

Миронова А.К., Юдина Т.М., Османов И.М.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПРИ НАРУШЕНИЯХ В РАБОТЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА В КАТАМНЕЗЕ

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ», 125373, г. Москва

♦ В статье представлены данные собственных наблюдений за детьми, родившимися с экстремально низкой и очень низкой массой тела в катамнезе. Определены ведущие патологические состояния в работе пищеварительного тракта и обоснована необходимость раннего начала реабилитационных воздействий, направленных на предотвращение и коррекцию этих состояний. В работе освещены трудности оценки физического развития глубоко недоношенных детей. Обоснована необходимость совершенствования системы медицинского сопровождения таких детей на всех этапах выхаживания и внедрения в широкую практику персонализированного подхода к реабилитации.

Ключевые слова: глубоко недоношенные дети, катамнез, желудочно-кишечный тракт, физическое развитие, состояние здоровья, качество жизни, реабилитация.

Для цитирования: Миронова А.К., Юдина Т.М., Османов И.М. Клинический полиморфизм при нарушениях в работе пищеварительной системы и методы их коррекции у детей раннего возраста, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела в катамнезе. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 274-279.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-274-279>

Для корреспонденции: Миронова Алена Константиновна, канд. мед. наук, зав. центром восстановительного лечения детей до 3 лет ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ», 125373, г. Москва,
E-mail: lyona_85@mail.ru

Mironova A.K., Yudina T.M., Osmanov I.M.

CLINICAL POLYMORPHISM OF THE DIGESTIVE SYSTEM'S DISORDERS AND METHODS OF THEIR CORRECTION IN CHILDREN OF EARLY AGES BORN WITH EXTREMELY LOW AND VERY LOW BODY WEIGHT

Z. A. Bashlyaeva Children Municipal Clinical Hospital, 125373, Moscow, Russian Federation

♦ The article presents the data of our own observations of children born with extremely low and very low body weight. The leading pathological conditions in the digestive tract have been determined and the need for an early start of rehabilitation effects aimed at preventing and correcting these conditions has been substantiated. The paper highlights the difficulties in assessing the physical development of deeply premature babies. The necessity of improving the system of medical support for such children at all stages of nursing and the introduction into widespread practice of a personalized approach to rehabilitation is substantiated.

Keywords: deeply premature babies; follow-up; gastrointestinal tract; physical development; state of health; quality of life; rehabilitation.

For citation: Mironova A.K., Yudina T.M., Osmanov I.M. Clinical polymorphism of the digestive system's disorders and methods of their correction in children of early ages born with extremely low and very low body weight. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 25(5-6): 274-279. (In Russ.)
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-5-6-274-279>

For correspondence: Alena K. Mironova, candidate of medical sciences, head of the rehab center for children born with extremely low weight, "Z.A. Bashlyaeva Children Municipal Clinical Hospital", 125373, Moscow, Russian Federation,
E-mail: lyona_85@mail.ru

Information about authors:

Mironova A.K., <http://orcid.org/0000-0002-7864-5090>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 21.11.19

Accepted 13.12.19

В России ежегодно недоношенными рождаются около 6% детей. При этом почти 60% всех случаев преждевременных родов приходится на долю малышей с легкой степенью недоношенности — 32-36 недель беременности. В настоящее время возросла актуальность проблемы недоношенности, сопряженной с рождением ребенка на сроке гестации 22-28 недель и массой тела менее 1000 г. Обусловлено это, в первую очередь, внедрением в нашей стране новых критериев живорожденности, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и законодательно оформленных в приказе Министерства здравоохранения и социального развития

России от 27 декабря 2011 г. №1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи». Успешное выхаживание и абилитация детей с очень низкой (ОНМТ) (от 1000 г до 1500 г) и экстремально низкой (ЭНМТ) (менее 1000 г) массой тела при рождении являются одними из наиболее сложных медицинских задач. Благодаря внедрению современных подходов к выхаживанию глубоко недоношенных новорожденных, в последние годы произошло существенное снижение летальности и уменьшение ранней детской инвалидизации детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. Несмотря на многочисленные исследования, остается

много нерешенных вопросов, касающихся состояния здоровья и качества жизни таких детей в последующем, а также возможностей их реабилитации и дальнейшей социализации. Для глубоко недоношенных детей (ГНД) характерны тяжесть и комплексность нарушений, связанных с перинатальной патологией. Проблемы ГНД не заканчиваются этапом новорожденности и приводят к различным патологическим состояниям и исходам в последующие периоды развития [1, 2].

Выписываясь домой со второго этапа выхаживания, глубоко недоношенный ребенок имеет, по разным данным, в среднем от 4,1 до 5,5 заболеваний и относится ко второй — пятой группам здоровья. Большая часть таких детей (до 68%) формируют третью группу здоровья, характеризующуюся наличием хронической компенсированной патологии [3]. В катамнезе к 3 годам жизни инвалидность ГНД составляет 12-40% [4, 5]. По сравнению с доношенными, инвалидизация у рассматриваемой категории детей в 22 раза выше, при этом у детей с ЭНМТ при рождении инвалидизирующие расстройства отмечаются в 1,7 раза чаще, чем у детей с ОНМТ.

Анализ структуры патологических состояний и исходов в период раннего детства у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, позволяет заключить, что доминирующей и наиболее часто приводящей к неблагоприятным исходам патологией у них являются последствия перинатальных поражений центральной нервной системы. Поражению нервной системы в структуре патологии ГНД уступают болезни дыхательной системы, в частности бронхолегочная дисплазия (БЛД) [4, 6, 7]. Серьезной проблемой является поражение основных анализаторов нервной системы: зрительного и слухового: ретинопатия недоношенных (РН), нейросенсорная тугоухость [8, 9]. В возрасте до трех месяцев жизни у 65-100% детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, регистрируется ранняя анемия недоношенных, являющаяся следствием транзиторной недостаточности эритропоэтической функции [10]. После трех месяцев жизни развивается поздняя анемия вследствие железо- и белководефицитного состояния, которая к одному году жизни отмечается с частотой от 16 до 80% [4, 5, 10, 11]. У 9,3% — болезни эндокринной системы, представленные гипотиреозом [12]; у 14% — ортопедическая патология в форме плоскостопия, деформаций грудной клетки, а также болезни и аномалии со стороны сердечно-сосудистой системы. К первому году жизни, по данным различных авторов, диагноз «рахит» фиксируют у 63% глубоко недоношенных детей [4].

Несмотря на активное изучение проблем, связанных с глубокой недоношенностью, в доступной мировой литературе представлены лишь немногочисленные исследования, касающиеся оценки состояния пищеварительной системы у детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ в отдаленные периоды.

Недоношенные дети в раннем постнатальном онтогенезе характеризуются незрелостью многих функциональных систем, в т. ч. пищеварительной. Несовершенство моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта у них сочетается с недостаточной

активностью ферментных систем, особенностями становления микробного пейзажа толстой кишки, что способствует развитию дисфункций пищеварения и затрудняет энтеральное вскармливание у глубоко недоношенных детей [13, 14]. В то же время недоношенные дети крайне нуждаются в достаточном поступлении макро- и микронутриентов, чтобы сделать возможным т. н. «догоняющий рост» и обеспечить поступательное психофизическое развитие незрелого ребенка [13-15]. У недоношенных детей даже при оптимальном способе энтерального вскармливания (грудное молоко с фортификатором, специализированные молочные смеси) сохраняется высокий риск сочетанных дисфункций пищеварения — срыгиваний, задержки стула, кишечных колик, диспепсического стула, что требует направленной коррекции этих нарушений [13, 15]. Как правило, у маловесных новорожденных дисфункции желудочно-кишечного тракта обусловлены не только морфофункциональной незрелостью, но и сопутствующей патологией — прежде всего, перинатальными поражениями центральной нервной системы, протекающими с преимущественно вегето-висцеральными нарушениями [14-16]. Таким образом, формируется «порочный круг»: расстройства моторной функции желудочно-кишечного тракта (застой кишечного содержимого или, наоборот, ускоренный транзит) создают условия для нарушения незрелого полостного и пристеночного пищеварения, при этом страдают процессы колонизации толстой кишки и усугубляется тяжесть микробного дисбаланса кишечника, что приводит к расстройствам всасывания; неадекватное вскармливание усиливает нарушения моторики верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта и усугубляет ферментную недостаточность [13].

Нами были проанализированы истории развития 35 детей, рожденных с ОНМТ (11-31,4%) и ЭНМТ (24-68,6%), находящихся под наблюдением в Центре восстановительного лечения для детей до 3 лет ДГКБ им. З.А. Бажаловой ДЗМ.

Как показывают собственные наблюдения, частота встречаемости расстройств пищеварительного тракта у детей, родившихся преждевременно, достаточно высока. Так, родители 27(77,1%) детей отмечали срыгивания умеренной и высокой интенсивности, колики, диарею, запор и их сочетание. Кишечные дисфункции часто сопровождалось нарушением аппетита, беспокойством ребенка, метеоризмом, нарушением нутритивного статуса. Основой вышеперечисленных состояний служат расстройства полостного и пристеночного (мембранного) пищеварения, всасывания и моторики кишечника.

По данным наших наблюдений за развитием глубоко недоношенных детей, на первый план выходят проблемы нарастания массы тела. И действительно, это имеет первостепенное значение как основной показатель физического благополучия малыша. По нашим данным 16(59,2%) детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ имеют недостаточный прирост массы тела относительно роста в первые месяцы жизни. При этом большую часть из них составляют дети из группы ЭНМТ — 10(62,5%).

Отставание в росте встречается реже — около четверти наблюдаемых детей (7-25,9%), т. из которых 85% — дети, рожденные с массой до 1000 г.

Следует учесть, что темпы прироста физических показателей (массы тела, длины, окружности головы и груди) у недоношенного ребенка существенно отличаются от таковых у его доношенных сверстников. По крайней мере до 12-18 месяцев, а в случае рождения ребёнка с ЭНМТ до 24-36 месяцев, наблюдаются отставание в росте и особенно в массе тела с учётом скорректированного возраста. Основное значение в это время приобретает обязательный контроль веса: в первые недели и месяцы жизни еженедельный, а затем ежемесячный.

Причины могут быть как достаточно серьезными, так и обусловленные погрешностями вскармливания, недостаточным количеством грудного молока у матери. В благоприятных случаях сохранения естественного вскармливания с целью адаптации и стимуляции набора веса используются фортификаторы женского молока, обогащенные белками, витаминами и микроэлементами. При невозможности естественного вскармливания используются заменители женского молока формулы «пре», содержащие большее количество белка по сравнению с ЗЖМ для доношенных детей. В современной практике наиболее активно используются витамины группы В, коферменты, липоевая кислота. Левокарнитин (витамин ВТ) — производное аминокислоты, которая является эссенциальным кофактором метаболизма жирных кислот, нормализует белковый и жировой обмен, оказывает анаболическое действие. Рибофлавин (Витамин В2) в качестве кофермента участвует в регулировании процессов окисления, углеводного, жирового и белкового обмена, играет важную роль в синтезе гемоглобина. Кокарбоксилаза (кофермент) участвует в процессах углеводного обмена, способствует коррекции метаболического ацидоза и клеточной гипоксии, а также других нарушений обмена веществ. Тиоктовая кислота также играет важную роль в процессе образования энергии в организме. По достижении возраста готовности, таким детям чаще начинают давать прикорм в виде каш, что также способствует набору веса.

Недоношенные дети особенно предрасположены к коликам, при этом у некоторых младенцев отмечаются частые и интенсивные приступы, которые непременно требуют медикаментозного вмешательства. По-видимому, основной причиной этих страданий малыша является незрелость нервно-мышечного аппарата и ферментативной системы кишечника и в силу этого склонность к повышенному газообразованию. В результате чего усиливается давление на стенку кишки и возникает мышечный спазм.

Причиной дискомфорта и вздутия живота также может быть нерациональное вскармливание. Некоторые продукты, особенно с высоким содержанием углеводов, могут способствовать чрезмерному брожению в кишечнике.

По нашим данным, у 23(85,2%) детей, рождённых с ОНМТ (15-65,2%) и ЭНМТ (8-34,8%) наблюдается

данное состояние в первые месяцы жизни. Наиболее эффективно для коррекции описанных нарушений используются препараты на основе симетикона, а также биопрепараты, содержащие лактобактерии.

Синдром срыгивания также имеет высокую частоту встречаемости у недоношенных детей (10-37,0%). Поскольку непостоянные младенческие регургитации — физиологический процесс, характерный для становления пищеварительной функции здоровых новорожденных, нами принимались во внимание срыгивания, имеющие умеренную и высокую интенсивность согласно шкале Ванденплас [17, 18]. Так, более 5 срыгиваний в сутки объемом до ½ количества смеси, введенной за одно кормление, но не чаще чем в половине кормлений (3 балла), имели 5(50,0%) детей. Срыгивания небольшого объема в течение 30 минут и более после каждого кормления (4 балла), были зафиксированы у 3(30%) детей. Регургитации от половины до полного объема смеси менее чем в половине кормлений (5 баллов) отмечены у 2 (20%) детей.

Наиболее частой причиной этого является незрелость и временная (проходящая) гипотония гладкой мускулатуры кардиального отдела в сочетании с гипертонусом антрального отдела желудка — гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы. Чаще всего это возникает у недоношенных детей, питавшихся длительное время (не менее 3 недель) через зонд (8-80,0%). Также возможной причиной срыгиваний может быть аэрофагия. Массы при срыгиваниях выглядят обильными за счет связывания их с воздухом и обычно никак не изменяют самочувствия малыша. Коррекция регургитаций проводится постуральной терапией и рационализацией вскармливания, назначением адаптированных заменителей женского молока формулы «антирефлюкс», а также медикаментозно с применением домперидона в стандартной дозировке 0,25-0,5 мг/кг.

Нарушение частоты и структуры стула, появление слизи и примесей у недоношенного ребенка — явление частое и волнующее родителей и педиатров. Необходимо определить, что не должно вызывать тревогу родителей. При грудном вскармливании у ребенка стул может быть после каждого кормления вместе с газами (пенистым) и достаточно жидким. У детей, получающих смеси, стул более редкий — 3-4 раза в сутки. Изменение качества и цвета стула происходит также при позднем становлении ферментов кишечника у недоношенного ребенка, затруднении переваривания жиров или углеводов. Самой частой проблемой недоношенного ребенка является временное отсутствие стула или задержка его эвакуации. Стула нет несколько дней, ребенок безрезультатно тужится. Когда же происходит дефекация, стул в целом не изменен по консистенции, что не позволяет назвать это запором в общепринятом смысле слова [19-21].

Причиной всех нарушений функционального состояния желудочно-кишечного тракта является незрелость. По данным наших наблюдений, у 19(70,4%) детей в первые месяцы жизни наблюдаются нарушения дефекаций,

в большей степени в виде задержек стула (13 – 68,4%), более выраженные у детей с ЭНМТ при рождении. В большинстве случаев облегчить дефекации удастся благодаря адекватному водному режиму, применению методов физического воздействия (массаж, физиологическая гимнастика, теплые ванны). При отсутствии эффекта применяются препараты на основе синтетических дисахаридов (лактuloза).

У глубоко недоношенных детей даже при оптимальном способе энтерального питания существует высокий риск ферментной недостаточности, которая может усугубляться усиленной моторикой ЖКТ на фоне вегетовисцеральных нарушений. Один из наиболее значимых ферментных дефицитов у детей, рождённых с ОНМТ и ЭНМТ — дефицит лактазы. Лактаза обнаруживается у плода уже с 10-12 недели гестации, с 24 недели её активность повышается, однако с 28 до 34 недели её активность составляет не более 30% такового у доношенного ребёнка. Продукты расщепления лактозы имеют важное энергетическое и пластическое значение, поэтому полностью исключать лактозу из рациона нецелесообразно. В стандартных ситуациях предпочтительна дотация фермента лактазы [22, 23]. По данным нашего центра, каждый шестой ребёнок (5-18,5%), находящийся на ИВ и каждый четвертый (7-25,9%), получающий грудное вскармливание, имеет клинические и лабораторные признаки дисахаридазной недостаточности.

Несмотря на то что белок коровьего молока (БКМ) самая частая причина пищевой аллергии у детей первых лет жизни, данных о распространенности непереносимости БКМ у глубоко недоношенных детей недостаточно [24, 25]. Аллергия к БКМ чаще всего проявляется в виде аллергического энтероколита, который у недоношенных детей обычно расценивают как рецидивирующий некротический энтероколит (НЭК), что связано со схожестью клинических проявлений этих состояний [25-27]. Чрезвычайно важна своевременная дифференциальная диагностика с целью определения тактики ведения больного. Основными клиническими проявлениями аллергического энтероколита являются вздутие живота, срыгивания, кровь в стуле, беспокойство. Подобные проявления не являются специфическими и сходны с симптомами НЭК. Для гастроинтестинальной формы пищевой аллергии, индуцированной БКМ, характерно предшествующее энтеральное питание (смеси на основе коровьего молока, обогащатели грудного молока) [27, 28] и время возникновения симптомов от его начала (чаще 16-25 сутки). Необходимо также учитывать время разрешения симптомов, которые при аллергии к БКМ начинают угасать сразу же после исключения из питания аллергена, чего не происходит при отмене энтерального питания у детей с НЭК [22, 28]. Лабораторное подтверждение аллергии к БКМ затруднено и может основываться на увеличении содержания слизи и лейкоцитов в кале, положительной реакции на белок и скрытую кровь, эозинофилов в крови, в то же время наличие эозинофилии не является специфичным критерием. У глубоко недоношенных детей обычно не

обнаруживается повышения специфического IgE [24]. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к БКМ, при наличии четких анамнестических данных о развитии острых симптомов, или жизнеугрожающей реакции, связанной с приемом определенных продуктов, диагноз пищевой аллергии (в том числе аллергии к БКМ) может быть выставлен до получения результатов обследования [28]. Способствуют развитию АБКМ у глубоко недоношенных младенцев ферментативная несостоятельность, а также предшествующая практически во всех случаях длительная антибактериальная терапия. По нашим оценкам, у 3(11,1%) детей имеющиеся жалобы (беспокойство, срыгивания, слизь в кале, прожилки крови по слизи в кале) были расценены как проявления пищевой аллергии, при этом гестационный срок и масса тела к моменту рождения не оказывали существенного влияния на частоту выявления данной патологии. С целью коррекции данного состояния используются смеси на основе частичного или глубокого гидролиза. Смеси на основе сои не используют, т.к. их применение препятствует всасыванию микроэлементов.

В последние десятилетия отмечается устойчивый рост такого заболевания как желчнокаменная болезнь (ЖКБ) у недоношенных детей. С одной стороны, это связано с накоплением генетической предрасположенности в популяции, а с другой — с повышением качества выхаживания глубоко недоношенных детей. Следует отметить, что все дети, рождённые с ОНМТ и ЭНМТ получают длительную антибактериальную терапию, зачастую в комбинации. В сочетании с незрелостью ферментных систем печени, усиленным распадом гемоглобина, вегетовисцеральными нарушениями и, вследствие этого, гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей, это приводит к выпадению солей билирубина в полости желчного пузыря, формированию сладжа, а далее и конкрементов. По данным нашего Центра восстановительного лечения, во всех случаях (6,0% от общего числа пациентов, рождённых с ОНМТ и ЭНМТ) наблюдалось бессимптомное камненосительство в первые месяцы жизни.

Таким образом, большая часть выявленных нарушений в работе органов пищеварения носит функциональный характер, однако их рациональная и динамическая коррекция является неотъемлемой частью успешного роста и развития недоношенного ребёнка. И лишь около 10% заболеваний ЖКТ носят хронический характер и нуждаются в длительной медикаментозной терапии, а в редких случаях и хирургическом вмешательстве.

Сегодня в разных странах длительность последующего наблюдения и медицинского сопровождения ГНД варьируется. Реалии настоящего времени диктуют необходимость комплексного подхода к изучению состояния здоровья глубоко недоношенных детей, совершенствованию (на всех этапах) системы медицинского сопровождения детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ; улучшение преемственности и взаимодействия акушерской и педиатрической служб различных медучреждений;

внедрение в широкую практику персонифицированного подхода с разработкой дифференцированных программ диспансеризации и реабилитации, оптимизирующих систему динамического наблюдения. Реализация данных направлений способна снизить уровень заболеваемости и инвалидизации, а также улучшить качество жизни и социальную адаптацию этого контингента детей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суханова Л.П. Исходы и перинатальные потери при новых критериях рождения. *Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения»* 2013. URL: <http://vestnik.mednet.ru>
2. *Born too early: Report on global action on preterm birth*. World Health Organization, 2014.
3. Мерзлова Н.Б., Курносков Ю.В., Винокурова Л.Н., Батурин В.И. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Фундаментальные исследования*. 2013; 3 (1): 121-125.
4. Архипова М.Ю., Захарова С.Ю. Оценка состояния здоровья недоношенных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(1): 32-6.
5. Дмитриев А.В., Блохова Е.Э., Гудков Р.А., Федина Н.В. Особенности развития и формирования сочетанной патологии у детей первого года жизни, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015; 4: 91-6.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Володин Н.Н., Давыдова И.В., Д.Ю. Овсянников Д.Ю., Иванов Д.О., и др. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 319-33. DOI: 10.15690/pf.v13i4.1603
7. Шилова Н.А., Харламова Н.В., Чаша Т.В., Малышкина А.И., Межинский С.С. Протекция респираторной системы у детей с очень низкой и экстремально низкой массой при рождении. *Медицинский совет*. 2015; (9): 110-1.
8. Hellstrom A. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009; 123 (4): 638-45.
9. Черненко Ю.В., Нечаев В.Н., Терещенко В.А., Стасова Ю.В. Показатели заболеваемости ретинопатией недоношенных детей в учреждениях родовспоможения Саратовской области. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015; 11(4): 553-5.
10. Лебедева О.В., Полянина Э.З., Черемина Н.И. Заболеваемость детей на первом году жизни, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Современные тенденции развития науки и технологий: материалы VIII Международной заочной научно-практической конференции*. 2015; 8(3): 104-7.
11. Фарейтор Е.В., Литвинова А.М., Захарова С.Ю., Пестряева Л.А. Состояние газового гомеостаза и кислородтранспортной функции крови у детей первого года жизни с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 2: 57-65.
12. Курносков Ю.В., Мерзлова Н.Б., Винокурова Л.Н., Батурин В.И. Результаты отдаленных наблюдений за состоянием здоровья недоношенных детей. *Детская больница*. 2013; 2: 3-5.
13. Рюмина И.И., Нароган М.В., Грошева Е.В., Дегтярева А.В. Трудные вопросы энтерального вскармливания недоношенных. *Доктор.ру*. 2014; 3(91): 12-7.
14. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Павлюкова Е.В. Комплексная реабилитация детей первого года жизни с последствиями перинатальной патологии: взгляд неонатолога. *Альманах*. 2016; 27: 38-41.
15. Беляева И.А. Кишечные колики у новорожденных и грудных детей: от вопросов диагностики к дифференцированной коррекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (2): 137-41.
16. Glass H.C. et al. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth Analg*. 2015; 120(6): 1337-51. doi: 10.1213/ANE.0000000000000705.

17. Vandenplas Y., Gutierrez-Castrellon P., Velasco-Benitez C. et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition*. 2013; 29: 184-94.
18. Vandenplas Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASP-GHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 49: 498-547.
19. Дубровская М.И., Паршина П.В. Актуальные вопросы развития запоров у детей, подходы к терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 1: 76-82.
20. Хавкин А.И. Коррекция функциональных запоров у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; 4: 1: 127-30.
21. Miranda A. Early life stress and pain: an important link to functional bowel disorders. *Pediatr. Ann.* 2009; (38): 279-82.
22. Heyman M. B. Lactose intolerance in infants, children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118 (3), 1279-86. DOI: 10.1542/peds.2006-1721
23. Weaver L. T., Laker M. F. Neonatal intestinal lactase activity. *Arch. Dis. Childhood*. 1986; 61: 896-9.
24. Koletzko S., Niggesman B., Arato A. et al. Diagnostic and management of cow's-milk protein allergy in infants and children approach ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN*. 2012; (55): 221-9.
25. *Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines*. EAACI, 2014.
26. Maloney J. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 360-7.
27. Bone J., Claver A., Guallar I., Plaza A.M. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009; 37: 36-42.
28. Morita Y., Iwakura H., Ohtsuka H. et al. Milk allergy in the neonatal intensive care unit: comparison between premature and full-term neonates. *Asia Pac. Allergy*. 2013; (3): 35-41.

REFERENCES

1. Sukhanova L. P. Pregnancy outcomes and perinatal losses with new birth criteria. *Elektronnyj nauchnyj zhurnal «Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya»* 2013. URL: <http://vestnik.mednet.ru> (in Russian)
2. *Born too early: Report on global action on preterm birth*. World Health Organization, 2014.
3. Merzlova N. B., Kurnosov Yu. V., Vinokurova L. N. et al. Catamnesis of children born with very low and extremely low body weight. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 3(1): 121-5. (in Russian)
4. Arkhipova N. Yu., Zakharova S. Yu. Assessment of the health status of premature babies. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61(1): 32-6. (in Russian)
5. Dmitriev A.V., Blohova E.E., Gudkov R.A., Fedina N.V. Features of development and formation of combined pathology in children of the first year of life born with very low and extremely low body weight. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2015; 4: 91-6. (in Russian)
6. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Volodin N.N., Davydova I.V., D.Yu. Ovsyannikov D.Yu., Ivanov D.O., et al. Management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016; 13 (4): 319-33. (in Russian) DOI: 10.15690/pf.v13i4.1603
7. Shilova N.A., Kharlamova N.V., Chasha T.V. et al. Protection of the respiratory system in children with very low and extremely low birth weight. *Meditsinskiy sovet*. 2015; (9): 110-1. (in Russian)
8. Hellstrom A. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics*. 2009; 123(4): 638-45.
9. Chernenkov Yu. V., Nechaev V.N., Tereshchenko V.A. Indicators of the incidence of retinopathy of premature babies in obstetric institutions of the Saratov region. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2015; 11(4): 553-5. (in Russian)

10. Lebedeva O.V., Polyanina E.Z., Cheremina N.I. Incidence of children in the first year of life, born with very low and extremely low body weight. *Modern trends in the development of science and technology*. 2015; 8(3): 104–170. (in Russian)
11. Farreitor E.V., Litvinova A.M., Zakharova S.Yu. et al. State of gas homeostasis and oxygen transport function of blood in children of the first year of life with very low and extremely low birth weight. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 2: 57–65. (in Russian)
12. Kurnosov Yu.V., Merzlova N.B., Vinokurova L.N., Baturin V.I. Results of remote monitoring of the health status of deeply premature infants. *Detskaya bol'nitsa*. 2013; 2: 3–5. (in Russian)
13. Ryumina I.I., Narogan M.V., Grosheva E.V., Degtyareva A.V. Difficult questions of enteral feeding of premature babies. *Doktor.ru*. 2014; 3(91): 12–7. (in Russian)
14. Davydova I.V., Yacyk G.V., Pavlyukova E.V. Comprehensive rehabilitation of children in the first year of life with the consequences of perinatal pathology: the view of a neonatologist. *Al'manah*. 2016; 27; 38–41. (in Russian)
15. Belyaeva I.A. Intestinal colic in newborns and infants: from diagnosis to differential correction. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2011; 10 (2): 137–41. (in Russian)
16. Glass H.C. et al. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth Analg*. 2015; 120 (6): 1337–51. doi: 10.1213/ANE.0000000000000705
17. Vandenplas Y., Gutierrez-Castrellon P., Velasco-Benitez C. et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition*. 2013; 29: 184–94.
18. Vandenplas Y., Rudolph C. D., Di Lorenzo C. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASP-GHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 49: 498–547.
19. Dubrovskaya M.I., Parshina P.V. Pressing issues of pediatric constipation development, treatment options. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2012; 11(1): 76–82. (in Russian)
20. Khavkin A.I. Correction of functional constipations in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012; 4: 1: 127–30. (in Russian)
21. Miranda A. Early life stress and pain: an important link to functional bowel disorders. *Pediatr. Ann.* 2009; (38): 279–82.
22. Heyman M. B. Lactose intolerance in infants, children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118 (3): 1279–86. DOI: 10.1542/peds.2006-1721
23. Weaver L. T., Laker M. F. Neonatal intestinal lactase activity. *Arch. Dis. Childhood*. 1986; 61: 896–9.
24. Koletzko S., Niggesman B., Arato A. et al. Diagnostic and management of cow's-milk protein allergy in infants and children approach ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN*. 2012; (55): 221–9.
25. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI, 2014.
26. Maloney J. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology: allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 360–7.
27. Bone J., Claver A., Guallar I., Plaza A.M. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009; 37: 36–42.
28. Morita Y., Iwakura H., Ohtsuka H. et al. Milk allergy in the neonatal intensive care unit: comparison between premature and full-term neonates. *Asia Pac. Allergy*. 2013; (3): 35–41.

Поступила 21.11.19
Принята к печати 13.12.19