

ЮДИЦКИЙ Антон Дмитриевич

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У НЕДОНОШЕННЫХ
ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ МАЛЫМИ К СРОКУ ГЕСТАЦИИ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Коваленко Татьяна Викторовна

Официальные оппоненты:

Сахарова Елена Станиславовна – доктор медицинских наук, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, отделение неонатологии и патологии детей раннего возраста, ведущий научный сотрудник

Чумакова Галина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ Архангельской области «Архангельская областная клиническая больница», заместитель главного врача по педиатрической помощи

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «15» _____ июня 2020 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119034 г. Москва, Зубовский бульвар, д.37, стр.1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__»_____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Задержка внутриутробного развития является междисциплинарной проблемой, привлекая внимание неонатологов, педиатров, неврологов, детских эндокринологов (Черненко Ю.В., 2017; Malhotra A., 2019; Cardoso-Demartini A.A., 2019). Это обусловлено целым комплексом факторов, в числе которых значительная распространенность ЗВУР: в странах Европы – 6,2%, США – 10-15%, Центральной Азии – 31,1% (Белоусова Т.В., 2018; Lee A.C., 2017). В современных условиях в РФ частота ЗВУР достигает 17,0%, а в популяции недоношенных – 18,4% (Володин Н.Н., 2014; Петрова И.Н., 2016). ЗВУР является одним из значимых факторов нарушений постнатальной адаптации, метаболических расстройств, неблагоприятного ростового прогноза, повышенной заболеваемости, инвалидности и смертности детей на первом году жизни и в раннем возрасте (Беляева И.А., 2018; Ludvigsson J.F., 2018).

Анализ литературных данных позволяет аргументировать точку зрения, что у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, частота и тяжесть перинатальной патологии превышают показатели у доношенных детей (Близнецова Е.А., 2015; Colella M., 2018). Показано, что при сочетании ЗВУР и недоношенности риск неонатальной и младенческой смертности увеличивается в 4,5-5,4 раза (Sania A., 2018). При наблюдении в последующие возрастные периоды, наряду с соматической и неврологической патологией, внимание исследователей привлекает проблема задержки роста и нарушений нутритивного статуса у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации (Окунева М.В., 2018).

Среди факторов, определяющих формирование ЗВУР, значимую роль отводят морфофункциональному состоянию плаценты. Разнообразие ее физиологических функций и широкий спектр компенсаторно-приспособительных реакций обеспечивают оптимальный рост и развитие плода, актуализируя научно-практическое значение морфологического исследования плаценты (Франк Г.А., 2017; Щеголев А.И., 2019; Chisholm K.M., 2018).

Благодаря совершенствованию современных перинатальных технологий и улучшению показателей выживаемости недоношенных детей, в том числе рожденных малыми к сроку гестации, актуальной представляется задача по изучению особенностей их роста и развития, клинических и гормонально-метаболических предикторов неблагоприятных исходов в последующие возрастные периоды (Иванов Д.О., 2017; Taine M., 2018). Современным и перспективным направлением в педиатрии является поиск новых подходов к медицинскому наблюдению данной категории детей.

Степень разработанности темы. На сегодня остается много нерешенных вопросов относительно причин и механизмов формирования ЗВУР у недоношенных детей, краткосрочных и долгосрочных прогнозов их роста и развития (Беляева И.А., 2016; Ruys С.А., 2017). Следует отметить, что причина ЗВУР у недоношенных детей достаточно часто остается невыясненной (Белоусова Т.В., 2015; Muhihi A., 2016). С этих позиций морфологическое исследование плаценты как метод, позволяющий верифицировать плацентарные факторы при ЗВУР, признается многими авторами (Thorne J., 2014; İskender-Mazman D., 2014). Вместе с тем, этот вопрос у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, требует дальнейшего изучения. Признавая высокий риск нарушений постнатальной адаптации и патологии неонатального периода у этой категории детей, следует констатировать ограниченный объем доступной информации. Это особенно касается показателей гормонально-метаболической адаптации в зависимости от гестационного возраста и варианта ЗВУР (Близнецова Е.А., 2018; Кириллова Е.А., 2017).

Основной рабочей гипотезой настоящего исследования явилось предположение о неблагоприятном потенцирующем влиянии ЗВУР и недоношенности на последующее развитие детей, тем более что сведения по этому вопросу неоднозначны и малочисленны, нередко основаны на небольшом числе наблюдений, не учитывают вариант и степень ЗВУР, а нередко и гестационный возраст (Darendeliler F., 2008; Pierrat V., 2011). Не определена частота клинически значимой задержки роста у обсуждаемой группы детей в течение первых 5 лет жизни. Нет четкой позиции относительно клинических и гормонально-метаболических предикторов неблагоприятного ростового профиля, включая уровень ИФР-1. Не достигнуто однозначного мнения относительно особенностей нутритивного статуса в первые годы жизни, в том числе, с учетом гестационного возраста и варианта ЗВУР (Рюмина И.И., 2017; Окунева М.В., 2018). Не проведена интегративная оценка показателей здоровья недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, в возрастном аспекте. К настоящему времени не утверждены клинические рекомендации и стандарты медицинской помощи недоношенным с задержкой внутриутробного развития, что актуализирует исследования, направленные на разработку оптимальной лечебно-диагностической тактики.

Цель исследования

Разработать рекомендации по специализированному медицинскому наблюдению недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, на основе проспективного изучения клинических и гормонально-метаболических исходов в первые 5 лет жизни.

Задачи исследования

1. Проанализировать значение перинатальных и плацентарных факторов при задержке внутриутробного развития у недоношенных детей.
2. Изучить клинические и гормонально-метаболические показатели постнатальной адаптации, состояние здоровья недоношенных новорожденных с учетом гестационного возраста, варианта и степени ЗВУР.
3. Оценить клинические исходы и динамику основных гормональных регуляторов роста (инсулиноподобный фактор роста-1, тиреотропный гормон, свободный Т4, кортизол, инсулин) у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, в возрастном аспекте.
4. Разработать прогностическую модель физического развития недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, к возрасту 5 лет.
5. Предложить алгоритм специализированного медицинского наблюдения недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, в первые 5 лет жизни.

Научная новизна. Приоритетными являются данные диссертационной работы относительно плацентарных факторов формирования ЗВУР при недоношенности, аргументированные результатами морфологического исследования плаценты с определением маркеров инфекционного поражения, степени плацентарной недостаточности и выраженности компенсаторно-приспособительных изменений. Получены новые данные относительно особенностей морфологического состояния плаценты при различных клинических вариантах ЗВУР у недоношенных с более выраженными признаками неблагополучия в виде высокой степени плацентарной недостаточности и значительных инволютивно-дистрофических изменений при гипопластическом варианте. Расширен спектр и определена частота клинических и гормонально-метаболических нарушений постнатальной адаптации у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации. Проявлениями гормональной дисфункции в раннем неонатальном периоде являются гипокортизолемиа и повышение уровня инсулина в крови. Установлены характер, частота и тяжесть клинико-метаболических нарушений постнатальной адаптации и патологии неонатального периода с учетом гестационного возраста и варианта ЗВУР. Инновационным направлением работы является изучение исходов ЗВУР у недоношенных детей с определением характера и частоты клинически значимых нарушений физического развития. Показано, что ЗВУР оказывает неблагоприятное влияние на темпы роста недоношенных детей, существенно пролонгирует период «догоняющего роста», особенно при гестационном возрасте менее 32 недель. Частота клинически значимой задержки роста к

возрасту 5 лет соответствует 27,1%. Установлен комплекс факторов, определяющих формирование дефицита роста у недоношенных детей с ЗВУР: гестационный возраст, антропометрические показатели при рождении, наличие фетоплацентарной недостаточности, гипопластический вариант, перинатальная патология ЦНС тяжелой степени, бронхолегочная дисплазия, низкий уровень ИФР-1. Разработана прогностическая модель физического развития недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, к возрасту 5 лет. Определены особенности нутритивного статуса у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, в возрастном аспекте с развитием постнатальной гипотрофии или избыточной массы тела в зависимости от гестационного возраста при рождении. В контексте оценки долгосрочных метаболических нарушений при ЗВУР доказана прямая ассоциация индекса массы тела с уровнем инсулина и индексом инсулинорезистентности в возрасте 5 лет. Представлена интегральная характеристика состояния здоровья недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, с рождения до 5 лет.

Теоретическая и практическая значимость. Данные морфологического исследования плаценты позволяют верифицировать характер плацентарных нарушений при ЗВУР у недоношенных, прогнозировать патологические состояния и определять лечебно-диагностическую тактику в неонатальном периоде. Доказана значимость ЗВУР в развитии нарушений постнатальной адаптации и патологии неонатального периода у недоношенных детей. В числе клинически значимых нарушений – синдром острого почечного повреждения, синдром острой надпочечниковой недостаточности, полицитемический синдром, синдром гипербилирубинемии, интранатальная асфиксия, перинатальное поражение ЦНС тяжелой степени, анемия, инфекции, врожденная пневмония. Спектр гормонально-метаболических нарушений определяет необходимость расширения диагностического алгоритма в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей с ЗВУР с определением уровня кортизола, инсулина, маркеров острого почечного повреждения. В ходе исследования раскрыты закономерности физического развития и нутритивного статуса в зависимости от варианта ЗВУР, гестационного возраста при рождении, что позволяет персонифицировать медицинское наблюдение недоношенных детей. Выявлены взаимоотношения между постнатальным ростом и развитием и основными гормональными регуляторами, что аргументирует необходимость мониторинга метаболических показателей. Предложены подходы к оптимизации наблюдения недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, на основе оценки индивидуального прогноза последующего физического развития. Доказано

неблагоприятное влияние ЗВУР на показатели здоровья недоношенных детей в последующие возрастные периоды. Полученные данные о характере наиболее часто встречающейся патологии позволяют определить направленность лечебно-профилактических мероприятий у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации.

Методология и методы исследования. Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили работы отечественных и зарубежных авторов по теме исследования. Объектами исследования явились недоношенные дети: соответствующие и не соответствующие гестационному возрасту. При проведении проспективного когортного исследования с рождения до 5 лет использован комплекс клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных и морфологических методов. Обработка результатов исследования осуществлялась с применением непараметрических методов статистики, корреляционного анализа, метода бинарной логистической регрессии. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований, сопоставлены с имеющимися литературными сведениями. На основании результатов проведенного исследования сформулированы выводы, предложены практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Задержка внутриутробного развития у недоношенных детей обусловлена комплексом неблагоприятных перинатальных и плацентарных факторов. Среди маркеров плацентарного неблагополучия превалирующее значение имеет хроническая плацентарная недостаточность высокой степени с выраженными инволютивно-дистрофическими изменениями и недостаточными компенсаторно-приспособительными реакциями.

2. Задержка внутриутробного развития негативно влияет на клинико-метаболическую адаптацию, частоту и тяжесть патологии неонатального периода у недоношенных детей. Характер неонатальных проблем зависит от варианта задержки внутриутробного развития и гестационного возраста.

3. Клинико-метаболическими исходами задержки внутриутробного развития у недоношенных детей при наблюдении с рождения до 5 лет являются значительная частота задержки физического развития, респираторной и неврологической патологии, инвалидизации детей. Определены факторы неблагоприятного ростового прогноза.

Личный вклад автора

Автором лично определено направление исследования, подготовлен обзор литературы, сформулирована цель и задачи, проведен анализ, статистическая обработка и обобщение полученных результатов с определением их научной и клинической значимости.

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования.

Внедрение результатов исследования

Практические рекомендации внедрены в клиническую практику работы Перинатального центра БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР», БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница МЗ УР», БУЗ УР «Детская городская клиническая поликлиника №5 МЗ УР», учебный процесс кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – «Педиатрия» (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют формуле специальности (область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней) и области исследований согласно п. 1, 3.

Апробация работы.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Здоровье семьи - будущее России» (г. Ижевск, 2016, 2019 гг.), VI межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Современные аспекты медицины и биологии» (г. Ижевск, 2017 г.), 57th Annual Meeting European Society for Paediatric Endocrinology (г. Афины, Греция, 2018 г.), XXI конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2019 г.), 9th Europaediatrics Congress (г. Дублин, Ирландия, 2019 г.), 58th Annual Meeting European Society for Paediatric Endocrinology (г. Вена, Австрия, 2019 г.). Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по педиатрии ФГБОУ ВО «ИГМА» Минздрава России 27 сентября 2019 года (протокол №1).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 53 таблицами, 5 рисунками. Указатель литературы включает 361 источник (104 отечественных и 257 иностранных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Проведено обследование 169 недоношенных детей, рожденных при сроке гестации 22-36 недель. Основным критерием, позволяющим разделить обследованных на группу наблюдения ($n=100$) и группу сравнения ($n=69$), явилось соответствие массы и/или длины тела сроку гестации. Оценка антропометрических показателей при рождении проводилась по таблицам T.R. Fenton et al. (Fenton T.R., 2013).

Критерии включения в группу наблюдения: новорожденные с гестационным возрастом 22-36 недель; показатели массы и/или длины тела при рождении менее 10 перцентиля в соответствии с гестационным возрастом и полом; информированное согласие родителей на участие ребенка в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения: новорожденные с гестационным возрастом 22-36 недель; показатели массы и/или длины тела при рождении более 10 перцентиля в соответствии с гестационным возрастом и полом; информированное согласие родителей на участие ребенка в исследовании.

Критерии невключения в исследование: новорожденные с гестационным возрастом 37 недель и более; отсутствие информированного согласия родителей на участие ребенка в исследовании.

Исследование проводилось с соблюдением принципов биомедицинской этики и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (заключение № 542 от 25.04.2017 г.). Конфликт интересов отсутствует.

В соответствии с поставленными задачами оценка клинико-метаболических показателей проводилась с учетом: срока гестации (22-31 недель и 32-36 недель), варианта ЗВУР (гипотрофический и гипопластический). Антропометрические показатели обследованных представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Антропометрические показатели при рождении у обследованных новорожденных

Признак и	ГВ 22-36 недель		ГВ 32-36 недель		ГВ 22-31 недель	
	Группа наблюдения (n=100)	Группа сравнения (n=69)	Группа наблюдения (n=82)	Группа сравнения (n=45)	Группа наблюдения (n=18)	Группа сравнения (n=24)
Медиана ГВ, недели	34 [28; 35]	33 [29; 35]	35 [33; 36]	34 [33; 35]	29 [28; 31]	29,5 [27; 31]
Медиана массы тела, г	1490 [713; 1865] **	1880 [1523; 2315]	1860 [1590; 1910]*	2081 [1880; 2535]	650 [610; 932] **	1090 [866; 1393]
Медиана длины тела, см	40 [35,5; 44] *	43 [40,5; 47]	44 [43; 45] *	46 [42; 48]	34 [31; 36] *	36 [33; 40,5]

Примечание: Отмечены статистически достоверные значения * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Проспективное когортное исследование включало период наблюдения с рождения до 5 лет. Обследование в периоде новорожденности: анализ генеалогического и биологического анамнеза, антропометрия, оценка соматического и неврологического статуса и основных параметров метаболической адаптации, инструментальные методы и консультации специалистов. Протокол исследования включал определение показателей основных гормональных регуляторов роста и развития на 5-7 дни жизни: тиреотропного гормона, свободного T_4 , кортизола, инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1 методом ИФА или иммунохемилюминесцентного анализа с использованием стандартных тест-систем, расчет индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Matthews D.R., 1985). Морфологическое исследование плаценты (n=65) проводилось в соответствии с методикой проведения патологоанатомических исследований плаценты (Франк Г.А., 2017). Оценивали морфологические признаки, характеризующие инфекционное поражение плаценты, маркеры хронической плацентарной недостаточности (нарушение созревания, инволютивно-дистрофические изменения), степень выраженности компенсаторно-приспособительных изменений. Использование специализированной компьютерной программы «Плацента» (Буравлева А.М., 2001) позволяло определить степень и компенсацию плацентарной недостаточности и сформулировать заключение.

Комплексная оценка состояния здоровья детей с распределением обследованных на группы здоровья проводилась с использованием общепринятых рекомендаций по диспансеризации детей (Приказ МЗ РФ №514н от 10.08.2017) в возрасте 6 месяцев, 1 год, 2, 3, 4 и 5 лет. Обследование включало проведение антропометрии, оценку

антропометрических показателей по перцентильным кривым, рекомендованным ВОЗ, расчет стандартного отклонения антропометрических показателей от среднепопуляционных (SD) для данного возраста и пола при помощи программы WHO Anthro (ВОЗ, 2006), прогнозирование роста обследованных к возрасту 5 лет, расчет индекса массы тела, расчет SD ИМТ. Оценка показателей с учетом расчетного возраста проводилась до 2 лет жизни. В возрасте 1 и 5 лет в протокол исследования включалось определение уровня тиреотропного гормона, свободного T_4 , кортизола, инсулина, ИФР-1.

Статистическая обработка материала (программное обеспечение «Microsoft Excel 2007», «Statistica 6.0», «IBM SPSS 17.0») в связи с отсутствием нормального распределения данных по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка выполнена с использованием непараметрических методов. Результаты абсолютных величин представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха в виде Me [Q1; Q3] (где Me – медиана; Q1, Q3 – 1 и 3 квартили), относительных – на 100 обследованных, в процентах. Сравнение данных двух групп проводили с помощью критерия Манна–Уитни для абсолютных величин, критерия χ^2 – для относительных величин. Корреляционный анализ проводился методом ранговой корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Построение прогностической модели роста проводилось с использованием метода бинарной логистической регрессии. Для оценки диагностической способности разработанной модели использовали показатели чувствительности (Se) и специфичности (Sp), для оценки качества – метод ROC-анализа (Григорьев С.Г., 2016).

Результаты исследования и их обсуждение

1. Перинатальные и плацентарные факторы задержки внутриутробного развития у недоношенных детей. Изучение особенностей гестационного периода и родов, морфологического состояния плаценты было направлено на идентификацию комплекса неблагоприятных факторов анте- и интранатального характера, обусловивших формирование недоношенности и ЗВУР. В спектре неблагоприятных перинатальных факторов, отличающих недоношенных с ЗВУР от недоношенных с нормальными антропометрическими показателями, определяющее значение имеют фетоплацентарная недостаточность (48,0% и 20,3% соответственно, $p < 0,001$) и хроническая внутриутробная гипоксия плода (27,0% и 7,2% соответственно, $p < 0,05$). Значимость ФПН в развитии ЗВУР у недоношенных проявляется в разрезе гестационного возраста (при сроке гестации 22-31 недель – 61,1%, $p < 0,05$), клинического варианта (при гипопластическом варианте – 62,2%, $p < 0,01$) и степени заболевания (коэффициент корреляции с массой при рождении = -0,35,

$p < 0,001$). Роды у 81,0% матерей группы наблюдения и 76,8% группы сравнения относились к разряду патологических. Преэклампсия и эклампсия как проявления сосудистых нарушений в плацентарной ткани достоверно чаще отмечались среди матерей, родивших недоношенных с ЗВУР – 37,0% (в группе сравнения – 20,3%, $p < 0,05$). Декомпенсация ФПН, нарастание гестоза, развитие преэклампсии и эклампсии в родах объясняют высокую частоту оперативного родоразрешения в обеих группах (72,0% и 63,8% соответственно). При морфологическом исследовании плаценты выявлены особенности на этапе оценки макроскопических признаков, которые при ЗВУР характеризовались дефицитом веса плаценты и низкими значениями плацентарно-плодного индекса (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты морфологического исследования плаценты у недоношенных детей

Признаки	Недоношенные с ЗВУР (n=40)	Недоношенные без ЗВУР (n=25)	P
Масса плаценты, г	300,0 [220,0; 365,0]	430,0 [310,0; 530,0]	<0,05
Дефицит веса плаценты (%)	57,5	16,0	<0,01
Плацентарно-плодный индекс, ед	0,16 [0,13; 0,21]	0,18 [0,16; 0,22]	$>0,05$
Признаки инфекции (%), в том числе:	90,0	88,0	$>0,05$
интервиллузит	40,0	20,0	<0,05
Нарушение созревания ворсин (%)	75,0	60,0	$>0,05$
Инволютивно-дистрофические изменения (%), в том числе:	100,0	96,0	$>0,05$
инфаркты плаценты	27,5	4,0	<0,05
афункциональные зоны	45,0	28,0	<0,05
псевдоинфаркты	52,5	32,0	<0,05
Морфогистологическое заключение			
Компенсаторно-приспособительные изменения (%)	100,0	100,0	$>0,05$
низкой степени	32,5	12,0	$>0,05$
средней степени	65,0	88,0	<0,05
высокой степени	2,5	0,0	$>0,05$
Хроническая плацентарная недостаточность (%)	100,0	84,0	$>0,05$
низкой степени	17,5	24,0	$>0,05$
средней степени	32,5	48,0	$>0,05$
высокой степени	50,0	12,0	<0,05

Признаки инфекционной патологии плаценты зарегистрированы у 90,0% недоношенных с ЗВУР и 88,0% недоношенных без ЗВУР. Межгрупповые различия касались морфологических проявлений восходящей инфекции в виде интервиллузита (табл. 2). Среди значимых патологических процессов следует отметить плацентарную недостаточность (100,0% – в группе наблюдения и в 84,0% - в группе сравнения) с

морфологическими признаками в виде нарушения созревания ворсин хориона и инволютивно-дистрофических изменений. Инфаркты, псевдоинфаркты в ворсинчатом хорионе плаценты, снижение васкуляризации ворсин как проявления инволютивно-дистрофических изменений достоверно чаще выявлялись при ЗВУР (табл. 2). Высокая степень плацентарной недостаточности и меньшая выраженность компенсаторно-приспособительных изменений достоверно чаще регистрировались в группе наблюдения (табл. 2). Более выраженные изменения плаценты типичны для гипопластического варианта ЗВУР, что проявляется достоверно более высокой частотой дефицита веса плаценты (86,7%, $p<0,05$) и аномалий формообразования (46,7%, $p<0,05$), хронической плацентарной недостаточности (80,0%, $p<0,05$) с преобладанием патологической незрелости ворсин (40,0%, $p<0,05$), значительных инволютивно-дистрофических изменений в виде инфарктов (53,3%, $p<0,05$). Таким образом, ЗВУР ассоциируется с более выраженными признаками плацентарного неблагополучия у недоношенных, особенно при гипопластическом варианте.

2. Клинико-метаболические особенности неонатального периода у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации. Воздействие комплекса неблагоприятных перинатальных факторов реализовалось в высокую частоту интранатальной асфиксии у недоношенных детей обеих групп (табл. 3). Анализ с учетом гестационного возраста позволил аргументировать значение ЗВУР в развитии дезадаптации. При ГВ 32-36 недель у недоношенных с ЗВУР достоверно чаще регистрировался синдром острого повреждения почек и полицитемический синдром, 22-31 недель – патологическая гипербилирубинемия, синдром острой надпочечниковой недостаточности, интранатальная асфиксия (табл. 3).

Наличие ЗВУР определяло ряд особенностей со стороны гормональных показателей в адаптационном периоде. В группе наблюдения уровень кортизола был существенно ниже, чем в группе сравнения: 124,0 [62,9; 152,0] и 247,0 [165,4; 272,7] нмоль/л ($p<0,05$), при этом выявлен достоверно более высокий уровень инсулина (4,4 [3,6; 7,4] мкМЕ/мл, $p<0,05$) и индекса НОМА-IR (0,76 [0,45; 0,90], $p<0,05$) в сравнении с недоношенными без ЗВУР. Доказана взаимосвязь ИМТ при рождении у недоношенных с ЗВУР с концентрацией инсулина ($r=-0,53$, $p<0,05$) и индексом НОМА-IR ($r=-0,63$, $p<0,05$) в неонатальном периоде. Констатировано, что наиболее высокие значения инсулина (5,6 [4,1; 9,1] мкМЕ/мл, $p<0,05$) и индекса НОМА-IR (1,32 [0,82; 1,37], $p<0,05$) характерны для недоношенных с гипотрофическим вариантом ЗВУР. В контексте теории «метаболического программирования» (Михалев Е.В., 2016; D.J. Barker, 1993) полученные результаты позволяют отнести недоношенных детей с ЗВУР к группе риска долгосрочных метаболических нарушений. Среди факторов, определяющих риск метаболических сдвигов,

Таблица 3 – Характеристика постнатальной адаптации и патологии неонатального периода у обследованных детей

Признак	ГВ 22-36 недель		Р	ГВ 32-36 недель		Р	ГВ 22-31 недель		Р
	ЗВУР (n=100)	без ЗВУР (n=69)		ЗВУР (n=82)	без ЗВУР (n=45)		ЗВУР (n=18)	без ЗВУР (n=24)	
Дети, родившиеся в асфиксии (%)	49,0	49,3	>0,05	40,2	44,4	>0,05	88,9	58,3	<0,05
Нарушения постнатальной адаптации (%), в том числе:	90,0	92,8	>0,05	87,8	88,9	>0,05	100,0	100,0	>0,05
патологическая желтуха	31,0	36,2	>0,05	30,5	51,1	<0,05	38,9	8,3	<0,05
гипогликемия	45,0	50,7	>0,05	46,3	53,3	>0,05	38,9	45,8	>0,05
Синдром острого повреждения почек (%)	38,0	30,4	>0,05	32,9	15,6	<0,05	61,1	58,3	>0,05
Синдром острой надпочечниковой недостаточности (%)	17,0	13,0	>0,05	11,0	11,1	>0,05	44,4	16,6	<0,05
Полицитемический синдром (%)	22,0	11,6	>0,05	24,3	8,9	<0,05	11,1	16,7	>0,05
Электролитные и метаболические нарушения (%)	75,0	85,5	>0,05	69,5	82,2	>0,05	100,0	91,7	>0,05
Перинатальное поражение ЦНС (%), в том числе:	71,0	78,3	>0,05	64,6	71,1	>0,05	100,0	91,7	>0,05
церебральная ишемия 3 степени	15,0	10,1	>0,05	9,8	8,9	>0,05	38,9	12,5	<0,05
отек головного мозга	7,0	4,3	>0,05	4,9	4,4	>0,05	16,7	4,2	>0,05
внутрижелудочковые кровоизлияния	7,0	5,8	>0,05	1,2	4,4	>0,05	33,3	8,3	<0,05
Ранняя анемия недоношенных	44,0	30,4	>0,05	31,7	8,9	<0,05	100,0	70,8	<0,01
Инфекции перинатального периода (%), в том числе:	22,0	26,1	>0,05	9,8	33,3	<0,05	77,8	12,5	<0,01
сепсис новорожденных	8,0	4,3	>0,05	2,4	2,2	>0,05	33,3	4,2	<0,05
ВУИ генерализованная	9,0	4,3	>0,05	3,7	4,4	>0,05	33,3	4,2	<0,05
РДС (%)	46,0	53,6	>0,05	34,1	35,6	>0,05	100,0	87,5	>0,05
Врожденная пневмония (%)	27,0	31,9	>0,05	17,1	31,1	>0,05	72,2	33,3	<0,05
Бронхолегочная дисплазия (%)	10,0	7,2	>0,05	1,2	2,2	>0,05	50,0	16,7	<0,05
Некротический энтероколит (%)	5,0	1,4	>0,05	1,2	2,2	>0,05	22,2	0	<0,05

следует учитывать степень и вариант ЗВУР. Концентрация ИФР-1 в изучаемых группах достоверно не отличалась: 25,0 [25,0; 25,0] нг/мл и 27,4 [25,0; 33,3] нг/мл соответственно ($p>0,05$). Наиболее частыми нозологиями у недоношенных детей с ЗВУР явились перинатальное поражение ЦНС, респираторные нарушения, перинатальные инфекции, анемии различного генеза. Негативное влияние ЗВУР на патологию неонатального периода становится наиболее очевидным при ГВ менее 32 недель, что определяется частотой и тяжестью течения заболеваний (табл. 3), длительностью пребывания в ОРИТ – 28,0 [14,5; 37,5] дней ($p<0,01$ с группой сравнения), необходимостью применения инвазивных методик респираторной поддержки, в том числе высокочастотной ИВЛ (27,8%, $p<0,01$). В ходе исследования получены данные о взаимосвязи морфологически доказанной плацентарной недостаточности с рядом показателей гормонально-метаболической адаптации и патологии новорожденных: уровнем кортизола ($r=0,36$, $p<0,05$), калия ($r=0,39$, $p<0,05$), наличием гипопроотеинемии ($r=0,42$, $p<0,05$), РДС ($r=0,43$, $p<0,05$). Это обосновывает возможность использования результатов морфологического исследования плаценты для прогнозирования патологии в неонатальном периоде. Доказаны превалирующие факторы в формировании антропометрического профиля у недоношенных детей с ЗВУР к 1 месяцу скорректированного возраста: гестационный возраст ($r=0,46-0,55$), показатели массы ($r=0,46-0,55$) и длины тела ($r=0,44-0,60$) при рождении, длительность парентерального питания ($r=-0,54-0,61$), зондового кормления ($r=-0,60-0,66$), интенсивной терапии ($r=-0,42-0,55$).

3. Клинические и гормонально-метаболические исходы задержки внутриутробного развития у недоношенных детей в возрастном аспекте. В течение всего периода наблюдения недоношенные дети с ЗВУР имели более низкие показатели роста в сравнении с недоношенными, соответствующими при рождении гестационному возрасту (табл. 4). Недоношенные дети с ГВ 32-36 недель достигали показателей группы сравнения к 4 годам. При ГВ 22-31 недель у детей с ЗВУР более низкие значения роста регистрировались в течение всего периода наблюдения. С возраста 1 год выраженный дефицит роста ($-2,0$ SD и ниже) отмечался только у детей, рожденных малыми к сроку гестации: в 4 года – 33,3%, в 5 лет – 27,1%. Таким образом, ЗВУР оказывает неблагоприятное влияние на темпы роста недоношенных детей и существенно пролонгирует период «догоняющего роста». В возрасте 5 лет низкий рост ребенка, родившегося недоношенным с ЗВУР, определялся рядом факторов (рис. 1).

По нашим данным, уровень ИФР-1 имеет несомненное значение в профиле роста и формировании задержки роста у недоношенных детей с ЗВУР. Уровень ИФР-1 в возрасте 1

Таблица 4 – Динамика антропометрических показателей у обследованных детей

Воз- раст	ГВ 22-36 недель		Р	ГВ 32-36 недель		Р	ГВ 22-31 недель		Р
	ЗВУР	без ЗВУР		ЗВУР	без ЗВУР		ЗВУР	без ЗВУР	
Рост (см)									
6 мес.	63,0 [62,4; 66,0]	67,0 [64,0; 70,0]	<0,05	64,0 [63,0; 66,0]	67,0 [65,0; 70,0]	<0,05	62,0 [59,8; 63,8]	65,0 [63,0; 71,0]	<0,05
1 год	71,5 [70,0; 73,4]	75,0 [72,6; 76,0]	<0,05	72,0 [70,0; 73,8]	75,0 [74,2; 77,0]	<0,05	70,3 [69,3; 72,5]	72,5 [71,0; 74,5]	<0,05
2 года	81,0 [79,0; 83,3]	84,0 [82,0; 86,5]	<0,05	82,0 [79,0; 84,1]	84,0 [82,0; 87,5]	<0,05	80,0 [79,0; 82,5]	84,5 [81,5; 86,0]	<0,05
3 года	90,0 [87,4; 92,0]	94,0 [92,0; 96,0]	<0,05	90,5 [89,0; 91,5]	94,0 [93,0; 97,0]	<0,05	86,0 [85,0; 92,0]	93,5 [92,0; 94,5]	<0,05
4 года	97,2 [93,5; 101,5]	100 [98; 104,3]	<0,05	100 [94,5; 102,8]	100 [95,7; 105,5]	>0,05	94,3 [93,0; 99,0]	100 [98,0; 102]	<0,05
5 лет	104,5 [99,5; 108,5]	108 [104; 110,5]	<0,05	106,5 [100; 107]	108 [104; 111,1]	>0,05	103 [99,3; 111]	108 [104,5; 109]	<0,05
SD роста									
6 мес.	-1,2 [-1,7; -0,8]	-0,1 [-0,8; 1,6]	<0,05	-1,0 [-1,2; 0,1]	0,2 [-0,4; 1,6]	<0,05	-2,2 [-2,8; -1,7]	-0,3 [-1,7; 1,6]	<0,05
1 год	-1,2 [-1,6; -0,3]	0,01 [-0,8; 0,7]	<0,05	-1,0 [-1,6; -0,1]	0,4 [-0,3; 0,9]	<0,05	-1,6 [-2,3; -0,9]	-0,8 [-1,4; -0,2]	<0,05
2 года	-1,5 [-2,1; -0,9]	-0,5 [-1,3; 0,2]	<0,05	-1,4 [-2,1; -0,9]	-0,6 [-1,3; 0,4]	<0,05	-1,8 [-2,7; -1,5]	-0,5 [-1,0; 0,1]	<0,05
3 года	-1,5 [-2,5; -1,1]	-0,3 [-0,9; 0,1]	<0,05	-1,3 [-1,8; -1,1]	-0,2 [-0,4; 0,7]	<0,05	-2,5 [-2,6; -1,4]	-0,6 [-1,1; -0,2]	<0,05
4 года	-1,2 [-2,1; -0,4]	-0,6 [-1,2; 0,3]	<0,05	-0,6 [-2,0; 0]	-0,6 [-1,6; 0,6]	>0,05	-2,0 [-2,3; -0,9]	-0,8 [-1,1; -0,2]	<0,05
5 лет	-1,1 [-2,1; -0,2]	-0,3 [-1,3; 0,2]	<0,05	-0,9 [-2,0; -0,4]	-0,3 [-1,3; 0,3]	>0,05	-1,4 [-2,1; 0,3]	-0,3[-1,2; -0,1]	<0,05
Масса тела (кг)									
6 мес.	6,8 [5,1; 6,9]	7,5 [6,5; 8,4]	<0,05	6,9 [6,6; 7,5]	8,0 [7,0; 8,7]	<0,05	4,7 [4,3; 6,1]	6,5 [6,1; 7,4]	<0,05
1 год	8,6 [7,9; 9,2]	9,3 [8,5; 10,0]	<0,05	8,8 [8,2; 9,4]	9,7 [9,3; 10,3]	<0,05	7,9 [7,2; 8,4]	8,4 [7,9; 9,0]	<0,05
2 года	10,0 [9,3; 11,1]	11,2 [10,2; 12,5]	<0,05	10,2 [9,6; 11,7]	12,0 [10,7; 12,8]	<0,05	9,2 [8,8; 10,1]	10,9 [9,9; 12,1]	<0,05
3 года	12,3 [11,0; 13,9]	14,0 [12,0; 14,9]	<0,05	13,6 [11,8; 14,0]	14,5 [13,9; 15,0]	<0,05	11,0 [10,1; 12,3]	12,0 [11,9; 13,8]	<0,05
4 года	13,6 [12,6; 15,3]	15,6 [13,5; 16,4]	<0,05	15,1 [13,1; 16,3]	15,8 [15,0; 17,0]	>0,05	12,8 [12,0; 13,5]	13,7 [13,0; 15,8]	<0,05
5 лет	15,7 [14,7; 17,8]	17,5 [15,6; 18,6]	<0,05	17,2 [14,6; 17,9]	18,0 [16,4; 18,9]	>0,05	15,0 [14,8; 15,5]	16,5 [15,0; 18,4]	<0,05
SD массы тела									
6 мес.	-1,4 [-2,6; -0,4]	0,1 [-1,1; 0,9]	<0,05	-0,6 [-1,3; -0,2]	0,5 [-0,5; 1,0]	<0,05	-3,6 [-4,6; -2,4]	-1,2 [-1,7; -0,1]	<0,05
1 год	-0,9 [-1,3; -0,1]	0,3 [-0,8; 0,7]	<0,05	-0,2 [-1,1; 0,3]	0,4 [0,1; 0,9]	<0,05	-1,2 [-2,0; -1,1]	-1,0 [-1,4; 0,2]	<0,05
2 года	-1,7 [-1,8; -0,6]	-0,4 [-1,0; 0,4]	<0,05	-1,4 [-1,7; -0,1]	-0,1 [-0,9; 0,7]	<0,05	-2,2 [-2,5; -1,6]	-1,0 [-1,4; 0,3]	<0,05
3 года	-1,2 [-1,7; -0,2]	-0,2 [-1,5; 0,3]	<0,05	-0,7 [-1,4; 0,1]	0,1 [-0,7; 0,6]	<0,05	-1,9 [-2,6; -1,3]	-1,3 [-1,6; -0,3]	<0,05
4 года	-1,0 [-2,0; -0,4]	-0,2 [-1,5; 0,1]	<0,05	-0,7 [-1,7; 0,1]	-0,2 [-0,6; 0,4]	>0,05	-1,8 [-2,5; -1,2]	-1,2 [-1,8; -0,1]	<0,05
5 лет	-1,0 [-1,5; -0,2]	-0,3 [-1,2; 0,2]	<0,05	-0,5 [-1,6; 0]	-0,1 [-0,8; 0,1]	>0,05	-1,3 [-1,4; -1,2]	-0,7 [-1,5; 0,2]	<0,05

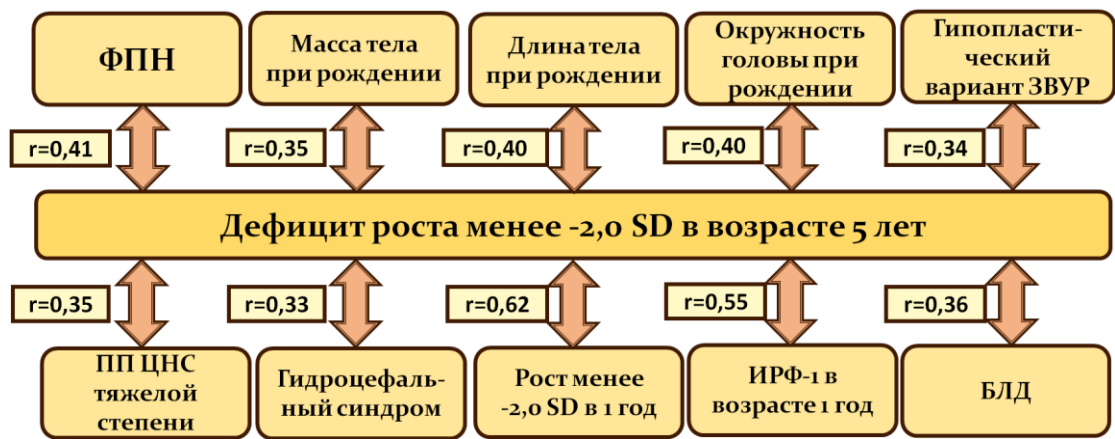


Рисунок 1 – Факторы, определяющие низкий рост (менее -2,0 SD) в возрасте 5 лет у детей, рожденных недоношенными и малыми к сроку гестации. Примечание: Обозначены достоверные корреляционные взаимосвязи ($p < 0,05$).

и 5 лет был достоверно ниже у детей группы наблюдения – 63,3 [45,3; 77,8] и 92,3 [56,9; 105,6] нг/мл (в группе сравнения – 81,3 [66,3; 99,4] и 134,0 [82,1; 168,0] нг/мл, $p < 0,05$). Отмечена корреляция уровня ИФР-1 с показателями роста детей, рожденных недоношенными с ЗВУР, в возрасте 1 года и 5 лет ($r = 0,72$ и $r = 0,74$ соответственно, $p < 0,05$). Наиболее низкие значения ИФР-1 – ниже -1,0 SD (42,0 [35,5; 47,0] нг/мл) – отмечены у детей группы наблюдения с выраженной задержкой роста в возрасте 5 лет.

Прогнозирование неудовлетворительного роста недоношенных детей с ЗВУР рассматривалось в ходе исследования как практически значимое направление. Прогноз формирования задержки роста рассчитан методом бинарной логистической регрессии и описывается формулой:

$$p = \exp(-26,4 + a \cdot 0,76 + b \cdot 4,94 + c \cdot 6,15 + d \cdot -0,13) / (1 + \exp(-26,4 + a \cdot 0,76 + b \cdot 4,94 + c \cdot 6,15 + d \cdot -0,13))$$

где: a – длина тела при рождении (см), b – гипопластический вариант ЗВУР (1 – да / 0 – нет), c – рост менее -2,0 SD в скорректированном возрасте 1 год, d – концентрация ИФР-1 в крови (нг/мл)

При значении $0,5 \leq p < 1,0$ можно предположить высокую вероятность развития задержки роста в возрасте 5 лет у обследуемого ребенка. Прогностическая модель реализована в виде компьютерной программы «Программа для прогнозирования задержки роста у детей, рожденных недоношенными и малыми к сроку гестации» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019660773 от 13.08.2019 г.). Проведен расчет показателей чувствительности и специфичности, которые составили 80,0%

и 85,7% соответственно. Результаты ROC-анализа позволяют говорить о очень хорошем качестве модели для данной чувствительности и специфичности (рис. 2).

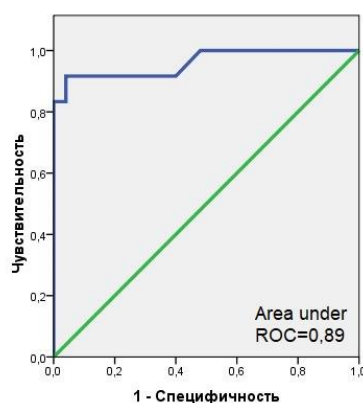


Рисунок 2 – ROC-кривая диагностической способности прогностической модели физического развития у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации

Динамика показателей массы тела имела те же закономерности, что и динамика роста (табл. 4) и зависела от клинического варианта ЗВУР. В течение всего периода наблюдения дети с гипопластическим вариантом имели стабильно более низкие показатели массы тела, в 5 лет – 14,1 [13,1; 15,1] кг ($p < 0,05$). До настоящего времени частота постнатальной гипотрофии и избыточной массы тела у недоношенных детей с ЗВУР окончательно не ясна. По нашим данным, в возрасте 1-5 лет в группе наблюдения частота гипотрофии колебалась от 2,7 до 5,4%, избыточной массы тела – от 14,6 до 18,8%. Гипотрофия регистрировалась лишь при ГВ менее 32 недель, тогда как избыточная масса тела – при ГВ более 32 недель. Существенные различия ($p < 0,05$) с группой сравнения в возрасте 5 лет касались уровня инсулина – 4,5 [3,2; 7,8] и 3,0 [1,7; 3,9] мкМЕ/мл – и индекса НОМА-IR – 1,0 [0,7; 1,7] и 0,7 [0,3; 0,8]. Отмечены значимые корреляции ($p < 0,05$) между этими показателями и ИМТ ($r = 0,76$ и $r = 0,72$). Тренд в сторону инсулинорезистентности подчеркивает необходимость метаболического мониторинга, особенно при формировании избыточной массы тела.

Все обследованные с ЗВУР имели отклонения в состоянии здоровья, однако наиболее неблагоприятные исходы наблюдались у глубоконедоношенных детей. На первом году жизни у них преобладали последствия перинатального поражения ЦНС (100,0%, $p > 0,05$), БЛД (77,8%, $p > 0,05$), анемия (67,7%, $p > 0,05$) и ретинопатия недоношенных (38,9%, $p > 0,05$). В течение 2-3 года жизни высокой оставалась частота БЛД (77,8%, $p < 0,05$) и резидуального органического поражения ЦНС (88,9%, $p < 0,05$) с синдромальной характеристикой в виде гидроцефального (33,3%, $p > 0,05$) и гипертензионного синдромов (66,7%, $p < 0,05$), спастического тетрапареза (22,2%, $p > 0,05$), задержки психомоторного (33,3%, $p > 0,05$) и речевого развития (44,4%, $p > 0,05$), эпилептического синдрома (22,2%, $p > 0,05$). В возрасте 4-

5 лет определяющее значение имело резидуальное органическое поражение ЦНС (86,7%). Облитерирующий бронхиолит как исход БЛД сформировался у 33,3% детей. Во все периоды наблюдения более половины (55,4-68,0%) детей, рожденных недоношенными с ЗВУР, имели III-V группы здоровья. В возрасте 4-5 лет это реализовалось в значимые различия с группой сравнения (56,3% и 33,3%, $p < 0,05$), главным образом за счет детей с ГВ менее 32 недель (86,7% и 46,2%, $p < 0,05$). Инвалидизирующая патология, в структуре которой преобладали заболевания ЦНС (75,0%), в возрасте 5 лет отмечена у 20,0% глубоконедоношенных детей с ЗВУР, что определяет неблагоприятный прогноз для последующего развития. Таким образом, в ходе научного исследования получены приоритетные данные относительно краткосрочных и долгосрочных клинических и гормонально-метаболических исходов ЗВУР у недоношенных детей, что позволило разработать и внедрить алгоритм рекомендаций по специализированному медицинскому наблюдению.

ВЫВОДЫ

1. Задержка внутриутробного развития у недоношенных детей сопряжена с осложненным течением гестационного периода (100%) и родов (81,0%). Частота развития фетоплацентарной недостаточности (48,0%), преэклампсии и эклампсии (37,0%), хронической внутриутробной гипоксии плода (27,0%) достоверно ($p < 0,05-0,001$) превышает значения в сравнении с группой с нормальными антропометрическими показателями при рождении. Наиболее высокая частота фетоплацентарной недостаточности отмечается при гипопластическом варианте ЗВУР (62,2%, $p < 0,01$) и гестационном возрасте менее 32 недель (61,1%, $p < 0,05$).

2. Среди значимых маркеров плацентарного неблагополучия при ЗВУР у недоношенных детей по результатам морфологического исследования следует отметить низкую массу плаценты, плацентиты (90,0%) с гематогенным и восходящим инфицированием, хроническую плацентарную недостаточность (100%). Достоверные различия с группой сравнения касаются частоты дефицита веса плаценты (57,5% и 16,0%, $p < 0,05$), хронической плацентарной недостаточности высокой степени (50,0% и 12,0%, $p < 0,05$) с меньшей выраженностью компенсаторно-приспособительных изменений. Гипопластический вариант ЗВУР формируется при хронической плацентарной недостаточности высокой степени (80,0%, $p < 0,05$) с выраженными нарушениями созревания в виде патологической незрелости ворсин и глубокими инволютивно-дистрофическими изменениями.

3. Задержка внутриутробного развития негативно влияет на течение периода новорожденности, определяя частоту и тяжесть нарушений постнатальной адаптации и неонатальной патологии, динамику физического развития недоношенных детей. Межгрупповые различия с недоношенными с нормальными антропометрическими показателями при рождении определяются сроком гестации и с наибольшим постоянством регистрируются при гестационном возрасте 22-31 недель. Частота дезадаптационных проявлений и патологии неонатального периода зависит также от клинического варианта и степени ЗВУР.

4. Отражениями особенностей гормонально-метаболической адаптации недоношенных детей с ЗВУР являются электролитные нарушения, гипо- и гипергликемия, гипопротеинемия, гипокортизолемиа ($124,0$ нмоль/л, $p < 0,05$), а также повышение уровня инсулина и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, более выраженные при гипотрофическом варианте ЗВУР ($5,6$ мкМЕ/мл и $1,32$ соответственно, $p < 0,05$).

5. Задержка внутриутробного развития оказывает неблагоприятное влияние на последующее физическое развитие недоношенных детей: при гестационном возрасте 32-36 недель показатели роста и массы достигают значений недоношенных детей с нормальными антропометрическими показателями при рождении к возрасту 4 лет, при гестационном возрасте 22-31 недель – межгрупповые различия сохраняются в течение 5 лет. Частота клинически значимой задержки роста к возрасту 5 лет соответствует $27,1\%$. Установленные клинические и гормональные факторы, определяющие формирование дефицита роста у недоношенных детей с ЗВУР, позволили разработать прогностическую модель физического развития.

6. Особенности нутритивного статуса недоношенных детей с ЗВУР определяются сроком гестации: постнатальная гипотрофия регистрируется у детей с гестационным возрастом 22-31 недель, а избыточная масса тела – 32-36 недель. Установлена корреляционная зависимость между индексом массы тела и значениями концентрации инсулина и индекса инсулинорезистентности у детей в возрасте 5 лет ($r = 0,76$ и $r = 0,72$ соответственно, $p < 0,05$).

7. Состояние здоровья недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, в возрасте 1-5 лет характеризуется негативными тенденциями с высокой частотой хронической соматической и неврологической патологии (от $68,0\%$ до $56,3\%$) и формированием инвалидности ($12,5\%$), особенно при гестационном возрасте менее 32 недель. Различия с группой недоношенных детей без ЗВУР становятся статистически значимыми в возрасте 4-5 лет.

8. Характер выявленных нарушений в состоянии здоровья недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, определяет алгоритм лечебных и диагностических мероприятий в разные возрастные периоды с оценкой гормонально-метаболических параметров острой надпочечниковой недостаточности и острого повреждения почек в неонатальном периоде, мониторингом уровня инсулина и инсулинорезистентности как маркеров риска метаболических нарушений, персонифицированным прогнозом физического развития с определением уровня ИФР-1, коррекцией респираторных и неврологических расстройств для профилактики инвалидизации пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение морфологического исследования плаценты с оценкой маркеров инфекционного поражения, степени выраженности плацентарной недостаточности и компенсаторно-приспособительных реакций рекомендуется для оптимизации лечебно-диагностических мероприятий у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации.

2. В раннем неонатальном периоде у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, в диагностический алгоритм необходимо включить определение уровня кортизола, инсулина, маркеров острого почечного повреждения.

3. При динамическом наблюдении недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, необходимо проводить мониторинг физического развития с оценкой факторов неблагоприятного прогноза.

4. Персонифицированную оценку физического развития рекомендуется проводить с использованием разработанной прогностической модели.

5. Основные гормональные показатели постнатального роста (инсулиноподобный фактор роста-1, инсулин, индекс инсулинорезистентности) должны составлять стандарт наблюдения недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, в возрасте 1 и 5 лет.

6. Дети, рожденные недоношенными с задержкой внутриутробного развития, с формированием дефицита роста ниже $-2,0$ SD к возрасту 4-5 лет нуждаются в консультации детского эндокринолога для решения вопроса о назначении гормона роста.

Схема рекомендаций по специализированному медицинскому наблюдению недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития

Возрастной период	Группы	Рекомендуемые диагностические мероприятия	Результат
Неонатальный период	Все недоношенные с ЗВУР	1. Морфологическое исследование плаценты с оценкой плацентарных факторов риска неонатальной патологии 2. Оценка комплекса гормонально-метаболических показателей постнатальной адаптации, включая уровни гликемии, кортизола, маркеров острого почечного повреждения	1. При хронической плацентарной недостаточности высокой степени – обследование на выявление гормонально-метаболической дезадаптации (определение уровней кортизола, электролитов, белка в крови) При плацентитах с гематогенным или восходящим инфицированием – обследование, направленное на диагностику внутриутробных инфекций 2. Своевременная диагностика состояний, требующих интенсивной и/или неотложной терапии: синдрома острого повреждения почек, синдрома острой надпочечниковой недостаточности, нарушений углеводного обмена
	Недоношенные с ГВ 22-31 неделя	1. Персонифицированное и целенаправленное обследование с учетом высокого риска неонатальной патологии, включая маркеры системной воспалительной реакции, ПЦР и ИФА на внутриутробные инфекции, методы нейровизуализации, рентгенографию органов грудной клетки. Консультация и динамическое наблюдение невролога, пульмонолога, офтальмолога.	1. Своевременная диагностика тяжелого перинатального поражения ЦНС, генерализованных бактериальных и вирусных инфекций, врожденной пневмонии и РДС, ранней анемии недоношенных для повышения эффективности терапии и профилактики инвалидизирующих состояний
Корригированный возраст 1 год	Все недоношенные с ЗВУР	1. Углубленное антропометрическое обследование: - измерение роста с расчетом SD - оценка нутритивного статуса (масса тела, SD массы тела, ИМТ, SD ИМТ) 2. Определение уровня ИФР-1 в крови 3. Составление индивидуального прогноза роста к возрасту 5 лет с использованием оригинальной прогностической модели 4. Консультация невролога, нейровизуализация	1. Выделение группы детей с нарушениями физического развития: - задержка роста (рост менее -2,0 SD) - гипотрофия (ИМТ менее -2,0 SD) - избыточная масса тела (ИМТ от +1,0 до +2,0 SD) 2. Коррекция питания 3. Консультация эндокринолога при неблагоприятном ростовом прогнозе к возрасту 5 лет 4. Коррекция неврологических и соматических нарушений для профилактики инвалидности
4-5 лет	Все недоношенные с ЗВУР	1. Углубленное антропометрическое обследование: - измерение роста с расчетом SD - оценка нутритивного статуса (масса тела, SD массы тела, ИМТ, SD ИМТ) 2. Определение уровня ИФР-1 в крови 3. Определение уровня инсулина в крови, расчет индекса HOMA-IR 4. Консультация эндокринолога	Персонифицированное решение вопроса о назначении терапии гормоном роста Формирование целевой группы детей для дальнейшего мониторинга метаболических показателей и выявления инсулинорезистентности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Коваленко, Т.В. Эндокринные исходы задержки внутриутробного развития у детей (обзор) / Т.В. Коваленко, И.Н. Петрова, **А.Д. Юдицкий** // **Лечение и профилактика.** – 2016. – № 1(17). – С. 30-34.
2. Эндокринные аспекты задержки внутриутробного развития у детей / **А.Д. Юдицкий**, Т.В. Коваленко, И.Н. Петрова, С.А. Петрова // Труды Ижевской государственной медицинской академии: сборник научных статей. – Т. 54. – Ижевск, 2016. – С. 79-81.
3. **Юдицкий, А.Д.** Динамика физического развития недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации / **А.Д. Юдицкий**, Т.В. Коваленко, И.Н. Петрова // Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием “Инновационные технологии в эндокринологии”». – М.: ООО «УП ПРИНТ», 2017. – С. 409.
4. **Юдицкий, А.Д.** Клинико-метаболический статус недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации / **А.Д. Юдицкий**, Т.В. Коваленко, И.Н. Петрова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 65-70.
5. Перинатальный статус недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации / **А.Д. Юдицкий**, Т.В. Коваленко, И.Н. Петрова, С.А. Петрова // Труды ИГМА. – 2017. – Т. 55. – С. 89-91.
6. Плацентарные факторы задержки внутриутробного развития у недоношенных детей / Т.В. Коваленко, И.Н. Петрова, **А.Д. Юдицкий**, И.В. Федорова // **Вопросы практической педиатрии.** – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 7-12.
7. Kovalenko, T. Growth of premature infants born small by gestational age / T. Kovalenko, **A. Yuditskiy**, I. Petrova // Hormone research in paediatrics. – 2018. – № 90. – Suppl. 1. – P. 384-385.
8. **Юдицкий, А.Д.** Недоношенные, рожденные маловесными к сроку гестации: особенности развития в неонатальном периоде / **А.Д. Юдицкий**, Т.В. Коваленко, И.Н. Петрова // Сборник тезисов XXI конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2019. – С. 285.
9. **Yuditskiy, A.D.** SGA extremely and low premature infants: features of the neonatal period / **A.D. Yuditskiy**, T.V. Kovalenko, I.N. Petrova // Archives of disease in childhood. – 2019. – Vol. 104. – Suppl. 3. – A. 339.
10. **Юдицкий, А.Д.** Особенности перинатального периода у новорожденных различного гестационного возраста с задержкой внутриутробного развития / **А.Д.**

Юдицкий, Т.В. Коваленко, И.Н. Петрова // **Пермский медицинский журнал.** – 2019. – Т. XXXVI, №4. – С. 21-26.

11. Kovalenko, T. Premature infants born small by gestational age: the role of insulin-like growth factor-1 in the regulation of postnatal growth / T. Kovalenko, **A. Yuditskiy**, I. Petrova // Hormone research in paediatrics. – 2019. – № 91. – Suppl. 1. – P. 166.

12. **Yuditskiy, A.** Premature infants born small to gestational age: growth dynamics in the first 5 years of life / **A. Yuditskiy**, T. Kovalenko, I. Petrova // Hormone research in paediatrics. – 2019. – № 91. – Suppl. 1. – P. 447.

13. Коваленко, Т.В. Перинатальные факторы при задержке внутриутробного развития у доношенных и недоношенных новорожденных / Т.В. Коваленко, **А.Д. Юдицкий**, И.Н. Петрова // Труды ИГМА. – 2019. – Т. 57. – С. 106-108.

14. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2019660773 Российская Федерация. Программа для прогнозирования задержки роста у детей, рожденных недоношенными и малыми к сроку гестации / **А.Д. Юдицкий**; заявитель и правообладатель **А.Д. Юдицкий**. – № 2019619116; заявл. 24.07.2019; **опубл. 13.08.2019.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВУИ – внутриутробная инфекция

ГВ – гестационный возраст

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

РДС – респираторный дистресс-синдром

РФ – Российская Федерация

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ХПН – хроническая плацентарная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

SD – standard deviation