

УДК 616-056.25-053.31-06

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Деев И.А., Кобякова О.С., Куликова К.В., Куликов Е.С., Желев В.А., Деева Е.В., Коломеец И.Л., Беляева И.А., Давыдова И.В., Мамедьяров А.М. Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 140–149.

## Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни

Намазова-Баранова Л.С.<sup>1</sup>, Деев И.А.<sup>2</sup>, Кобякова О.С.<sup>2</sup>, Куликова К.В.<sup>2</sup>, Куликов Е.С.<sup>2</sup>, Желев В.А.<sup>2</sup>, Деева Е.В.<sup>2</sup>, Коломеец И.Л.<sup>2</sup>, Беляева И.А.<sup>1,3</sup>, Давыдова И.В.<sup>1,4</sup>, Мамедьяров А.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей (НЦЗД)  
Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 2/1

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова)  
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)  
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2

### РЕЗЮМЕ

Работа посвящена анализу особенностей соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни согласно данным зарубежных когортных исследований новорожденных с различным сроком гестации и массой тела, представленных в электронных базах PubMed, Medscape. Результаты проведенного исследования продемонстрировали факт того, что подавляющее большинство детей в исследуемой популяции имеют в старшем возрасте, помимо нарушения физического и психомоторного развития, и сопряженные с недоношенностью заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой и кровеносной систем и т.д. Поэтому в настоящее время существует необходимость использования новейших технологий выхаживания новорожденных со сроком гестации менее 37 нед, что способствует не только увеличению выживаемости маловесной когорты пациентов, но и обеспечению полноценной превентивной помощи в группе женщин с высокой степенью перинатального риска и угрозой преждевременных родов. Это позволит предотвратить в будущем развитие и прогрессирование инвалидизирующих заболеваний в популяции недоношенных детей.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, низкая масса тела, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела, детский церебральный паралич, бронхолегочная дисплазия, бронхиальная астма, артериальная гипертензия.

✉ Куликова Кристина Викторовна, e-mail: kristina.v.kulikova@gmail.com

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Согласно данным зарубежных авторов, распространенность преждевременных родов в различных странах характеризуется переменными показателями. Однако в последнее время отмечается тенденция к увеличению числа недоношенных новорожденных с различной массой тела и сроком гестации при рождении. Так, в США частота рождения детей ранее 37 нед срока гестации составляет 10–13%, в Европейских странах 5–7%. В Республике Чили за 17-летний промежуток времени (1991–2008) отмечается рост преждевременных родов с 5 до 6,6% [1, 2]. При этом в структуре пациентов, рожденных преждевременно, ежегодно регистрируется увеличение числа детей с низкой массой тела (НМТ), очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, что обусловлено оказанием высокотехнологичной и специализированной помощи таким пациентам и внедрением современных перинатальных технологий [2, 3]. Учитывая тот факт, что популяция недоношенных детей является основной группой риска по перинатальной и младенческой смертности, а также по формированию в будущем инвалидизирующих состояний, нарушающих качество жизни, увеличение частоты преждевременных родов диктует медицинскому сообществу новые задачи, среди которых основными являются разработка и внедрение принципов диспансеризации и реабилитации изучаемой когорты пациентов в последующие периоды развития.

На сегодняшний день согласно данным зарубежной литературы накоплено достаточное количество проспективных когортных исследований новорожденных с различным сроком гестации и массой тела при рождении, демонстрирующих факт нарушения физического и нервно-психического развития, двигательной функции, сниженный уровень интеллекта и когнитивных навыков, нарушения слуха и зрения в различные возрастные периоды жизни в изучаемой популяции. Однако для разработки ранних прогностических критериев развития тяжелых форм заболеваний необходимо, в том числе, и анализ сопряженных с недоношенностью патологических состояний различных органов и систем.

В этой связи был проведен обзор наиболее современных зарубежных проспективных когортных исследований новорожденных детей со сроком гестации менее 37 нед и массой тела при рождении менее 2 500 г, представленных в электронных базах PubMed, Medscape.

## ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Одним из наиболее тяжелых заболеваний, ассоциированным с нарушением моторной функции центральной нервной системы (ЦНС) и занимающим лидирующую роль в структуре детской неврологической инвалидности в мире, является детский церебральный паралич (ДЦП). Согласно данным зарубежных авторов, распространенность ДЦП характеризуется переменными показателями с максимальным значением 15–30% в группе детей, рожденных ранее 28 нед, 6,2% – среди тех, кто родился на сроке гестации 28–31 нед, 0,7% – на сроке 32–36 нед и 0,1% – среди доношенных детей [4]. Подобные результаты были продемонстрированы и Schieve L.A. et al. в 2016 г., согласно которым новорожденные с массой тела при рождении менее 1 500 г ассоциированы с 43-кратным увеличением вероятности развития ДЦП (ОШ = 43,5;  $p < 0,05$ ), дети с массой тела 1500–2500 г с 10-кратным риском (ОШ = 10,1;  $p < 0,05$ ) [5]. Также авторы отмечают, что повышение риска развития ДЦП регистрируется при многоплодной беременности: частота ДЦП в случае наличия одного плода составляет 0,2%, при двойне – 1,5%, при тройне – 8,0%, при четырехплодной беременности – 43% [4, 5]. В Российской Федерации заболеваемость ДЦП составляет в среднем 4–5 случаев на 1 000 новорожденных, что превышает статистические показатели многих других стран [6].

## ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Одним из важнейших критериев эффективного выхаживания и дальнейшей реабилитации детей, имевших ОНМТ и ЭНМТ при рождении, является характеристика дыхательной системы и сопряженные с ней осложнения недоношенности. Многими авторами установлено, что дети с массой тела при рождении менее 1500 г имеют высокий риск возникновения жизнеугрожающих апноэ, респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН) в неонатальном периоде, формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД), бронхиальной астмы (БА) и других респираторных заболеваний, многие из которых, несомненно, нарушают качество жизни пациентов в будущем и сопряжены с трудностями терапии и реабилитации [9, 10, 11].

В настоящее время существуют исследования зарубежных авторов, подтверждающих прямую ассоциацию между развитием БЛД в популяции глубоко недоношенных новорожденных

и нарушением физического и психомоторного развития. Так, Majnemer A. et al. в 2000 г. опубликовали результаты наблюдения в возрасте 10 лет недоношенных детей, имевших хроническое заболевание легких [9]. Установлено, что 71% детей в изучаемой выборке имели задержку психомоторного развития, включая детский церебральный паралич, микроцефалию, поведенческие нарушения и дефицит мелкой моторики.

Ввиду тяжести отдаленных последствий БЛД в настоящее время большое количество исследований направлено на выявление основных факторов риска развития данного заболевания у глубоко недоношенных пациентов. Так, Mu S.C. et al. в собственном исследовании, опубликованном в 2007 г. ( $n = 95$ ), доказали, что хориоамнионит у матери увеличивает риск развития БЛД ( $p = 0,044$ ), среднее количество дней проведения искусственной вентиляции легких ( $p = 0,001$ ), необходимость интубации ( $p = 0,049$ ) и [12]. Подобные данные были продемонстрированы и в исследовании, опубликованном в журнале *Pediatrics International* в 2011 г. [13]. Авторы установили ассоциацию между формированием БЛД у детей с ОНМТ и сроком гестации менее 30 нед (ОШ = 9,5; ДИ 95% 2,6–34,7), хориоамнионитом у матери (ОШ = 41,9; ДИ 95% 6,1–291,5), наличием вентилятор-ассоциированной пневмонии (ОШ = 11,6; ДИ 95% 2,8–47,3) и проведением более трех гемотрансфузий в неонатальном периоде (ОШ = 10,2; ДИ 95% 2,2–47,6). Chen Y. et al. в 2011 г. продемонстрировали ассоциацию инфицирования *Ureaplasma urealyticum* в трахеальном секрете и развития БЛД у детей ( $n = 73$ ) весом менее 1500 г при рождении ( $p < 0,01$ ) [14].

Большого внимания в плане выхаживания и реабилитации маловесных детей заслуживает профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ-инфекции), которая является жизнеугрожающим состоянием для данной когорты пациентов, страдающих хроническими заболеваниями легких [15]. Hasegawa K. et al. в 2015 г. доказали эффект применения паливизумаба для предупреждения РСВ-инфекции у детей, рожденных с массой тела менее 1500 г и имевших БЛД [16]. Частота госпитализации недоношенных детей, имевших БЛД и не получивших вакцинацию паливизумабом, по данным литературы составляет 8,8–36,7% [17].

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

*Critical Care Medicine* было опубликовано исследование, в котором авторы изучали распространенность респираторных проблем в популяции недоношенных детей в дошкольном возрасте ( $n = 988$ ) [18]. Наиболее часто в исследуемой популяции в сравнении с доношенными сверстниками регистрировались кашель и хрипы при дыхании холодным воздухом (63%;  $p < 0,001$ ), кашель и хрипы при дыхании воздухом комнатной температуры (23%;  $p = 0,001$ ), ночной кашель (33%;  $p = 0,005$ ), одышка (8%;  $p = 0,011$ ), применение ингаляционных стероидов (9%;  $p = 0,042$ ) и антибактериальных препаратов (12%;  $p = 0,002$ ). Авторами также были установлены факторы риска развития данных респираторных проблем, к которым относились наличие экземы у ребенка, повторные госпитализации в раннем возрасте, пассивное курение, присутствие в анамнезе бронхиальной астмы и высокий доход в семье [18].

В настоящее время опубликованы данные, согласно которым недоношенный срок гестации и интенсивная терапия в неонатальном периоде являются факторами риска развития патологии гортани в старшем возрасте с последующим формированием дисфонии [19, 20, 21]. Так, Reynolds V. et al. по данным собственного исследования в 2015 г. показали, что в группе детей, рожденных ранее 29 нед срока гестации, в школьном возрасте присутствовали проблемы смыкания голосовой щели, атрофия и отек голосовых связок [19]. Другое исследование, опубликованное в журнале *Neonatology* в 2014 г., продемонстрировало ассоциацию между развитием дисфонии в старшем возрасте и женским полом, массой тела при рождении менее 1 000 г, сроком гестации менее 27 нед, хирургическим закрытием гемодинамически значимого открытого артериального протока и проведением интубации трахеи в неонатальном периоде [20]. Подобные данные были получены и Walz P.C. et al. в 2014 г., согласно которым продолжительность интубации трахеи более 4 нед в первые месяцы жизни в шесть раз повышает риск развития дисфонии (ОШ = 6,4; ДИ 95% 1,9–21,6) [21].

Высокая вероятность формирования бронхиальной астмы в популяции глубоко недоношенных детей была доказана большим количеством исследований [22, 23, 24]. Так, в 2013 г. журнал *BMJ Open* опубликовал когортное исследование, проведенное в Швеции, согласно которому в изучаемой популяции срок гестации при рождении менее 28 нед был ассоциирован с риском развития бронхиальной астмы в возрасте 5–10 лет ( $n = 42334$ ; ОШ = 2,2; ДИ 95% 1,6–3,1) [22]. Другой мета-анализ, представленный Sonnenschein-van

der Voort A.M. et al. в 2014 г., продемонстрировал схожие результаты ( $n = 147\ 000$ ) [23]. Авторами была установлена достоверная ассоциация между недоношенным сроком гестации и высокой вероятностью появления хрипов в дошкольном возрасте (ОШ = 1,3; ДИ 95% 1,3–1,4) и формированием бронхиальной астмы в старшем возрасте (ОШ = 1,4; ДИ 95% 1,2–1,7) независимо от массы тела при рождении. Высокий риск развития бронхиальной астмы в изучаемой когорте был также связан с большой прибавкой массы тела в раннем возрасте (ОШ = 4,5; ДИ 95% 2,6–7,8). Подобные данные были продемонстрированы и Belfort M.V. et al. в 2015 г., согласно которым в исследуемой популяции недоношенных детей со сроком гестации менее 37 нед распространенность бронхиальной астмы в 8-летнем возрасте составляла 17%. И большая прибавка массы тела на 1-м году жизни являлась статистически достоверным фактором риска развития (ОШ = 1,3; ДИ 95% 1,1–1,5) [24]. При этом авторами не было установлено прогностического эффекта в отношении формирования бронхиальной астмы в изучаемый возрастной период и ускоренного роста в первый год жизни (ОШ = 1,1; ДИ 95% 0,9–1,3).

Учитывая высокий риск развития обструктивных респираторных заболеваний у детей, рожденных преждевременно, большое количество исследований направлено на оценку функции внешнего дыхания в изучаемой когорте [25, 26]. Так, по результатам исследования Welsh L. et al., опубликованного в 2010 г., дети со сроком гестации менее 25 нед к 11 годам жизни демонстрируют достоверно более низкие уровни объема форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ), транспорта газов и существенно более высокие уровни остаточного объема легких и отношения остаточного объема легких к общему объему легких в сравнении с контрольной группой ( $n = 76$ ). При этом частота БД в изучаемой группе составляла 71% [25]. Hirata K. et al. в 2014 г. по результатам исследования установили, что низкое соотношение  $ОФВ_1$  и функциональной жизненной емкости легких (фЖЕЛ) в школьном возрасте у детей, рожденных с ЭНМТ, ассоциировано с кистозными изменениями в легких в неонатальном периоде ( $n = 656$ ,  $p < 0,05$ ) [26].

### ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Доказанный факт увеличения в популяции недоношенных детей частоты ожирения и метаболического синдрома впоследствии приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [27].

Так, в 2014 г. в журнале *European Journal of Epidemiology* было опубликовано исследование риска сосудистых и ишемических заболеваний в когорте взрослых людей, родившихся преждевременно [27]. Анализ показал, что срок гестации менее 32 нед при рождении ассоциирован с 2-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой патологии (ОШ = 1,9; ДИ 95% 1,1–3,5) в сравнении с доношенными сверстниками. При этом срок гестации 32–36 нед не являлся фактором риска данной группы заболеваний. Авторы отмечают, что лидирующую роль занимает артериальная гипертензия, что было доказано, в том числе, и в других исследованиях. Так, в 2015 г. в журнале *Pediatrics International* была опубликована работа по анализу взаимосвязи недоношенного срока беременности и уровня артериального давления в возрасте 9–12 лет ( $n = 182$ ) [28]. Авторы установили обратную статистически достоверную ассоциацию между гестационным возрастом при рождении и уровнем систолического артериального давления в изучаемой когорте в школьном возрасте. Подобные данные были зафиксированы в Швеции Johansson et al., которые также показали обратную корреляцию между уровнем систолического и диастолического давления и сроком гестации [29]. Другое исследование, проведенное Sipola-Leppänen M. et al., продемонстрировало в группе взрослых людей, родившихся ранее 34 нед, статистическое увеличение артериального давления на 5,5 мм рт. ст. во время бодрствования ( $p < 0,05$ ) и увеличение систолического артериального давления во время сна на 6,4 мм рт. ст. в сравнении с доношенными сверстниками ( $n = 114$ ) [30].

В работе, опубликованной в журнале *Journal of Pediatrics* в 2015 г., авторы установили в группе подростков, которые были рождены преждевременно, статистически достоверное увеличение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (ОШ = 27,4; ДИ 95% 6,0–48,2), которая в свою очередь коррелировала с повышением систолического артериального давления в изучаемой когорте ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,0013$ ) [31].

### ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Распространенной проблемой в выхаживании популяции глубоко недоношенных детей остается на сегодняшний день сепсис [32]. Boghossian N.S. et al. в 2013 г. опубликовали данные о наиболее распространенных микроорганизмах, вызывающих поздний сепсис у маловесных пациентов в отделениях интенсивной терапии ( $n = 20\ 472$ ) [32].

Среди них лидирующую позицию занимал коагулазо-негативный стафилококк, вызывающий 53% случаев позднего сепсиса у детей из одноплодных беременностей ( $n = 15\ 178$ ) и 49% из многоплодных ( $n = 5294$ ) [32]. Аналогичные результаты были продемонстрированы и в исследовании Dong Y. et al., опубликованном в 2014 г. [33].

Кровотворная функция у детей, рожденных ранее 37 нед, характеризуется некоторыми особенностями, которые в свою очередь имеют отдаленные неблагоприятные исходы, что было продемонстрировано некоторым количеством авторов [34, 35]. Так, Hsiao R. et al. в 2005 г. установили, что лейкомоидные реакции среди детей с ЭНМТ ( $n = 152$ ) наиболее часто регистрировались в течение первых 2 нед жизни, и продолжительность их составляла ( $3 \pm 1$ ) сут [34]. При этом авторами была отмечена ассоциация между лейкомоидными реакциями и более длительным сроком респираторной поддержки ( $(36 \pm 4)$  против  $(21 \pm 2)$  сут), большей длительностью кислородной зависимости ( $(58 \pm 6)$  против  $(40 \pm 3)$  сут) и более высокой частотой распространения БЛД (54 против 25%) в сравнении с детьми без описанных изменений периферической крови. Кроме того, зарегистрирована наиболее длительная госпитализация в изучаемой популяции недоношенных детей [34]. Другое исследование, опубликованное в 2014 г. в журнале *Journal of Tropical Pediatrics*, продемонстрировало распространенность и основные факторы риска развития железодефицитной анемии в популяции детей со сроком гестации менее 34 нед в скоррегированном возрасте 12 мес [35]. Анемия в изучаемой когорте была зарегистрирована в 26,5% случаев ( $p < 0,05$ ), из них доля железодефицитной составила 48% ( $p < 0,05$ ). Авторами были определены факторы риска развития дефицита железа в популяции недоношенных пациентов: употребление коровьего молока ребенком в течение первых 6 мес ( $n = 310$ ; ОШ=1,7; ДИ 95% 1,2–2,5), низкий возраст матери (ОШ = 0,9; ДИ 95% 0,9–1,0), большое число беременностей (ОШ = 1,3; ДИ 95% 1,1–1,4) и задержка внутриутробного развития (ОШ = 1,6; ДИ 95% 1,1–2,3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал наличие большого объема информации относительно проспективного наблюдения детей с различным сроком гестации и массой тела при рождении, согласно которой подавляющее большинство в исследуемой популяции имеют в старшем возрасте не только нарушения физиче-

ского и психомоторного развития, но и сопряженные с недоношенностью заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой и кроветворной систем и т.д.

Учитывая представленные данные, в настоящее время существует необходимость не только использования новейших технологий выхаживания новорожденных со сроком гестации менее 37 нед, что способствует увеличению выживаемости маловесной когорты пациентов, но и обеспечения полноценной превентивной помощи в группе женщин с высокой степенью перинатального риска и угрозой преждевременных родов, что позволит предотвратить в будущем развитие и прогрессирование инвалидизирующих заболеваний в популяции недоношенных детей. Кроме того, необходимо оказывать полноценную реабилитационную помощь детям, рожденным преждевременно и реализовавшим нарушения различных органов и систем на всех последующих этапах развития.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ancel P.Y. Epidemiology of preterm births // *Rev. Prat.* 2012; 62 (3): 362–365.
2. Lopez P.O., Briaart G. Trends in gestational age and birth weight in Chile, 1991–2008. A descriptive epidemiological study // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012; 12 (Nov. 2): 121. Doi: 10.1186/1471-2393-12-121.
3. Soll R.F. Progress in the care of extremely preterm infant // *JAMA.* 2015; 314 (10): 1007–1008. Doi: 10.1001/jama.2015.10911.
4. Himpens E., Van den Broeck C., Oostra A., Calders P., Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review // *Developmental medicine and child neurology.* 2008; 50 (5): 334–340. Doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.02047.x. Epub 2008 Mar 18.
5. Schieve L.A., Tian L.H., Rankin K., Kogan M.D., Yeargin-Allsopp M., Visser S., Rosenberg D. Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children // *Ann Epidemiol.* 2016; 26 (4): 267–274. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.02.012. Epub 2016 Mar 22.

6. Статистические материалы по заболеваемости детского населения России. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. 2012.
7. Rouse D.J., Hirtz D.G., Thom E. et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy // *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (9): 895–905. doi: 10.1056/NEJMoa0801187.
8. Zeng X., Xue Y., Tian Q., Sun R., An R. Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection: A Meta-analysis Based on PRISMA Guidelines // *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (1): e2451. doi: 10.1097/MD.0000000000002451.
9. Majnemer A., Riley P., Shevell M., Birnbaum R. et al. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2000; 42 (1): 53–60.
10. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Коростовцев Д.С., Аликова О.А., Казакевич Н.В., Льюрова Т.М., Деев И.А. Тяжелая бронхиальная астма у детей: результаты многоцентрового национального исследования «НАБАТ» // *Аллергология*. 2004; 2: 1–9.
11. Петровский Ф.И., Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Деев И.А. Тяжелая и терапевтически резистентная астма у детей // *Аллергология*. 2004; 2: 48–55.
12. Mu S.C., Lin C.H., Sung T.C., Chen Y.L. et al. Neurodevelopmental outcome of very-low-birth-weight infants with chorioamnionitis // *Acta Paediatr. Taiwan.* 2007; 48 (4): 207–12.
13. Zhang H., Fang J., Su H., Chen M. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at  $\leq 1500$  g (1999–2009) // *Pediatr. Int.* 2011; 53 (6): 915–20. Doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03399.x.
14. Chen Y., Ma L.Y., Huang Y., Huang S.M. et al. Association of Ureaplasma urealyticum infection with bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014; 16 (5): 469–72.
15. Патрушева Ю.С., Куличенко Т.В. Лабораторная диагностика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей // *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009; 1 (1): 24–27.
16. Hasegawa K., Mansbach J.M., Piedra P.A., Dunn M.B. et al. Eligibility for palivizumab prophylaxis in a cohort of children with severe bronchiolitis // *Pediatr. Int.* 2015; 57 (5): 1031–4. Doi: 10.1111/ped.12760.
17. Han Y.M., Seo H.J., Choi S.H., Jung Y.J. et al. Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection in Former Very Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia // *Korean Med. Sci.* 2015; 30 (7): 924–31. Doi: 10.3346/jkms.2015.30.7.924. Epub 2015 Jun 10.
18. Vrijlandt E.J., Kerstjens J.M., Duiverman E.J., Bos A.F. et al. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (11): 1234–40. Doi: 10.1164/rccm.201211-2070OC.
19. Reynolds V., Meldrum S., Simmer K., Vijayasekaran S. et al. Laryngeal pathology at school age following very preterm birth // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2015; 79 (3): 398–404. Doi: 10.1016/j.ijporl.2014.12.037. Epub 2015 Jan 3.
20. Reynolds V., Meldrum S., Simmer K., Vijayasekaran S. et al. Dysphonia in very preterm children: a review of the evidence // *Neonatology*. 2014; 106 (1): 69–73. Doi: 10.1159/000360841. Epub 2014 May 10.
21. Walz P.C., Hubbell M.P., Elmaraghy C.A. Voice related quality of life in pediatric patients with a history of prematurity // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2014; 78 (7): 1010–4. Doi: 10.1016/j.ijporl.2014.03.023. Epub 2014 Mar 28.
22. Montgomery S., Bahmanyar S., Brus O., Hussein O. et al. Respiratory infections in preterm infants and subsequent asthma: a cohort study // *BMJ Open*. 2013; 3 (10): e004034. Doi: 10.1136/bmjopen-2013-004034.
23. Sonnenschein-van der Voort A.M., Arends L.R., de Jongste J.C., Annesi-Maesano I. et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1317–29. Doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1082. Epub 2014 Feb 12.
24. Belfort M.B., Cohen R.T., Rhein L.M., McCormick M.C. Preterm infant growth and asthma at age 8 years // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; Sep. 9. pii: fetalneonatal-2015-308340. Doi: 10.1136/archdischild-2015-308340. [Epub ahead of print]
25. Welsh L., Kirkby J., Lum S., Odendaal D. et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm // *Thorax*. 2010; 65 (2): 165–72. Doi: 10.1136/thx.2008.107474. Epub 2009 Dec 8.
26. Hirata K., Nishihara M., Shiraishi J., Hirano S. et al. Perinatal factors associated with long-term respiratory sequelae in extremely low birth weight infants // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100 (4): 314–9. Doi: 10.1136/archdischild-2014-306931. Epub 2015 Mar 17.
27. Ueda P., Cnattingius S., Stephansson O., Ingelsson E. et al. Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study // *Eur. J. Epidemiol.* 2014; 29 (4): 253–60. Doi: 10.1007/s10654-014-9892-5. Epub 2014 Apr 1.
28. Inomata S., Yoshida T., Koura U., Tamura K. et al. Effect of preterm birth on growth and cardiovascular disease risk at school age // *Pediatr. Int.* 2015; 57 (6): 1126–30. Doi: 10.1111/ped.12732. Epub 2015 Nov 16.
29. Johansson S., Iliadou A., Bergvall N., Tuvemo T. et al. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth // *Circulation*. 2005; 112 (22): 3430–6. Epub 2005 Nov 21.

30. Sipola-Leppänen M., Karvonen R., Tikanmäki M., Matinonli H.M. et al. Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm // *Hypertension*. 2015; 65 (3): 615–21. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.114.04717. Epub 2015 Jan 19.
31. Washburn L.K., Nixon P.A., Russell G.B., Snively B.M. et al. Preterm Birth Is Associated with Higher Uric Acid Levels in Adolescents // *J. Pediatr*. 2015; 167 (1): 76–80. Doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.043. Epub 2015 Apr 11.
32. Boghossian N.S., Page G.P., Bell E.F., Stoll B.J. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births // *J. Pediatr*. 2013; 162 (6): 1120–4, 1124.e1. Doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.089. Epub 2013 Jan 13.
33. Dong Y., Speer C.P. The role of Staphylococcus epidermidis in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? // *Int. J. Med. Microbiol.* 2014; 304 (5–6): 513–20. Doi: 10.1016/j.ijmm.2014.04.013. Epub 2014 May 6.
34. Hsiao R., Omar S.A. Outcome of extremely low birth weight infants with leukemoid reaction // *Pediatrics*. 2005; 116 (1): 43–51.
35. Ferri C., Procianny R.S., Silveira R.C. Prevalence and risk factors for iron-deficiency anemia in very-low-birth-weight preterm infants at 1 year of corrected age // *J. Trop. Pediatr*. 2014; 60 (1): 53–60. Doi: 10.1093/tropej/fmt077. Epub 2013 Sep 17.

Поступила в редакцию 15.06.2016

Утверждена к печати 25.07.2016

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора НЦЗД по научной работе, директор НИИ педиатрии НЦЗД, г. Москва; советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации, Президент Европейской педиатрической ассоциации (ЕРА/UNEPSA).

**Деев Иван Анатольевич**, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ, г. Томск.

**Кобякова Ольга Сергеевна**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии СибГМУ, ректор, г. Томск.

**Куликова Кристина Викторовна**, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ, г. Томск.

**Куликов Евгений Сергеевич**, д-р мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии СибГМУ, г. Томск.

**Желев Виктор Александрович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии СибГМУ, г. Томск.

**Деева Евгения Викторовна**, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ, г. Томск.

**Коломеец Иван Леонидович**, аспирант СибГМУ, г. Томск.

**Беляева Ирина Анатольевна**, врач-неонатолог НЦЗД, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

**Давыдова Ирина Владимировна**, врач-неонатолог НЦЗД, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва.

**Мамедьяров Аяз Магерамович**, врач-невролог НЦЗД, г. Москва.

✉ Куликова Кристина Викторовна, e-mail: kristina.v.kulikova@gmail.com

УДК 616-056.25-053.31-06

DOI 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149

For citation: Namasov-Baranova L.S., Deev I.A., Kobyakova O.S., Kulikova K.V., Kulikov E.S., Zhelev V.A., Deeva E.V., Kolomeec I.L., Belyaeva I.A., Davydova I.V., Mammadyarov A.M. Features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low birth weight at different ages of life (review of the world literature). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 140–149.

## Features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low birth weight at different ages of life (review of the world literature)

Namasov-Baranova L.S.<sup>1</sup>, Deev I.A.<sup>2</sup>, Kobyakova O.S.<sup>2</sup>, Kulikova K.V.<sup>2</sup>, Kulikov E.S.<sup>2</sup>, Zhelev V.A.<sup>2</sup>, Deeva E.V.<sup>2</sup>, Kolomeec I.L.<sup>2</sup>, Belyaeva I.A.<sup>1,3</sup>, Davydova I.V.<sup>1,4</sup>, Mammadyarov A.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children Health

2/1, Lomonosov Av., 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> *Siberian State Medical University (SSMU)*  
2, Moskow Trakt, 634050, Tomsk, Russian Federation

<sup>3</sup> *Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)*  
1, Ostrovitianov Str., 117997, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (I.M. Sechenov FMSMU)*  
8/2, Trubetskaya Str., 119991, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

The article is dedicated to the analysis of features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low body weight at birth at different ages of life, according to foreign cohort studies of newborns with different gestational age and weight into electronic databases PubMed, Medscape. The results of the study demonstrated the fact that the vast majority of children in the study population are have impaired the physical and neuropsychological development, and associated with prematurity, respiratory, cardiovascular and hematopoietic diseases in older age. In this connection, currently there is a need not only use latest technology of nursing of newborns with a gestational age less than 37 weeks, which increases the survival of low-birth-weight cohort of patients, but also provide full preventive care in women with high perinatal risk and threat of preterm labor, that will prevent in the future the development and progression of disabling diseases in the population of premature infants.

**Key words:** premature babies, low birth weight, very low birth weight, extremely low birth weight, cerebral palsy, bronchopulmonary dysplasia, asthma, hypertension.

## REFERENCES

1. Ancel P.Y. Epidemiology of preterm births // *Rev. Prat.* 2012; 62 (3): 362–5.
2. Lopez P.O., Brÿart G. Trends in gestational age and birth weight in Chile, 1991–2008. A descriptive epidemiological study // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012; 12: 121. Doi: 10.1186/1471-2393-12-121.
3. Soll R.F. Progress in the Care of Extremely Preterm Infant // *JAMA.* 2015; 314 (10): 1007–8. Doi: 10.1001/jama.2015.10911.
4. Himpens E., Van den Broeck C., Oostra A., Calders P., Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Developmental medicine and child neurology.* 2008 May; 50 (5): 334–340. Doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.02047.x. Epub 2008 Mar 18.
5. Schieve L.A., Tian L.H., Rankin K., Kogan M.D., Yeargin-Allsopp M., Visser S., Rosenberg D. Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children // *Ann Epidemiol.* 2016; 26 (4): 267–74. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.02.012. Epub 2016 Mar 22.
6. Statisticheskie materialy po zaboлеваemosti detskogo naselenija Rossii [Statistical material on the incidence of child population of Russia]. Ministersvo zdravoohraneniya Rossijskoy Federacii. Departament analiza, prognoza I innovacionnogo razvitija zdravoohraneniya FGBU «Centralnii nauchno-issledovatel'skii institut organizacii I informatizacii zdravoohraneniya» Minzdrava Rossii [Russian Federation Ministry of Health. Department of analysis, forecasting and development of innovative healthcare FGBU “Central Research Institute for Public Health” Health Ministry of Russia]. 2012 (in Russian).
7. Rouse D.J., Hirtz D.G., Thom E. et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy // *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (9): 895–905. doi: 10.1056/NEJMoa0801187.
8. Zeng X., Xue Y., Tian Q., Sun R., An R. Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection: A Meta-analysis Based on PRISMA Guidelines // *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (1): e2451. doi: 10.1097/MD.0000000000002451.
9. Majnemer A., Riley P., Shevell M., Birnbaum R. et al. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2000; 42 (1): 53–60.
10. Ogorodova L.M., Petrovsky F.I., Korostovtsev D.S., Alikova O.A., Kazakevich N.V., Lyyurova T.M., Deev I.A. Tjagelaja bronhialnaja astma u detei: rezultati mnogocentrovogo nacionalnogo issledovanija «NABAT» [Severe asthma in children: results of a multicenter national study «NABAT»] // *Allergologija – Allergology.* 2004; 2: 1–9 (in Russian).
11. Petrovsky F.I., Ogorodova L.M., Petrovskay Y.A., Deev I.A. Tjagelaja I terapevticheski rezistentnaja astma u detei [Severe and therapeutic resistant asthma in children] // *Allergologija – Allergology.* 2004; 2: 48–55 (in Russian).
12. Mu S.C., Lin C.H., Sung T.C., Chen Y.L. et al. Neurodevelopmental outcome of very-low-birth-weight infants

- with chorioamnionitis // *Acta Paediatr. Taiwan*. 2007; 48 (4): 207–12.
13. Zhang H., Fang J., Su H., Chen M. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at  $\leq 1500$  g (1999-2009) // *Pediatr. Int*. 2011; 53 (6): 915–20. Doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03399.x.
  14. Chen Y., Ma L.Y., Huang Y., Huang S.M. et al. Association of Ureaplasma urealyticum infection with bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014; 16 (5): 469–72.
  15. Patrusheva E.S., Klimenko T.V. Laboratornaja diagnostika respiratorno-sincitialnoy virusnoi infekcii u detei [Laboratory diagnosis of respiratory syncytial virus infection in children] // *Voprosi diagnostiki v pediatrii – Questions of diagnostics in pediatrics*. 2009; 1 (1): 24–27 (in Russian).
  16. Hasegawa K., Mansbach J.M., Piedra P.A., Dunn M.B. et al. Eligibility for palivizumab prophylaxis in a cohort of children with severe bronchiolitis // *Pediatr. Int*. 2015; 57 (5): 1031–4. Doi: 10.1111/ped.12760.
  17. Han Y.M., Seo H.J., Choi S.H., Jung Y.J. et al. Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection in Former Very Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia // *Korean Med. Sci*. 2015; 30 (7): 924–31. Doi: 10.3346/jkms.2015.30.7.924. Epub 2015 Jun 10.
  18. Vrijlandt E.J., Kerstjens J.M., Duiverman E.J., Bos A.F. et al. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 187 (11): 1234–40. Doi: 10.1164/rccm.201211-2070OC.
  19. Reynolds V., Meldrum S., Simmer K., Vijayasekaran S. et al. Laryngeal pathology at school age following very preterm birth // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2015; 79 (3): 398–404. Doi: 10.1016/j.ijporl.2014.12.037. Epub 2015 Jan 3.
  20. Reynolds V., Meldrum S., Simmer K., Vijayasekaran S. et al. Dysphonia in very preterm children: a review of the evidence // *Neonatology*. 2014; 106 (1): 69–73. Doi: 10.1159/000360841. Epub 2014 May 10.
  21. Walz P.C., Hubbell M.P., Elmaraghy C.A. Voice related quality of life in pediatric patients with a history of prematurity // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2014; 78 (7): 1010–4. Doi: 10.1016/j.ijporl.2014.03.023. Epub 2014 Mar 28.
  22. Montgomery S., Bahmanyar S., Brus O., Hussein O. et al. Respiratory infections in preterm infants and subsequent asthma: a cohort study // *BMJ Open*. 2013; 3 (10): e004034. Doi: 10.1136/bmjopen-2013-004034.
  23. Sonnenschein-van der Voort A.M., Arends L.R., de Jongste J.C., Annesi-Maesano I. et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014; 133 (5): 1317–29. Doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1082. Epub 2014 Feb 12.
  24. Belfort M.B., Cohen R.T., Rhein L.M., McCormick M.C. Preterm infant growth and asthma at age 8 years // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. 2015. Sep. 9. pii: fetalneonatal-2015-308340. Doi: 10.1136/archdischild-2015-308340. [Epub ahead of print].
  25. Welsh L., Kirkby J., Lum S., Odendaal D. et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm // *Thorax*. 2010; 65 (2): 165–72. Doi: 10.1136/thx.2008.107474. Epub 2009 Dec 8.
  26. Hirata K., Nishihara M., Shiraishi J., Hirano S. et al. Perinatal factors associated with long-term respiratory sequelae in extremely low birth weight infants // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100 (4): 314–9. Doi: 10.1136/archdischild-2014-306931. Epub 2015 Mar 17.
  27. Ueda P., Cnattingius S., Stephansson O., Ingelsson E. et al. Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study // *Eur. J. Epidemiol*. 2014; 29 (4): 253–60. Doi: 10.1007/s10654-014-9892-5. Epub 2014 Apr 1.
  28. Inomata S., Yoshida T., Koura U., Tamura K. et al. Effect of preterm birth on growth and cardiovascular disease risk at school age // *Pediatr. Int*. 2015; 57 (6): 1126–30. Doi: 10.1111/ped.12732. Epub 2015 Nov 16.
  29. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T. et al. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth // *Circulation*. 2005; 112 (22): 3430–6. Epub 2005 Nov 21.
  30. Sipola-Leppänen M., Karvonen R., Tikkanmäki M., Matinonni H.M. et al. Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm // *Hypertension*. 2015; 65 (3): 615–21. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-114.04717. Epub 2015 Jan 19.
  31. Washburn L.K., Nixon P.A., Russell G.B., Snively B.M. et al. Preterm Birth Is Associated with Higher Uric Acid Levels in Adolescents // *J. Pediatr*. 2015; 167 (1): 76–80. Doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.043. Epub 2015 Apr 11.
  32. Boghossian N.S., Page G.P., Bell E.F., Stoll B.J. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births // *J. Pediatr*. 2013; 162 (6): 1120–4, 1124.e1. Doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.089. Epub 2013 Jan 13.
  33. Dong Y., Speer C.P. The role of Staphylococcus epidermidis in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? // *Int. J. Med. Microbiol*. 2014; 304 (5–6): 513–20. Doi: 10.1016/j.ijmm.2014.04.013. Epub 2014 May 6.
  34. Hsiao R., Omar S.A. Outcome of extremely low birth weight infants with leukemoid reaction // *Pediatrics*. 2005; 116 (1): 43–51.
  35. Ferri C., Procianny R.S., Silveira R.C. Prevalence and risk factors for iron-deficiency anemia in very-low-birth-weight preterm infants at 1 year of corrected age // *J. Trop. Pediatr*. 2014; 60 (1): 53–60. Doi: 10.1093/tropej/fmt077. Epub 2013 Sep 17.

Received June 15.2016

Accepted July 25.2016

**Namasova-Baranova Leila S.**, MD, Professor, Corresponding member RAS, Deputy Director SCCH for Science – Director SCCH MHRF, adviser WHO, member of the Executive Committee of the International Pediatric Association, President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA), Moscow, Russian Federation.

**Deev Ivan A.**, MD, Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Kobyakova Olga S.**, MD, Professor, Head of the Department of General Medical Practice, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Kulikova Kristina V.**, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Kulikov Evgeny S.**, MD, Associate Professor of the Department of General Medical Practice, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Zhelev Viktor Al.**, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Deeva Evgenia V.**, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Kolomeec Ivan L.**, Graduate Student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Belyaeva Irina A.**, Neonatologist of Scientific Center of Children Health, Neonatologist of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation.

**Davydova Irina V.**, Neonatologist of Scientific Center of Children Health, Neonatologist of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Moscow, Russian Federation.

**Mammadyarov Ayz M.**, Neurologist of Scientific Center of Children Health, Moscow, Russian Federation.

✉ **Kulikova Kristina V.**, e-mail: kristina.v.kulikova@gmail.com