОНМТ показатели СКФ соответствовали принятым нормам. А в группе детей с ЭНМТ в возрасте старше 2 лет отмечалась гиперфльтрация, которая, вероятнее всего, носила компенсаторный характер [13]. Существует предположение, что именно дефицит количества нефронов приводит к увеличению СКФ для обеспечения выделительной функции почек [10]. Интересные результаты были получены при исследовании СКФ у молодых людей в зависимости от массы тела при рождении. Например, в Нидерландах в 2005 г. было обследовано 42219-летних молодых человека, родившихся недоношенными (гестационный возраст менее 32 нед) и не имевших в анамнезе почечной патологии. Учеными была выявлена положительная связь между массой тела при рождении и СКФ, обратная отрицательная корреляция между весом при рождении и концентрацией креатинина сыворотки крови [14].

Экоструктурные особенности мочеполовой системы, связанные с морфологической незрелостью у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении

Ряд авторов в своих работах определили корреляцию между НМТ при рождении и размерами почек, особенностями их экоструктуры. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек у детей от 3 до 5 лет М.М. Ciccone и коллеги (2016) обнаружили уменьшение продольных диаметров обеих почек у детей с ОНМТ при рождении по сравнению с группой контроля, которую составляли здоровые доношенные дети [17]. При измерении длины и объема почек по данным УЗИ у лиц 20 лет, рожденных на сроке ранее 32-й нед гестации, М.Г. Keizer-Veen и коллеги (2010) выявили абсолютное и относительное уменьшение данных параметров левой почки по сравнению с группой контроля [18]. Г.А. Абдуллина и соавт. (2016) при комплексном исследовании функции почек у глубоко недоношенных детей до 3-летнего возраста (под

наблюдением находились 78 детей с ОНМТ и 42 ребенка с ЭНМТ) определили, что в структуре нефрологической патологии преобладали инфекции мочевой системы (у детей с ЭНМТ — в 38%, у детей с ОНМТ — в 14,1%) и метаболические тубулоинтерстициальные нефропатии (33,2 и 14% соответственно) [19].

Таким образом, в ряде исследований доказано, что чем меньше срок гестации и масса тела при рождении, тем более выражены морфофункциональные изменения в почках. Однако имеющиеся данные о долгосрочных последствиях преждевременных родов для функции почек малочисленны и неоднородны.

Особенности развития эндокринной системы у детей с массой тела при рождении менее 2500 г

Большое значение для развития органов и тканей организма имеют тиреоидные гормоны. Нарушения гормонального статуса щитовидной железы у недоношенных детей связаны прежде всего со структурной незрелостью эндокринных желез, гипоксическим поражением гипофиза, низким запасом йода и тиреоглобулина в сравнении со здоровыми доношенными новорожденными [20].

Функциональные особенности щитовидной железы, связанные с морфологической незрелостью у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении

При изучении тиреоидного статуса у недоношенных новорожденных на 2–3-м мес жизни О.В. Лебедева (2015) выявила достоверное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) у детей с ЭНМТ в сравнении с принятыми возрастными нормами, в том числе и у детей с ОНМТ и НМТ при рождении [21]. Подобные результаты по уровню ТТГ у недоношенных новорожденных были получены А. Posod и коллегами (2017) [22]. Однако есть данные, которые показывают, что при наличии у недоношенных детей респираторного дистресса синдрома новорожденных (РДСН), сепсиса и других тяжелых заболеваний в периоде новорожденности отмечается снижение уровня ТТГ в 1-й мес жизни [22]. В другом исследовании при ретроспективном изучении функции щитовидной железы у 308 недоношенных новорожденных в 2010 г. не были обнаружены различия между уровнем ТТГ в зависимости от срока гестации (все недоношенные были поделены на 3 группы: 31–34-я нед гестации, 28–30-я нед гестации, 23–27 нед гестации) [23]. При исследовании тиреоидного статуса у недоношенных детей F.C. Kilchertmann и коллеги (2018) также не выявили корреляции между сроком гестации и уровнем ТТГ [24]. Таким образом, однозначных данных по уровню ТТГ у недоношенных новорожденных нет.

Большинство исследователей пришли к единому мнению о снижении уровня гормонов щитовидной железы в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных и отмечали корреляцию данного показателя со сроком гестации и массой тела при рождении [22, 23, 25]. Так, например, В.С. Мараховская и соавт. (2017) в своем исследовании гипотизарно-тиреоидной системы у 36 глубоко недоношенных новорожденных детей определили снижение уровня тироксина и трийодтиронина по сравнению с контрольной группой как при рождении, так и в конце раннего неонатального периода [26].

Экоструктурные особенности щитовидной железы, связанные с морфологической незрелостью у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении

Также нет единого мнения о наличии ассоциации между объемом и структурой щитовидной железы и массой тела при рождении. В проспективном исследовании

(57 недоношенных новорожденных) S.S. Khan и коллеги (2018) выявили существенную корреляцию между объемом данного органа (по результатам УЗИ) и массой тела при рождении и гестационным возрастом. Замечено, что размеры щитовидной железы были меньше у детей, перенесших бактериальный сепсис, в отличие от детей без сепсиса в анамнезе [27]. При этом S.M. Ng и коллеги (2018) такой связи в данной когорте детей не выявили [28]. Следовательно, нарушение развития щитовидной железы связано не столько с низким весом при рождении, сколько с постнатальными факторами, действующими на недоношенных детей.

Функциональные и эхоструктурные особенности надпочечников, связанные с морфологической незрелостью у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении

Также недоношенные новорожденные имеют особенности функционирования надпочечников, например: у младенцев со сроком гестации менее 32 нед отмечается снижение уровня продукции кортизола [29]. При комплексном изучении функционирования надпочечников в когорте недоношенных новорожденных М.И. Пыков и соавт. (2011) определяли эхографические параметры (с периодичностью 1 раз в неделю до достижения младенцами фактического возраста 1 мес) и уровень кортизола в плазме крови (в 2 нед фактического возраста) среди 167 новорожденных (76 доношенных и 91 недоношенный). Было выявлено достоверное снижение уровня кортизола в группе детей со сроком гестации 25–32 нед. Также в данной когорте новорожденных чаще наблюдались нечеткие контуры железы, сглаженность кортикомедуллярной дифференцировки, неоднородность структуры по данным УЗИ [30]. Следует отметить, что снижение уровня кортизола в крови недоношенных детей связывают в первую очередь со структурной незрелостью органа в результате преждевременных родов, а не с заболеваниями неонатального периода или с патологическими факторами, действующими на организм ребенка после рождения [30, 31].

Функциональные особенности половой системы, связанные с морфологической незрелостью у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении

Говоря о функционировании и развитии эндокринной системы у недоношенных новорожденных, нельзя не отметить особенности полового развития данной когорты детей как в неонатальном периоде, так и в подростковом возрасте. К сожалению, данные о структурных особенностях половых органов и их функционировании очень скудны и неоднозначны. Так, часть исследователей получили результаты о раннем половом развитии недоношенных детей [32]. К. Wehkalampi и коллеги (2001) изучали время наступления пубертатного периода по скачку роста у детей с ОНМТ при рождении с поправкой на скорректированный возраст и определили наступление пубертатного возраста у недоношенных детей на 0,8 года раньше контрольной группы [33]. В другом исследовании авторы установили более позднее наступление половой зрелости именно у девочек, для мальчиков различий выявлено не было [34]. В большей степени неблагоприятные перинатальные факторы влияют на овариальный резерв, т.к. закладка всех ооцитов происходит внутриутробно, в отличие от мужских половых клеток. Артымук Н.В. и соавт. (2017) определяли овариальный резерв у недоношенных девочек при рождении и в пубертатном периоде [35]. В исследование были включены данные 100 недоношенных и доношенных новорожденных девочек и 200 девушек в возрасте 15–16 лет, рожденных в срок или преждевременно [35].

По данным УЗИ яичников выявлен меньший средний объем и обнаружено меньшее количество антральных фолликулов у девочек, рожденных недоношенными, как в период новорожденности, так и в подростковом возрасте [35]. Также в данной когорте детей отмечен более низкий уровень женских половых гормонов вне зависимости от возраста по сравнению с группой контроля [35]. Можно предположить, что преждевременные роды в большей степени ассоциированы с нарушением полового развития у девочек, чем у мальчиков, однако данный вопрос требует детального изучения.

В целом ряде исследований определена связь «догоняющего роста» маловесных детей с риском развития метаболического синдрома в младшем и старшем школьном возрасте [36–39]. Причем отмечено, что такие нарушения, как инсулинорезистентность, склонность к высокому систолическому артериальному давлению (АД), более высокий процент жира в организме, нарушение гликемического профиля, определяются в возрасте 25–28 лет у лиц с ОНМТ и ЭНМТ при рождении [36]. Риск развития метаболических нарушений снижается при естественном вскармливании [40].

Особенности минерального обмена, связанные с морфологической незрелостью у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении

У недоношенных новорожденных отмечаются нарушения не только в гормональном статусе, но и в минеральном обмене [41]. В первую очередь это связано с тем, что поступление минералов от матери к плоду осуществляется преимущественно активным транспортом через плаценту против градиента концентрации и накоплением микроэлементов в организме плода преимущественно в 3-м триместре беременности [41–43]. При наступлении преждевременных родов у новорожденного ребенка изначально отмечается дефицит основных микроэлементов: кальция, железа, магния, фосфора ввиду недостаточного их внутриутробного накопления [41, 44]. В дальнейшем у недоношенных детей отмечается недостаточное энтеральное поступление минеральных веществ и неполноценное их усвоение [45]. Все эти факторы ведут к нарушению в первую очередь кальциево-фосфорного обмена в организме ребенка, характеризующемуся таким состоянием, как остеопения недоношенных. Изменение уровня кальция и фосфора крови, в свою очередь, приводит к компенсаторному повышению уровня паратгормона, таким образом, отмечается вторичный гиперпаратиреоз [46]. Данное состояние только ухудшает течение остеопении. Отмечена положительная корреляция между уровнем паратгормона и тяжестью метаболических нарушений и рентгенологических изменений кости вне зависимости от гестационного срока и массы тела при рождении [47, 48].

Таким образом, ранний срок гестации и низкая масса тела при рождении коррелируют с изначальным дефицитом микроэлементов в организме ребенка и дают начало патогенетической цепочке, приводящей к нарушению минерального обмена и гормональным изменениям.

Особенности развития сердечно-сосудистой системы у детей с массой тела при рождении менее 2500 г

Эхоструктурные особенности сердечной мышцы, связанные с морфологической незрелостью у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении

При изучении морфофункциональных особенностей сердца у детей, рожденных раньше срока, ряд авторов

отмечают изменение функционирования данного органа при нормальной геометрии и размерах сердечной мышцы. М.М. Сиссоне и коллеги (2016) проанализировали данные о структурных особенностях сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей с ОНМТ при рождении в возрасте от 3 до 5 лет, полученные с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) и сравнили их с результатами аналогичных исследований в группе контроля [17]. Авторы выявили увеличение диастолического объема левого желудочка при сопоставимых размерах других камер сердца и магистральных сосудов. В исследовании R.R. Kowalski и коллег (2016) были включены лица 18-летнего возраста со сроком гестации менее 28 нед при рождении; получены статистически достоверные данные о меньших размерах именно левого желудочка [49]. Несмотря на противоречивые сведения о геометрии сердечной мышцы, авторы пришли к единому выводу о нарушении диастолической и сохранности систолической функции левого желудочка [16, 49].

Функциональные особенности сердечно-сосудистой системы, связанные с морфологической незрелостью у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении

В проспективном исследовании L. Schmitz и коллеги (2004) прицельно изучали параметры диастолической функции сердца у недоношенных детей со сроком гестации 26–33 нед с ОНМТ при рождении и сравнивали с данными доношенных новорожденных в течение 6 мес после рождения [50]. Было установлено, что диастолическая функция сердца постепенно восстанавливается: отмечена высокая доля наполнения предсердий к 2 мес, пиковая скорость наполнения предсердий у недоношенных детей достигала уровня, характерного для доношенных новорожденных, к 3 мес фактического возраста, к 6 мес жизни удваивался ударный объем, проходящий через митральный клапан [50]. Приведенные результаты наводят на вопрос относительно причин изменения функционирования сердечной мышцы у детей с ОНМТ при отсутствии экоструктурных различий.

Одним из этиологических факторов нарушения функционирования сердца может служить задержка созревания проводящей системы, а именно «вегетативного контроля» сердечной деятельности, о котором способно свидетельствовать снижение вариабельности сердечного ритма у недоношенных детей [51, 52]. А. Kojima и коллеги (2018) изучали связь между реполяризацией миокарда, а именно вариабельностью интервала QT по данным электрокардиографии (ЭКГ), и гестационным возрастом. В исследование были включены 181 здоровый доношенный младенец и 28 детей со сроком гестации менее 37 нед. Авторы сообщают об отрицательной корреляции между длительностью интервала QT в V1 и сроком гестации в 1 мес фактического возраста, что может свидетельствовать о незрелости вегетативной нервной системы сердца у недоношенных детей [52].

Одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф является артериальная гипертензия; высокий уровень распространенности и частота смертельных исходов от осложнений данной патологии говорят о необходимости раннего выявления групп риска, проведения профилактических мероприятий [53]. Подавляющее большинство исследователей сообщают о повышенных цифрах как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) у недоношенных детей во взрослом возрасте [54, 55]. Причем многие авторы отмечают обратную корреляцию между массой тела при рождении и цифрами АД [49, 56]. В Швеции S. Johansson и кол-

леги (2005) провели крупное популяционное когортное исследование, включившее 329 495 мужчин в возрасте 20 лет. Всю когорту поделили на несколько групп: родившиеся доношенными, недоношенные со сроком гестации 33–36 нед, недоношенные со сроком гестации 29–32 нед, недоношенные со сроком гестации 24–28 нед. Линейно-регрессионный анализ показал, что систолическое АД у взрослых возрастало с уменьшением гестационного срока при рождении [56]. В другом исследовании R.H. Willemssen и коллеги (2008) проводили измерение АД у 479 детей со средним возрастом ($6,8 \pm 2,4$ года). Авторы также обнаружили более высокое АД у недоношенных детей в сравнении с группой доношенных, отмечалось повышение как систолического, так и диастолического АД [57]. Интересно, что грудное вскармливание снижало риск развития повышенного АД в подростковом возрасте [58]. Но, несмотря на достаточное количество данных, отражающих связь между сроком гестации и склонностью к артериальной гипертензии, нет общего понимания, в каком возрасте реализуется этот риск.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недоношенные дети, особенно с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, входят в группы риска по развитию эндокринной патологии, болезней почек, сердца, нарушений полового развития [15, 19, 28, 59].

В настоящее время нет данных о структурных особенностях и функциональном развитии органов у недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении и срока гестации, которые можно было бы использовать в качестве предикторов заболеваний для формирования групп пациентов, нуждающихся в более обширном плане диспансерного наблюдения. Также недоношенные дети подвергаются действиям неблагоприятных перинатальных факторов (гипоксия, гипероксия, сепсис, гипоперфузия, токсическое действие лекарственных веществ), что, безусловно, оказывает влияние на функционирование органов и систем, которые в дальнейшем могут оказаться решающими в развитии заболеваний. Но данные о влиянии отдельных перинатальных факторов и их совокупности на конкретные изменения в состоянии здоровья ребенка в зависимости от массы тела при рождении, на развитие тех или иных функциональных отклонений практически не представлены в отечественной литературе, а данные зарубежных авторов не в полной мере возможно экстраполировать на когорту недоношенных детей в Российской Федерации в силу ряда причин (экономических, социальных и др.).

ВКЛАД АВТОРОВ

П.Е. Ходкевич, К.В. Куликова, В.В. Горев — сбор и обработка материала.

П.Е. Ходкевич, К.В. Куликова — написание текста.

И.А. Деев — редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

P.E. Khodkevich, K.V. Kulikova, V.V. Gorev — literature data collection and handling.

P.E. Khodkevich, K.V. Kulikova — writing the article.

I.A. Deev — editing the article.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

П.Е. Ходкевич

<http://orcid.org/0000-0001-7639-1747>

К.В. Куликова

<http://orcid.org/0000-0001-8926-5918>

В.В. Горев

<http://orcid.org/0000-0001-8272-3648>

И.А. Деев

<http://orcid.org/0000-0002-4449-4810>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Nuyt AM, Lavoie JC, Mohamed I, et al. Adult Consequences of Extremely Preterm Birth: Cardiovascular and Metabolic Diseases Risk Factors, Mechanisms, and Prevention Avenues. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):315–332. doi: 10.1016/j.clp.2017.01.010.
2. Баранов А.А. Актуальные проблемы охраны здоровья детей // *Здравоохранение России: федеральный справочник*. — 2013. — Т. 14. — С. 169–172. [Baranov AA. *Zdravookhranenie Rossii: federal'nyi spravochnik*. 2013;14:169–172. (In Russ).]
3. *Профилактическая педиатрия: руководство для врачей* / под ред. А.А. Баранова. М.: Союз педиатров России; 2012. [Profilakticheskaya pediatriya: rukovodstvo dlya vrachei. Baranov AA, ed. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2012. (In Russ).]
4. *Преждевременные роды: информационный бюллетень ВОЗ*. 19 февраля 2018. [Preterm birth: WHO Fact sheet. 19 February 2018. (In Russ).]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Дата обращения 12.06.2020.
5. Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов // *Проблемы репродукции*. — 2014. — № 4. — С. 11–14. [Skripnichenko YuP, Baranov II, Tokova ZZ. Statistics of the preterm births. *Russian Journal of Human Reproduction = Problemy reprodukcii*. 2014;4:11–14. (In Russ).]
6. *Handbook of Life Course Health Development*. Halfon N, Forrest CB, Lerner RM, Faustman EM, eds. Cham (CH): Springer; 2018.
7. Salt A., Ahluwalia J., East M. Outcome at two years of very low birth weight infants in the East Anglian region: 1993–1997. *Arch Dis Child*. 2002;86(Suppl 1): A30–A32. doi: 10.1136/adsc.86.suppl_1.A30.
8. Деев И.А., Куликова К.В., Кобякова О.С. и др. Клиническая характеристика новорожденных с различной массой тела при рождении (результаты многоцентрового когортного исследования) // *Педиатрия*. — 2016. — Т. 7. — № 4. — С. 67–76. [Deev IA, Kulikova KV, Kobayakova OS, et al. Clinical characteristics of newborn with different birth weight (results of a multicenter cohort study). *Pediatrician*. 2016;7(4):67–76. (In Russ).] doi: 10.17816/PED7467-76.
9. Курец Н.И. Низкая масса тела при рождении и отдаленные последствия // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. — 2012. — Т. 2. — № 2. — С. 87–112. [Kurets NI. Low birth weight and long-term effects. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2012;2(20):87–112. (In Russ).]
10. Chehade H, Simeoni U, Guignard JP, Boubred F. Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(4):219–226. doi: 10.2174/1573396314666180813121652.
11. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // *Терапевтический архив*. — 2007. — № 6. — С. 5–10. [Mukhin NA. Decreased glomerular filtration rate is a common population marker for poor prognosis. *Therapeutic Archive*. 2007;(6):5–10. (In Russ).]
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138. doi: 10.1038/kisup.2012.1.
13. Абдуллина Г.А., Сафина А.И., Даминова М.А. Клиническая физиология почек у недоношенных: роль динамического наблюдения // *Вестник современной клинической медицины*. — 2014. — Т. 7. — № 6. — С. 9–13. [Abdullina GA, Safina AI, Daminova MA. Clinical physiology of the kidneys in premature: the role of follow-up. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2014; 7(6):9–13. (In Russ).]
14. Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJ, et al. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *Am Soc Nephrol*. 2005;16(9):2762–2768. doi: 10.1681/ASN.2004090783.
15. Mackenzie HS, Brenner BM. Fewer nephrons at birth: a missing link in the etiology of essential hypertension. *Am Kidney Dis*. 1995;26(1):91–98. doi: 10.1016/0272-6386(95)90161-2.
16. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, et al. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol*. 2004;7(1):17–25. doi: 10.1007/s10024-003-3029-2.
17. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, et al. The role of very low birth weight and prematurity on cardiovascular disease risk and on kidney development in children: a pilot study. *Minerva Pediatr*. 2016;72(3):149–158. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04520-5.
18. Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, et al. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(3):499–507. doi: 10.1007/s00467-009-1371-y.
19. Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А. Формирование хронической болезни почек у детей раннего возраста, родившихся глубоко недоношенными // *Педиатрия*. — 2016. — Т. 95. — № 5. — С. 8–14. [Safina A.I., Abdullina G.A., Daminova M.A. Chronic kidney disease formation in infants born deeply preterm. *Pediatrics*. 2016;95(5):8–14. (In Russ).]
20. Зернова Л.Ю., Коваленко Т.В. Особенности гормональной адаптации новорожденных с экстремально низкой массой тела // *Охрана здоровья матери и ребенка*. — 2016. — Т. 54. — С. 113–115. [Zernova LYu, Kovalenko TV. Osobennosti gormonal'noi adaptatsii novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoi massoi tela. *Okhrana zdorov'ya materi i rebenka*. 2016;54:113–115. (in Russian)]
21. Лебедева О.В. Оптимизация диагностики, прогнозирования и профилактики перинатальных осложнений у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2015. — 46 с. [Lebedeva OV. Optimizatsiya diagnostiki, prognozirovaniya i profilaktiki perinatal'nykh oslozhnenii u detei s ochen' nizkoi i ekstremal'no nizkoi massoi tela pri rozhdenii. [abstract of dissertation]. Moscow; 2015. 46 p. (In Russ).]
22. Posod A., Komazec IO, Peglow UP, et al. Former Very Preterm Infants Show Alterations in Thyroid Function at a Preschool Age. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3805370. doi: 10.1155/2017/3805370.
23. Kormaz G, Ozcetin M, Cag Y, et al. Thyroid function in healthy and unhealthy preterm newborns. *Afr Health Sci*. 2018; 18(2):378–383. doi: 10.4314/ahs.v18i2.23.
24. Kilchemmann FC, Roman NA, Navarrete RM, Fuentes BD. Thyroid hormone Levels in very preterm neonates and extremely preterm. *Rev Chil Pediatr*. 2018; 89(2):202–207. doi: 10.4067/S0370-41062018000200202.
25. Aktas ON, Gursoy T, Soysal E, et al. Thyroid hormone levels in late preterm, early term and term infants: a study with healthy neonates revealing reference values and factors affecting thyroid hormones. *Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(11):1191–1196. doi: 10.1515/jpem-2017-0215.
26. Маракховская В.С., Козачук С.А., Зеленская А.А., Шацких Н.С. Обеспеченность гормонами гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы глубоко недоношенных новорожденных детей // *Украинский морфологический альманах имени профессора В.Г. Ковешникова*. — 2017. — Т. 15. — № 2. — С. 85–87. [Marakhovskaya V.S., Kozachuk S.A., Zelenskaya A.A., Shatskikh N.S. Provision with hormones of the pituitary-thyroid system of deeply premature newborn. *V.G. Koveshnikov Morphological Almanac*. 2017;15(2):85–87. (In Russ).]
27. Khan SS, Hong-McAtee I, Kriss VM, et al. Thyroid gland volumes in premature infants using serial ultrasounds. *J Perinatol*. 2018;38(10):1353–1358. doi: 10.1038/s41372-018-0149-0.
28. Ng SM, Turner MA, Avula S. Ultrasound Measurements of Thyroid Gland Volume at 36 Weeks' Corrected Gestational Age in Extremely

- Preterm Infants Born before 28 Weeks' Gestation. *Eur Thyroid J*. 2018;7(1):21–26. doi: 10.1159/000481857.
29. Болмасова А.В., Меликян М.А., Маркова О.Ю., Дегтярева А.В. Транзиторные эндокринопатии у детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела // *Материалы VIII регионального научного форума «Мать и дитя»*. — Сочи; 2015. — С. 141. [Bolmasova AV, Melikyan MA, Markova OYu, Degtyareva AV. Tranzitornye endokrinopatii u detei, rozhdennykh s nizkoi i ekstremal'no nizkoi massoi tela. In: *Materialy VIII regional'nogo nauchnogo foruma "Mat' i ditya"*. Sochi; 2015. p. 141. (In Russ).]
30. Пыков М.И., Ефимов М.С., Макушева В.Г. Ультразвуковая характеристика надпочечников у новорожденных детей // *Эффективная фармакотерапия*. — 2011. — № 30. — С. 8–15. [Pykov MI, Efimov MS, Makusheva VG. Ul'trazvukovaya kharakteristika nadpocheknikov u novorozhdennykh detei. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(30):8–15. (In Russ).]
31. Ng SM, Ogundiya A, Didi M, Turner MA. Adrenal function of extremely premature infants in the first 5 days after birth. *Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(4):363–367. doi: 10.1515/jpem-2018-0417.
32. James E, Wood CL, Nair H, Williams TC. Preterm birth and the timing of puberty: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):3. doi: 10.1186/s12887-017-0976-8.
33. Wehkalampi K., Hovi P, Dunkel L., et al. Advanced pubertal growth spurt in subjects born preterm: the Helsinki study of very low birth weight adults. *Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):525–533. doi: 10.1210/jc.2010-1523.
34. Hui LL, Leung GM, Lam TH, Schooling CM. Premature birth and age at onset of puberty. *Epidemiology*. 2012;23(3):415–422. doi: 10.1097/EDE.0b013e31824d5fd0.
35. Артымук Н.В., Елгина С.И., Никулина Е.Н. Овариальный резерв недоношенных девочек при рождении и в пубертатный период // *Фундаментальная и клиническая медицина*. — 2017. — Т. 2. — № 3. — С. 6–12. [Artyumuk NV, Elgina SI, Nikulina EN. Ovarian reserve in preterm girls at birth and in puberty. *Fundamental and clinical medicine*. 2017;2(3):6–12. (In Russ).] doi: 10.23946/2500-0764-2017-2-3-6-12.
36. Balasuriya CND, Stunes AK, Mosti MP, et al. Outcomes in Adults Born Preterm With Very Low Birthweight or Small for Gestational Age at Term: A Cohort Study. *Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(12):4437–4446. doi: 10.1210/jc.2018-00464.
37. Huang YT, Lin HY, Wang CH, et al. Association of preterm birth and small for gestational age with metabolic outcomes in children and adolescents: A population-based cohort study from Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(2):147–153. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.07.007.
38. Sipola-Leppänen M, Väärasmäki M, Tikanmäki M, et al. Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. *Am Epidemiol*. 2015;181(11):861–873. doi: 10.1093/aje/kwv443.
39. Aly H, Soliman RM, El-Dib M, et al. Birth Weight, Insulin Resistance, and Blood Pressure in Late Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2015;32(9):865–872. doi: 10.1055/s-0034-1543948.
40. Toftlund LH, Halken S, Agertoft L, Zachariassen G. Early nutrition and signs of metabolic syndrome at 6 y of age in children born very preterm. *Am Clin Nutr*. 2018;107(5):717–724. doi: 10.1093/ajcn/nqy015.
41. Каменская Е.Н. *Магнийевый статус в диаде «мать-ребенок» при абдоминальном родоразрешении*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2012. — 16 с. [Kamenskaya EN. *Magnievyy status v diade «mat'-rebenok» pri abdominal'nom rodorazreshenii*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2012. 16 p. (In Russ).]
42. Dowa Y, Kawai M, Kanazawa H, et al. Screening for secondary hyperparathyroidism in preterm infants. *Pediatr Int*. 2016;58(10):988–992. doi: 10.1111/ped.12961.
43. Taylor SN, Wahlquist A, Wagner CL, et al. Functional indicators of vitamin D adequacy for very low birth weight infants. *Perinatol*. 2018;38(5):550–556. doi: 10.1038/s41372-018-0098-7.
44. Shaw JCL. Evidence of defective skeletal mineralization in low birthweight infants: the absorption of calcium and fat. *Pediatrics*. 1976;57(1):16–25.
45. Нароган М.В., Рюмина И.И., Степанов А.В. Остеопения (метаболическая болезнь костей) у недоношенных: возможности диагностики, лечения и профилактики // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. — 2014. — № 3. — С. 77–83. [Narogan MV, Ryumina II, Stepanov AV. Osteopenia (metabolic bone disease) in preterm infants: possibilities of diagnostics, treatment and prevention. *Neonatology: news, opinions, training*. 2014;(3):77–83. (In Russ).]
46. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(5):560–566. doi: 10.1136/archdischild-2018-316330.
47. Moreira A, February M, Geary CJ. Parathyroid hormone levels in neonates with suspected osteopenia. *Paediatr Child Health*. 2013;49(1):12–16. doi: 10.1111/jpc.12052.
48. Hitrova S, Slancheva B, Popivanova A, et al. Osteopenia of prematurity — prophylaxis, diagnostics and treatment. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2012;51(7):24–30.
49. Kowalski RR, Beare R, Doyle LW, et al. Victorian Infant Collaborative Study Group. Elevated Blood Pressure with Reduced Left Ventricular and Aortic Dimensions in Adolescents Born Extremely Preterm. *Pediatr*. 2016;172:75–80. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.020.
50. Schmitz L, Stiller B, Pees C, et al. Doppler-derived parameters of diastolic left ventricular function in preterm infants with a birth weight <1500 g: reference values and differences to term infant. *Early Hum Dev*. 2004;76(2):101–114. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2003.11.003.
51. Mazursky JE, Birkett CL, Bedell KA, et al. Development of baroreflex influences on heart rate variability in preterm infants. *Early Hum Dev*. 1998;53(1):37–52. doi: 10.1016/s0378-3782(98)00038-3.
52. Kojima A, Hata T, Sadanaga T, et al. Maturation of the QT Variability Index is Impaired in Preterm Infants. *Pediatr Cardiol*. 2018;39(5):902–905. doi: 10.1007/s00246-018-1839-2.
53. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224–2260. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
54. Hovi P, Vohr B, Ment LR, et al. Blood Pressure in Young Adults Born at Very Low Birth Weight: Adults Born Preterm International Collaboration. *Hypertension*. 2016;68(4):880–887. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08167.
55. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2053–2063. doi: 10.1056/NEJMoa067187.
56. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, et al. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*. 2005;112(22):3430–3436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.540906.
57. Willemsen RH, de Kort SWK, van der Kaay DCM, Hokken-Koelega ACS. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):452–458. doi: 10.1210/jc.2007-1913.
58. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet*. 2001;357(9254):413–419. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04004-6.
59. Stritzke A, Thomas S, Amin H, et al. Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr*. 2017;4(1):2. doi: 10.1186/s40348-016-0068-0.

Статья поступила 15.06.2020, принята к печати 31.07.2020

The article was submitted 15/06/2020, accepted for publication 31/07/2020