

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ИЖЕВСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Юдицкий Антон Демитриевич

**Клинико-метаболические исходы у недоношенных детей, рожденных  
малыми к сроку гестации**

14.01.08 - педиатрия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Коваленко Т.В.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                                                                                                                                       | 3   |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....                                                                                                                                                                                                     | 12  |
| 1.1. Задержка внутриутробного развития как актуальная проблема<br>неонатологии: определение, распространенность, причинные факторы,<br>критерии диагностики, заболеваемость и смертность, особенности у<br>недоношенных детей ..... | 12  |
| 1.2. Клинические и гормонально-метаболические особенности и исходы<br>задержки внутриутробного развития .....                                                                                                                       | 23  |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....                                                                                                                                                                                       | 39  |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....                                                                                                                                                                                   | 46  |
| 3.1. Перинатальные и плацентарные факторы задержки внутриутробного<br>развития у недоношенных детей.....                                                                                                                            | 46  |
| 3.2. Клинико-метаболические особенности неонатального периода у<br>недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации .....                                                                                                      | 61  |
| 3.3. Клинические и гормонально-метаболические исходы задержки<br>внутриутробного развития у недоношенных детей в возрастном аспекте.....                                                                                            | 85  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....                                                                                                                                                                                                                     | 115 |
| ВЫВОДЫ.....                                                                                                                                                                                                                         | 139 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                                                                                                                                                                                                      | 142 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....                                                                                                                                                                                                              | 143 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                                                                                                                                                              | 144 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ.....                                                                                                                                                                                                                     | 181 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Задержка внутриутробного развития является междисциплинарной проблемой, привлекая внимание неонатологов, педиатров, неврологов, детских эндокринологов [4, 99, 130, 271, 360]. Это обусловлено целым комплексом факторов, в числе которых значительная распространенность ЗВУР: в странах Европы – 6,2%, США – 10-15%, Центральной Азии – 31,1% [5, 171, 325]. В современных условиях в РФ частота ЗВУР достигает 17,0%, а в популяции недоношенных – 18,4% [9, 61]. 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 [6, 328].

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 [9, 269, 294]. Показано, что при сочетании ЗВУР и недоношенности риск неонатальной и младенческой смертности увеличивается в 4,5-5,4 раза [174, 268]. 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 [59, 182].

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 [75, 101, 141].

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 [31, 166]. 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 [56, 122, 281].

Следует отметить, что причина ЗВУР у недоношенных детей достаточно часто остается невыясненной [26, 314, 316, 339]. С этих позиций морфологическое исследование плаценты как метод, позволяющий верифицировать плацентарные факторы при ЗВУР, признается многими авторами [72, 290, 343]. 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 [7, 36, 158].

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 [223, 250]. 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 [6, 17, 59, 352].

Не проведена интегративная оценка показателей здоровья недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, в возрастном аспекте.

К настоящему времени не утверждены клинические рекомендации и стандарты медицинской помощи недоношенным детям 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  $T_4$ , 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 клинικο-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 ЗВУР 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 клинικο-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.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждена репрезентативным объемом выборки, использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических методов обследования, отвечающим задачам работы. Полученные результаты подвергнуты обработке с применением адекватно подобранных методов статистического анализа. Сформулированные в диссертации выводы аргументированы и логически вытекают из представленных результатов. 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 27.09.2019 г. на совместном заседании кафедры педиатрии и неонатологии, кафедры пропедевтики детских болезней с курсом поликлинической педиатрии, кафедры детских болезней с курсом неонатологии ФПК и ПП, кафедры детских инфекций, кафедры хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 1).

### **Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ и личный вклад автора**

Работа выполнена на базе кафедры педиатрии и неонатологии в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. Автором лично определено направление исследования, подготовлен обзор отечественных и зарубежных источников литературы, сформулирована цель и задачи, проведен анализ, статистическая обработка и обобщение полученных результатов с определением их научной и клинической значимости, сделаны научные выводы, изложены практические рекомендации, оформлена и апробирована работа. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования.

### **Публикации результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 статьи в печатных изданиях, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Практические рекомендации, основанные на результатах исследования, 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.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста и 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).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Задержка внутриутробного развития как актуальная проблема неонатологии: распространенность, причинные факторы, критерии диагностики, влияние на заболеваемость и смертность, особенности у недоношенных детей**

Задержка внутриутробного развития плода и новорожденного является важной проблемой неонатологии и педиатрии в связи с достаточно высокой распространенностью, повышенным риском внутриутробной гибели плода, нарушений постнатальной адаптации, остро возникающих патологических состояний и смертности в неонатальном периоде, а также различных отклонений в состоянии здоровья детей в последующие годы жизни [136, 171, 325, 326, 354]. Подобная тенденция имеет общемировой характер, привлекая внимание специалистов перинатальной медицины, неонатологов, педиатров [4, 99, 130, 271, 360].

В соответствии с Национальным руководством по неонатологии Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (2009 г.), задержка внутриутробного развития определяется как синдром, который появляется во внутриутробном периоде и характеризуется замедлением, остановкой или отрицательной динамикой размеров плода и проявляется у новорожденного снижением массы тела (как интегрального показателя размеров плода) на 2 и более стандартных отклонения (или ниже 10 перцентиля) по сравнению с должнствующей для гестационного возраста. У 80% детей с ЗВУР снижение массы тела сочетается с аналогичным отклонением длины тела [54].

Согласно МКБ X пересмотра выделяют коды: P05.0 – «маловесный» для гестационного возраста плод (состояние, когда масса тела ниже, а длина тела выше или равна 10 перцентиля для гестационного возраста); P05.1 – малый размер плода для гестационного возраста (состояние, когда масса и длина тела ниже 10 перцентиля для гестационного возраста).

В зарубежной литературе по отношению к новорожденным с ЗВУР используется термин «малый к сроку гестации» (small for gestational age, SGA) [136, 168, 254, 325, 360]. В настоящей работе мы посчитали возможным использовать оба этих термина.

По данным Международного консорциума по развитию плода и новорожденного в XXI веке (INTERGROWTH-21), задержка внутриутробного развития регистрируется в популяции в среднем у 23,7% новорожденных [326]. Эксперты ВОЗ отмечают, что в зависимости от региональных особенностей и социально-экономического положения страны частота ЗВУР у новорожденных колеблется в широких пределах, составляя в странах Европы – 6,2%, США – 10-15%, Центральной Азии – 31,1% [325]. В результате проведенного в США многоцентрового исследования под эгидой UNICEF показано, что наибольшая частота ЗВУР наблюдается в странах Юго-Восточной Азии, где отмечено ее превалирующее значение как фактора риска младенческой смертности [171, 266]. J. Katz et al. [306] приводят данные, что в Индии и Непале до 72,5-78,4% новорожденных рождаются малыми к гестационному возрасту. В Российской Федерации этот показатель находится в пределах от 2,4 до 17,0%, что соответствует общемировым тенденциям [54]. По данным официальной статистики в Удмуртской Республике за период с 2005 по 2014 гг. частота ЗВУР в общей популяции новорожденных колебалась от 11,6% до 17,6% [71].

По некоторым данным, распространенность ЗВУР в популяции недоношенных детей достигает 12,8-60,0%, что превышает показатели доношенных новорожденных (10,0-23,0%) [1, 356]. Большинство авторов подчеркивают зависимость частоты задержки внутриутробного развития у недоношенных детей от гестационного возраста, однако однозначное мнение по этой проблеме, по-прежнему, отсутствует. Как показали результаты проведенных работ, ЗВУР зарегистрирована у 15-30% недоношенных, рожденных ранее 32 недели беременности, при этом у детей с ЭНМТ и ОНМТ частота достигает 60-61% [24, 66, 93, 188, 358]. Вместе с тем, авторы популяционного исследования, проведенного в Германии, выявили прямую зависимость распространенности

ЗВУР от гестационного возраста среди недоношенных с сроком гестации 22-31 недель, которая составила от 5 до 25% [293]. В Удмуртской Республике частота ЗВУР у недоношенных в последние годы находилась в пределах от 9,8 до 18,4% [71].

Среди основных детерминант, влияющих на рост и развитие плода, выделяют фетальные, плацентарные, материнские, демографические факторы [325] (табл.1).

Таблица 1 – Некоторые этиологические факторы, связанные с риском рождения детей с ЗВУР

| Факторы         | Состояния                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Демографические | <p>Ранний или поздний репродуктивный возраст матери</p> <p>Рост и вес матери</p> <p>Национальность матери и отца</p> <p>Паритет беременности: первая или множественные беременности</p> <p>Рождение детей с ЗВУР в анамнезе</p>                                                                                                                                                                             |
| Материнские     | <p>Хронические соматические заболевания, характеризующиеся гипоксемией, гипертензией и поражением сосудов</p> <p>Воздействие вредных веществ и некоторых лекарственных препаратов (варфарин, антиконвульсанты, цитостатики, антагонисты фолиевой кислоты)</p> <p>Перинатально-значимые инфекции</p> <p>Нутритивный статус: дефицит веса беременной, недостаточная прибавка в весе во время беременности</p> |

| Факторы        | Состояния                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Плацентарные   | Анатомические дефекты плаценты<br>Нарушения маточно-плацентарного кровообращения<br>Предлежание плаценты<br>Низко расположенная плацента<br>Отслойка плаценты                                                                                                                   |
| Фетальные      | Хромосомные аномалии: трисомия 21 (синдром Дауна), трисомия 18 (синдром Эдвардса), моносомия X (синдром Тернера), аутосомные делеции, кольцевая хромосома<br>Генные мутации: ахондроплазия, синдром Блума<br>Множественные врожденные дефекты: синдром Поттера, аномалии сердца |
| Другие факторы | Синдром фето-фетальной трансфузии при многоплодной беременности                                                                                                                                                                                                                 |

Среди демографических факторов риска важную роль играет возраст матери. По данным Рабочей группы ВОЗ (CHERG) [326], при возрасте матери менее 18 лет вероятность развития ЗВУР повышается в 1,8 раза, а при паритете беременности в 1,5 раза. Поздний репродуктивный возраст матерей сопряжен с высокой частотой соматической патологии, что является фактором риска формирования ЗВУР [245, 255].

Материнские факторы оказывают значительное влияние на рост и развитие плода. В многочисленных исследованиях показано, что масса и рост женщины, а также степень прибавки массы тела во время беременности отражают нутритивный статус и коррелируют с ростом плода [142, 193, 284, 325, 326].

По мнению большинства исследователей, экстрагенитальные заболевания матери являются значимым неблагоприятным фактором, повышающим риск

формирования ЗВУР [4, 94, 231, 325]. Известно, что длительная гипоксемия при хронических заболеваниях органов дыхания (неконтролируемая бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, кистозный фиброз), заболеваниях сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки сердца, сердечная недостаточность), гематологических расстройствах (тяжелая анемия, гемоглобинопатии) может приводить к задержке роста плода [60, 116, 311]. А. Suhag et al. [334] доказали, что дефицит питания матери при желудочно-кишечных заболеваниях (болезнь Крона, язвенный колит, состояние после операций на желудочно-кишечном тракте) оказывает отрицательное влияние на массо-ростовые показатели плода и новорожденного.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и осложнения беременности, связанные с хроническим нарушением маточно-плацентарного кровотока (фетоплацентарная недостаточность, гестоз, угроза прерывания беременности, анемия) являются значимыми факторами риска развития внутриутробной гипоксии плода и формирования ЗВУР [12, 60, 109, 156, 248, 304]. А. Walfisch et al. [351] отмечают, что степень тяжести и длительность преэклампсии тесно связаны с выраженностью ЗВУР плода. По мнению Н.И. Кулаковой [46], в 95,6% случаев ЗВУР ассоциирована с неблагоприятными факторами, осложняющими течение беременности, среди которых наибольшее значение имеют гестозы, угроза прерывания беременности, анемия и острые респираторные заболевания.

Известно, что при многоплодной беременности риск рождения ребенка с ЗВУР возрастает от 5 до 10 раз по сравнению с одноплодной беременностью [156, 229, 325, 334]. Вероятность формирования внутриутробной задержки роста при этом зависит от многих факторов, среди которых количество плодов, строение хориона, наличие врожденных аномалий плода или пуповины, синдром фетофетальной трансфузии [148, 257].

Окончательно не решен вопрос о влиянии различных методов вспомогательных репродуктивных технологий на формирование ЗВУР. Несмотря на противоречивые результаты немногочисленных исследований, проведенных в

этом направлении, большинство авторов отмечает, что данная проблема требует дальнейшего всестороннего анализа [121, 270, 288, 303].

Генетические факторы могут обуславливать от 5 до 20% случаев внутриутробной задержки роста с ранних сроков гестации [97, 116, 325, 334]. Помимо таких генных нарушений как синдром Корнелии де Ланге, синдром Рассела-Сильвера, анемия Фанкони, синдром Блума, с внутриутробной задержкой роста часто сочетаются мутации в генах инсулиноподобного фактора роста-1 и рецептора к ИФР-1 [156, 211]. Концептуальной является возможность генных аномалий при задержке роста у детей, рожденных малыми к сроку гестации, включая гены инсулина, рецептора ИФР-1 [111].

Врожденные пороки развития (гастрошизис, ассоциация VACTER) являются не только одним из значимых причинных факторов ЗВУР [325], но и определяют дальнейший прогноз, особенно в периоде новорожденности.

В настоящее время не вызывает сомнения роль инфекционного фактора в формировании ЗВУР плода. В многочисленных исследованиях доказана роль вирусных (краснуха, цитомегаловирусная, герпетическая инфекции, ВИЧ-инфекция), бактериальных (кольпит, воспалительные заболевания придатков матки, эндометрит) и паразитарных заболеваний (токсоплазмоз, малярия) в развитии ЗВУР [90, 156, 211, 325]. Влияние специфических инфекций бактериальной этиологии менее вероятно, однако имеются сведения, что хламидии, микоплазмы, листерии и микобактерии туберкулеза могут вызывать замедление роста плода [156, 211].

Резюмируя представленные в литературе сведения, необходимо указать, что, несмотря на широкий спектр работ, посвященных изучению материнских и плодовых факторов при ЗВУР, большинство из них касаются доношенных новорожденных. В последние годы возрос интерес к детальному анализу факторов риска формирования ЗВУР у недоношенных детей, однако результаты проведенных в этом направлении исследований в значительной степени противоречивы. В качестве ведущих причин рождения недоношенных детей с ЗВУР ряд авторов рассматривают социально-экономические факторы, такие как

низкий рост и дефицит питания матери [315, 326], возраст матери младше 25 лет, либо старше 30 лет, низкий уровень материального дохода семьи [316]. Вместе с тем, по результатам проведенного многоцентрового исследования эксперты ВОЗ опровергают данную концепцию и подчеркивают превалирующее значение сочетания преэклампсии с гипертонической болезнью у матери, при котором риск рождения недоношенных детей с ЗВУР возрастает в 2,9 раза [272, 357]. По данным отечественных авторов, недоношенность в сочетании с ЗВУР достоверно чаще ассоциируется с фетоплацентарной недостаточностью, маловодием и острыми респираторными заболеваниями у матерей [7, 8].

Участие плаценты в процессах роста и развития плода определяется ее многочисленными функциями: трофической, дыхательной, барьерной, гормональной, транспортной и иммунологической [40, 291]. Обладая широким спектром компенсаторно-приспособительных реакций, плацента обеспечивает не только рост и развитие плода, но и определяет исход беременности [102]. Патогенетические механизмы плацентарных причин ЗВУР связаны с нарушением маточно-плацентарного кровотока, дефицитом питания и хронической внутриутробной гипоксией плода [3, 15, 88].

Плацентарные причины ЗВУР весьма разнообразны и включают отслойку плаценты, аномалии ее формы, инфаркты и плацентарные гемангиомы, патологию пуповины, опухоли плаценты (хориоангиомы), нарушения имплантации [113, 116, 156, 211, 242]. Относительное снижение плацентарной массы может привести к замедлению роста плода [116]. Экспериментальные исследования показали, что рост плода может быть нарушен, когда масса плаценты уменьшается более чем на 50%. Это подтверждается клиническими наблюдениями, в которых отмечается, что при ЗВУР масса плаценты меньше на 24% в сравнении с плацентой при нормальном развитии плода [334].

Среди патологических процессов, оказывающих существенное негативное влияние на внутриутробный рост, следует отметить хроническую плацентарную недостаточность [88, 116, 334]. В акушерской практике хроническая плацентарная недостаточность, диагностируемая на основании комплекса клинико-

лабораторных и инструментальных данных, определяется как значимое осложнение гестационного периода, частота которого достигает 50% [95]. В случае внутриутробной задержки роста плода хроническая плацентарная недостаточность выявляется гораздо чаще – в 43,3-83,3% [7, 81, 90]. В качестве морфологических критериев хронической плацентарной недостаточности указываются признаки нарушения созревания ворсин хориона (патологическая незрелость или диссоциированное созревание), инволютивно-дистрофические изменения [72]. Выявление морфологических нарушений плаценты имеет прикладное значение и вносит несомненные акценты в определение диагностической и лечебной тактики у новорожденных, в связи с чем результаты морфологического исследования плаценты в настоящее время используются для прогноза развития патологии неонатального периода [72, 141, 147, 262].

В литературе приводятся немногочисленные данные о морфологических изменениях в плаценте при ЗВУР. Касаются они, однако, преимущественно доношенных новорожденных. Так, морфологические признаки плацентарной недостаточности наблюдались в 95,6% доношенных, рожденных малыми сроку гестации [58]. В исследованиях J. Thorne et al. [343] признаки патологии плаценты у новорожденных с ЗВУР были отмечены в 84% случаев, а признаки плацентарной недостаточности – в 37,4% наблюдений. Имеются сведения о большей частоте встречаемости у плодов, имеющих ЗВУР, таких структурных изменений в плаценте как инфарктов, тромбоза эмбриональных сосудов и хронического виллузита [113]. В работе Н.Ю. Калининой с соавт. [35] также показана высокая частота морфологических признаков плацентарной недостаточности у доношенных детей, что было отмечено в 91% наблюдений.

Представленные данные свидетельствуют о значимости морфологического исследования плаценты для верификации причин ЗВУР, в том числе у недоношенных новорожденных. Следует отметить, что причина ЗВУР у недоношенных 40% случаев остается невыясненной [26, 286, 314, 316, 339]. В этом отношении актуальным является поиск плацентарных факторов развития

ЗВУР у недоношенных различного гестационного возраста с учетом клинического варианта и степени тяжести заболевания.

В соответствии с принятым международным консенсусом, задержка внутриутробного развития определяется как масса тела и/или длина тела менее чем 2 стандартных отклонения для данного возраста и пола [254], поскольку именно этот подход позволяет выявить большинство детей, требующих постоянного наблюдения, в том числе оценки роста. В отечественной неонатологии критерием постановки диагноза ЗВУР являются показатели массы и/или длины тела ниже 10 перцентиля [54].

Новорожденные, классифицированные как SGA, могут быть разделены на 3 категории [254]:

- с нормальной массой, но малой длиной тела (SGA short);
- с малой массой, но нормальной длиной тела (SGA light);
- с малой массой и длиной тела (SGA light/short).

В отечественной классификации последние две категории трактуются как гипотрофический и гипопластический варианты ЗВУР [23, 25].

Таким образом, для постановки диагноза SGA/ЗВУР необходимо:

- точное знание гестационного возраста (в идеале – на основании данных УЗИ в I триместре беременности);
- точное измерение при рождении массы и длины тела;
- референсные данные антропометрических показателей по соответствующей популяции.

В современных международных исследованиях используются референсные значения массы и длины тела в соответствии с гестационным возрастом и полом, разработанные T.R. Fenton et al. [178] и рекомендованные Всемирной Организацией Здравоохранения.

Влияние ЗВУР на показатели здоровья и заболеваемость новорожденных остается предметом изучения, несмотря на большое число проведенных исследований. По мнению многих авторов, ЗВУР ассоциирована с высоким уровнем заболеваемости и смертности [18, 243, 280, 328]. Показано, что

перинатальная заболеваемость в 4-10 раз выше у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, чем у новорожденных соответствующих сроку гестации [19].

По мнению некоторых авторов, в популяции недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, частота и тяжесть перинатальной патологии превышает показатели у доношенных детей, что связано с сочетанным неблагоприятным влиянием ЗВУР и недоношенности, однако точных данных о заболеваемости в настоящее время нет [338]. В исследовании R.J. Baer et al. [294] приводятся данные о повышении риска заболеваемости у недоношенных с ЗВУР, рожденных на сроке гестации 28-38 недель. Результаты анализа доступной литературы позволяют констатировать, что на данный момент недостаточно изучены влияние гестационного возраста, степени и клинического варианта ЗВУР на состояние здоровья недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, в отдаленной перспективе, что актуализирует проведение исследований в этом направлении.

В настоящее время обсуждается проблема влияния задержки внутриутробного развития на показатели детской инвалидности. Так, J. Helgertz и D. Vågerö [210] отмечают, что у детей, рожденных с ЗВУР, вероятность формирования инвалидизирующей патологии увеличивается в 1,7 раза. По данным большинства исследователей, в структуре инвалидности у детей с ЗВУР, преобладающая роль отводится патологии центральной нервной системы [105, 124, 134, 135, 185, 249]. Имеются сведения, что риск развития тяжелых неврологических нарушений (детский церебральный паралич, умственная отсталость, эпилепсия) в значительной степени возрастает у недоношенных детей с ЗВУР [9, 175, 277, 300]. Вместе с тем, в когортном исследовании, проведенном учеными Стэнфордского университета (США) на большом числе наблюдений (n=2299) [112], в возрасте 2 лет не получены значимые различия по частоте нейрокогнитивных нарушений между недоношенными с ЗВУР и соответствующими гестационному возрасту.

Многочисленные литературные данные подтверждают значимость ЗВУР как фактора риска мертворожденности, неонатальной и младенческой смертности [187, 260, 271, 327, 333]. Показано, что риск мертворождения при ЗВУР в 2-6 раз выше по сравнению с плодами с соответствующим весом для гестационного возраста, а частота ЗВУР среди мертворожденных достигает 50,0-62,8% [25, 127, 187, 243, 325]. По данным консорциума INTERGROWTH-21, около 21,9% всех случаев неонатальной смертности обусловлены ЗВУР, а риск постнеонатальной смертности у детей, рожденных малыми к сроку гестации, возрастает в 1,5 раза [171]. Как показали E.K. Pallotto et al. [280], риск смертности детей, рожденных малыми к сроку гестации, в 10 раз превышает показатели новорожденных, соответствующих гестационному возрасту. S. Grisaru-Granovsky et al. [263] продемонстрировали взаимосвязь между дефицитом массы тела при рождении и младенческой смертностью, а результаты исследования, проведенного в Швеции, также подтверждают неблагоприятные тенденции – риск детской смертности при ЗВУР возрастает в 2,5 раза [328].

Приводятся данные, что уровень смертности новорожденных с ЗВУР существенно выше в популяции недоношенных [261, 272, 294, 326]. Как показали проведенные ранее исследования, при сочетании ЗВУР и недоношенности риск неонатальной и младенческой смертности увеличивается в 4,5-5,4 раза [174, 268], а в ряде стран (Непал, Индия) – в 11,9-17,9 раз [264, 306]. Большинство авторов отмечает обратную корреляцию между показателями младенческой смертности и гестационным возрастом у недоношенных с ЗВУР. V. Giapros et al. [261] приводят данные, что при сроке гестации 24-31 недель уровень смертности составлял 33,3% и был достоверно выше, чем в группе недоношенных, соответствующих сроку гестации (17,0%). В работе S.W. Aucott. et al. [114] доказано, что смертность недоношенных детей с ЗВУР, рожденных на сроке гестации 29 недель превышает показатели недоношенных с нормальными массо-ростовыми показателями и составляет 20,5%.

## **1.2. Клинические и гормонально-метаболические особенности и исходы задержки внутриутробного развития**

Известно, что течение неонатального периода у новорожденных с ЗВУР сопровождается нарушениями постнатальной адаптации, из которых с большей частотой наблюдаются интранатальная асфиксия, гипотермия, гипо- и гипергликемия, полицитемический синдром, гипербилирубинемия и электролитные нарушения [4, 5, 90, 184, 320]. Необходимо отметить, что проведенные в данном направлении исследования преимущественно касаются популяции доношенных детей, и лишь небольшое число работ посвящено анализу частоты и характера нарушений постнатальной адаптации у недоношенных с ЗВУР [7, 8, 36, 42, 66, 120].

С учетом имеющихся в литературе сведений, можно констатировать, что течение периода постнатальной адаптации у данной категории недоношенных имеет ряд особенностей, однако многие вопросы, по-прежнему, остаются предметом дискуссии.

В доступных источниках приводятся данные о меньшей частоте патологической убыли массы тела ( $>10\%$  от массы тела при рождении) в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей с ЗВУР (10,1%, в группе недоношенных без ЗВУР – 19,7%;  $p=0,05$ ) и более раннем ее восстановлении (на 8 и 12 дни жизни соответственно) [36]. Необходимо уточнить, что авторы проведенного исследования не сформулировали определенной концепции относительно причин подобных различий.

Транзиторная гипотермия является значимой проблемой в неонатальном периоде у недоношенных с ЗВУР, однако точных данных ее частоте и длительности в настоящее время не приводится. В качестве причин развития транзиторной гипотермии у недоношенных детей с ЗВУР рассматриваются недостаточное развитие подкожно-жирового слоя, снижение количества бурого жира, большая площадь поверхности тела по отношению к массе тела, низкие

запасы гликогена и незрелость центрального механизма терморегуляции [115, 325].

Как показал ряд проведенных исследований, частота интранатальной асфиксии при ЗВУР у недоношенных детей различного гестационного возраста достоверно не отличалась [66, 120].

Анализируя особенности постнатальной адаптации у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, необходимо подчеркнуть зависимость ряда патологических состояний от гестационного возраста. Показано, что в адаптационном периоде у недоношенных с ЗВУР, рожденных при сроке гестации 32-36 недель, наблюдается более низкая частота конъюгационной гипербилирубинемии (28,0%). При этом, в группе недоношенных с ЗВУР с гестационным возрастом 29-31 недель с высоким постоянством регистрировались неврологические нарушения, нестабильность гемодинамики, гипогликемия, тромбоцитопения и метаболический ацидоз [7, 8, 66].

Известно, что транзиторная ишемия миокарда имеет существенное клиническое значение при ЗВУР у доношенных новорожденных [61, 271], однако механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, изучены недостаточно. Наиболее детальный анализ данной проблемы проведен в исследовании А.В. Копцевой [42], где доказано, что ЗВУР у недоношенных детей способствует транзиторной дисфункции сердечно-сосудистой системы, характеризующейся изменением хронотропной функции сердца, гипокинетическим типом центральной гемодинамики, низкими показателями минутного объема кровообращения, фракции выброса и сердечного индекса.

Не достигнута окончательная точка зрения относительно частоты гипогликемии у детей с задержкой внутриутробного развития. В ряде работ приводятся данные о отсутствии влияния ЗВУР на частоту гипогликемии у новорожденных [206, 208], однако в более поздних исследованиях показано, что для новорожденных со ЗВУР характерна более высокая частота гипогликемии, которая достигала 17% [151, 191]. В клинической практике для детей с ЗВУР

характерны ранняя неонатальная гипогликемия и классическая транзиторная гипогликемия [28, 30, 82]. Вместе с тем, гипогликемия может иметь вторичный генез при полицитемическом синдроме, гипоксии и гипотермии [325].

Имеются неоднозначные данные относительно роли инсулина и инсулинорезистентности в генезе как гипо-, так и гипергликемии [188, 215, 347]. Гипергликемия, выявляемая у новорожденных с ЗВУР в 5,7-26,2%, как правило, связана с инфекционными процессами различной локализации, а также стрессовыми ситуациями в перинатальном периоде и структурно-функциональной незрелостью поджелудочной железы, сопровождающейся снижением продукции инсулина [30, 36, 126, 215, 347]. Некоторые авторы в качестве причин гипо- и гипергликемии рассматривают изменение чувствительности рецепторов инсулина, а также незрелость контринсулярных гормональных механизмов [325]. Необходимо отметить значимый вклад ятрогенных влияний в патологию углеводного обмена у новорожденных: нерациональный подход к организации парентерального питания недоношенных детей является одной из основных причин гипергликемии в неонатальном периоде [28].

Принимая во внимание значительную незрелость механизмов регуляции обмена глюкозы, особенности углеводного обмена у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, требуют углубленного анализа. С практической точки зрения необходимо отметить достаточно высокую частоту гипер- и гипогликемии у недоношенных с ЗВУР [36, 66, 158]. Предположительными механизмами нарушений углеводного обмена у недоношенных с ЗВУР являются снижение запасов гликогена в печени и мышцах новорожденного, угнетение глюконеогенеза и гликогенеза, а также способности окислять свободные жирные кислоты и триглицериды, дефицит альтернативных источников энергии, таких как кетоны [28, 30, 82]. При этом механизмы развития гипергликемии у недоношенных с ЗВУР недостаточно изучены.

Известно, что нарушения углеводного обмена в раннем неонатальном периоде оказывают существенное влияние на прогноз физического и нервно-

психического развития в последующие годы жизни [251, 297], однако, особенности метаболической адаптации недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, и прогностическое значение метаболических и электролитных изменений для последующего роста и развития изучены недостаточно.

Среди электролитных нарушений, наблюдаемых у новорожденных с ЗВУР, ведущее место занимает гипокальциемия, причинами которой являются снижение внутриутробного транспорта кальция к плоду и незрелость паращитовидных желез [325]. Спектр и особенности метаболических сдвигов у недоношенных с ЗВУР остаются малоизученными, однако приводятся данные о достоверно большей частоте гипокалиемии, гипофосфатемии, гипокальциемии и гипомagneмией у данной категории детей [36, 176].

В настоящее время представлены неоднозначные сведения о особенностях ранней неонатальной адаптации при различных вариантах ЗВУР. С. Lin et al. [246] обнаружили, что гипопластический вариант ЗВУР ассоциирован с недоношенностью и более высокой неонатальной заболеваемостью. С другой стороны, в ряде публикаций показано, что у детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР отмечается более высокий уровень заболеваемости, частоты гипогликемии и асфиксии при рождении, чем у новорожденных с гипопластическим вариантом ЗВУР [127, 189]. В доступных литературных источниках мы не встретили работ о особенностях постнатальной адаптации у недоношенных с различными клиническими вариантами ЗВУР, что обуславливает актуальность проводимого исследования.

Глубокая морфофункциональная незрелость детей, рожденных малыми к сроку гестации, проявляется поражением ряда систем, в том числе эндокринной.

Изменения в оси «гормон роста — инсулиноподобный фактор роста-1» рассматриваются как один из важных патогенетических механизмов внутриутробной задержки роста плода [14, 34, 44, 62, 89, 295, 353]. Главенствующая роль в фетальном росте и развитии отводится инсулину — особенно в поздние сроки гестации — и инсулиноподобным ростовым факторам: ИФР-1 и ИФР-2 [44, 232, 241, 271, 295]. ИФР-2 влияет на ранний эмбриональный

рост, тогда как ИФР-1 начинает оказывать влияние в поздние сроки гестации и постнатально [309]. Размеры плода и новорожденного коррелируют с уровнем сывороточного ИФР-1, который стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь хрящевой, костной, мышечной [190, 207, 216, 227]. Установлено, что дефекты действия инсулина или его секреции сопровождаются задержкой внутриутробного развития [155].

Отсутствует единая точка зрения об уровне инсулина и ИФР-1 в крови новорожденных с ЗВУР. В ряде исследований показано, что дефицит нутриентов в питании плода, наблюдающийся при плацентарной недостаточности, особенно в критические периоды, приводит к перестройке эндокринной системы плода с последующим снижением уровня ИФР-1 и гиперинсулинемией как у доношенных, так и недоношенных новорожденных с ЗВУР [217, 247]. При этом имеются данные о снижении синтеза инсулина у новорожденных с ЗВУР вследствие ингибирования пролиферации бета-клеток поджелудочной железы [14]. Некоторые авторы отмечают, что уровень ИФР-1 в пуповинной крови у них доношенных детей с ЗВУР достоверно ниже, в сравнении с новорожденными, соответствующими гестационному возрасту [64, 233].

Результаты исследований, направленных на изучение особенностей тиреоидного статуса у новорожденных с ЗВУР, противоречивы [108, 233, 240, 345]. Окончательно не установлено, имеются ли различия в концентрации гормонов щитовидной железы у новорожденных с ЗВУР и соответствующих гестационному возрасту [108, 348]. Приводятся данные об отсутствии значимых различий в концентрации ТТГ и СТ<sub>4</sub> в пуповинной крови у доношенных и недоношенных новорожденных с ЗВУР [167, 169], однако в исследовании A. Nieto-Diaz et al. [233], указывается возможность развития гипотироксинемии при ЗВУР. F. Bagnoli et al. [346] в представленном систематическом обзоре подчеркивают актуальность проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Учитывая такие особенности недоношенного ребенка как незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и системы периферического

метаболизма тиреоидных гормонов, сниженные резервные возможности щитовидной железы при недоношенности [54], следует предположить, что характер изменений в тиреоидном статусе у недоношенных с ЗВУР будет иметь определенные особенности. В литературе приводятся данные о более высоком уровне тиреотропного гормона на 10-14 сутки жизни ( $12,9 \pm 1,94$  мкМЕ/мл) у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации [42]. По результатам неонатального скрининга у недоношенных с ЗВУР достоверно чаще в сравнении с доношенными новорожденными наблюдается гипотироксинемия, которая преимущественно носит транзиторный характер [108]. В настоящее время отсутствуют точные данные о частоте врожденного и транзиторного гипотиреоза у недоношенных с ЗВУР, а вопрос о показаниях и сроках назначения заместительной терапии левотироксином окончательно не решен [346].

Морфофункциональная незрелость коры надпочечников приводит к транзиторному гипокортицизму в первые дни и недели после рождения, что, по мнению некоторых авторов, является одной из причин нарушений постнатальной адаптации новорожденных с ЗВУР [91]. В дальнейшем, после периода транзиторного гипокортицизма, наблюдается значительное усиление секреции кортизола [49]. Глюкокортикоидный избыток может сохраняться длительно, в течение всей последующей жизни, являясь патогенетической основой формирования инсулинорезистентности.

Представленные в доступной литературе данные о состоянии глюкокортикоидного профиля у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, ограничены. В работе Е.А. Кирилловой отмечены единичные случаи гипокортицизма у недоношенных с ЗВУР [36]. Остается не решенным вопрос о влиянии гестационного возраста, варианта и степени ЗВУР на показатели глюкокортикоидного профиля в периоде ранней постнатальной адаптации недоношенных.

Неонатальный период у детей с ЗВУР отличается полиморфизмом клинических проявлений, наиболее типичными из которых являются персистирующая легочная гипертензия, мекониальная аспирация, некротический

энтероколит, РДС-синдром, бронхолегочная дисплазия, внутрижелудочковые кровоизлияния, врожденные инфекции и иммунодефицитные состояния [18, 136, 184, 271, 325].

Характер и частота патологии неонатального периода у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, изучены в меньшей степени, однако имеются данные о высокой частоте перинатального поражения ЦНС (90,7-100,0%), врожденной пневмонии (37,0%), бронхолегочной дисплазии (45,0%), анемии недоношенных (60,0%) [7, 8, 36, 271].

Результаты проведенных исследований показали, что неврологические нарушения в периоде новорожденности являются значимой проблемой у недоношенных с ЗВУР. По мнению большинства авторов, внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени и перивентрикулярная лейкомаляция имеют наибольшее клиническое и прогностическое значение у данной категории новорожденных, при этом, отмечается зависимость частоты развития и тяжести неврологических нарушений от гестационного возраста [8, 330, 361]. Вместе с тем, в исследовании D.V. Bartels et al. [293] доказано, что ЗВУР у недоношенных детей не оказывает влияния на риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции.

Литературные данные о частоте и механизмах формирования патологии бронхолегочной системы у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, противоречивы. Ранее было показано, что для недоношенных с ЗВУР характерна низкая частота дыхательных нарушений, таких как РДС и транзиторное тахипноэ новорожденных, что связывалось с длительной внутриутробной гипоксией и ускоренным созревaniem легочной ткани [273, 361]. В последующем получены сведения, что внутриутробная гипоксия и фетоплацентарная недостаточность predisполагают к большей частоте и тяжести течения бронхолегочной патологии у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации [181, 271, 283]. В настоящее время отсутствует единая точка зрения по вопросу взаимосвязи между частотой РДС и тяжестью ЗВУР как у доношенных, так и у недоношенных детей.

Значимой проблемой для недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, являются инфекционные заболевания неонатального периода, в структуре которых преобладают сепсис, врожденная пневмония и энтероколит [218, 273]. В работе M. Damodaram et al. [163] изучалась зависимость частоты и тяжести инфекционной патологии неонатального периода от гестационного возраста у недоношенных с ЗВУР. Показано, что с уменьшением срока гестации частота инфекционной патологии, включая сепсис, увеличивается. Высокая частота инфекционно-воспалительных заболеваний в перинатальном периоде у детей с ЗВУР, в том числе и у недоношенных, объясняется незрелостью иммунной системы и вторичной иммунной недостаточностью [163, 287, 317]. Риск инфекционных осложнений во многом связан с ятрогенными влияниями при проведении инвазивных процедур, таких как катетеризация центральных вен, искусственная вентиляция легких и зондовое кормление [317].

Приводятся данные о высокой частоте врожденной пневмонии у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации (37,1%) [36], которая имеет наиболее тяжелое течение у глубоконедоношенных с ЗВУР, что подтверждается высокой частотой проведения высокочастотной осцилляторной искусственной вентиляции легких (25,0-35,0%), большей длительностью аппаратной вентиляции и дополнительной дотации кислорода [7, 36].

В исследованиях последних лет значительное внимание уделяется изучению механизмов развития некротизирующего энтероколита у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации. В настоящее время ведущее значение придается гипоксически-ишемическому поражению кишечника вследствие централизации кровообращения с последующим нарушением микроциркуляции в кишечной стенке и барьерной ее функции [177, 267, 271, 272]. Обсуждается роль незрелости ферментных систем и изменения микробиоты кишечника в патогенезе некротизирующего энтероколита [342].

Недостаточно изучены особенности системы крови и характер гематологических сдвигов у недоношенных с ЗВУР в зависимости от тяжести гипотрофии, срока гестации и сопутствующей патологии. Проведенные

исследования показали, что тромбоцитопения наблюдалась у 80,0% недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, переносивших врожденную пневмонию [36]. Тромбоцитопения в неонатальном периоде у новорожденных с ЗВУР рассматривается в качестве неблагоприятного признака, свидетельствующего о риске развития септических состояний и синдроме дефицита костного мозга. В ряде случаев тромбоцитопения носит транзиторный характер, что связано с хронической внутриутробной гипоксией плода [131, 344].

В настоящее время продолжается изучение генеза анемии у недоношенных рожденных малыми к сроку гестации, частота которой достигает 60% [36]. К. Mukhopadhyay et al. [236] представили данные о роли дефицита сывороточного ферритина в развитии анемии у недоношенных с ЗВУР в возрасте 1 месяц, причем данная тенденция сохранялась и в последующие периоды наблюдения.

На протяжении ряда лет в литературе дискутируется вопрос о влиянии ЗВУР на последующее развитие и показатели здоровья детей. Показано, что на первом году жизни в структуре заболеваний у детей с ЗВУР преобладают отставание в физическом развитии, заболевания нервной системы (73,3%), задержка формирования моторных и речевых функций (33,0%), дефицитные анемии (26,7%). В раннем и дошкольном возрасте ведущее место занимают болезни органов дыхания (36,2%), сердечно-сосудистой системы (25,7%), мочеполовой системы (32,4%) [84, 96].

Большинство детей, родившихся с ЗВУР, в первые месяцы жизни проходит период ускоренного линейного роста, который практически заканчивается к 2 годам [137, 341, 354]. Как отмечают В.А. Петеркова и соавт. [70], ростовой скачок позволяет детям вернуться на свою генетическую траекторию после периода внутриутробной задержки роста. Установлено, тем не менее, что около 15-20% детей с ЗВУР сохраняют низкие темпы роста и в постнатальном периоде [136]. Дефицит роста наблюдается в течение всего детства и подросткового периода, приводя к низкорослости у взрослых [70]. Приводятся данные, что среди низкорослых взрослых 20-25% имели ЗВУР [360]. Можно предполагать, что недоношенные, рожденные малыми к сроку гестации, будут иметь некоторые

особенности в последующем наверстывании роста, хотя этот вопрос изучен недостаточно. Имеются данные, что период догоняющего роста может у них удлиниться до 4 и более лет [173, 198]. Необходимо отметить, что данному вопросу посвящено небольшое число работ и их результаты неоднозначны. Так, приводятся данные о формировании задержки роста у 30-39% недоношенных с ЗВУР к 4 годам [204]. Проведенные проспективные исследования показали, что недоношенные с ЗВУР имели отставание в росте от сверстников в возрасте 12 и 18 лет [197, 308]. Вместе с тем, ряд авторов придерживается точки зрения о отсутствии у недоношенных с ЗВУР достоверных различий в динамике антропометрических показателей в сравнении с недоношенными, рожденными соответствующими гестационному возрасту [162, 332]. I.M. Jordan et al. [203] приводят данные о более оптимальных темпах роста недоношенных с ЗВУР в первые 3 года жизни.

Недостаточно изучено сочетанное влияние ЗВУР и недоношенности на показатели постнатального роста в зависимости от срока гестации, однако, по мнению большинства исследователей, гестационный возраст считается определяющим фактором в последующем физическом развитии как недоношенных [2, 32, 65, 73, 86, 103,], так и новорожденных с ЗВУР [70]. В проведенном в Японии проспективном многоцентровом исследовании отмечены неблагоприятные тенденции в росте у недоношенных с ЗВУР в возрасте 1, 3 и 5 лет, что особенно актуально для глубоконедоношенных детей [250]. Необходимо отметить, что в данном исследовании не отражена ежегодная динамика роста с регистрацией частоты клинически значимого его дефицита, зависимость от вариантов и степени ЗВУР.

С практической точки зрения особый интерес представляет поиск предикторов неудовлетворительного роста детей, родившихся малыми к сроку гестации. В настоящее время окончательной точки зрения в этом вопросе не достигнуто. Дискутируется прогностическая роль антропометрических показателей при рождении в формировании постнатального профиля роста детей, рожденных недоношенными с ЗВУР [132, 203, 223, 250].

Принимая во внимание ведущую роль ряда гормональных факторов в перинатальном росте, обоснованно было бы ожидать нарушения действия соматотропного гормона, ИФР-1 и инсулина как причины неадекватного догоняющего роста детей, рожденных малыми к сроку гестации. Сегодня по этому вопросу имеются весьма неоднозначные мнения. В ряде работ выявлено существенное отличие уровней соматотропного гормона, ИФР-1, ИФР-связывающего белка-3 у детей с ЗВУР от показателей у детей с массой и длиной тела, соответствующих сроку гестации [140, 235], однако имеются данные, что уровни указанных гормонов в циркулирующей крови не являются предикторами последующего роста [199]. Результаты проведенных исследований показали, что нарушения роста при ЗВУР могут быть связаны как с нарушением синтеза ИФР-1, так и с резистентностью рецепторов к ИФР-1 [125, 323]. Вместе с тем, в период до 6 месяцев постнатального развития наблюдается постепенное увеличение количества рецепторов к СТГ в организме и возрастает его роль как основного регулятора роста [34].

В исследовании К.Ф. Исламовой и соавт. [34] изучены уровни ИФР-1 и гормона роста в пуповинной крови у доношенных (n=28) и недоношенных (n=13) детей с ЗВУР в сравнении с новорожденными с нормальными антропометрическими показателями. Выявлены более низкие уровни ИФР-1 в случае ЗВУР как у доношенных, так и недоношенных, разница имела статистически значимый характер. Сравнивая доношенных и недоношенных с ЗВУР, авторы отметили более низкие значения ИФР-1 у недоношенных (38,6 нг/мл, у доношенных – 56,5 нг/мл) без статистической достоверности, что, вероятно, было обусловлено небольшим количеством наблюдений. В обследовании в динамике в возрасте 3 месяцев (n=15) в группе детей с ЗВУР, имевших ростовой скачок, выявлены более высокий уровень ИФР-1 в сравнении с детьми без ростового скачка.

Взаимоотношения между уровнем ИФР-1 и постнатальным ростом у недоношенных с ЗВУР практически не исследованы. N. Ohkawa et al. [312] показали, что уровень ИФР-1 у недоношенных, рожденными малыми к сроку

гестации, имеющих постнатальную задержку роста к возрасту 4 и 8 недель, был достоверно ниже, чем у недоношенных, соответствующих гестационному возрасту.

Хотя в соответствии с классическими критериями детей, рожденных малыми к сроку гестации, нельзя отнести к категории пациентов с дефицитом гормона роста, в мире накоплен положительный опыт применения у них препаратов соматропина [200, 201, 214]. Доказано, что терапия гормоном роста в дозе от 0,035 до 0,067 мг/кг в сутки является эффективной в плане увеличения линейного роста и не сопровождается рисками побочных эффектов [70, 245]. В соответствии с имеющимися рекомендациями, терапия гормоном роста должна назначаться детям с ЗВУР без наверстывания роста между 2-мя и 4-мя годами при росте ниже  $-2,0$ - $2,5$  SD [49, 70, 130]. Публикации, представленные в литературе, показали сопоставимую эффективность терапии гормоном роста недоношенных и доношенных детей с ЗВУР [157, 182], что определяет актуальность проведения дальнейших исследований.

Резюмируя представленные в литературе данные относительно ростового прогноза при ЗВУР, следует отметить малочисленность наблюдений, неоднозначность полученных результатов, ограниченный период катамнеза. В наибольшей мере это касается недоношенных. Отсутствуют аргументированные данные относительно влияния степени и варианта ЗВУР на прогноз роста у недоношенных.

Наиболее актуальными направлениями работ, посвященных изучению закономерностей динамики массы тела как у недоношенных, так и у детей с ЗВУР, являются формирование постнатального дефицита или избытка массы тела с поиском предикторов и реализующих факторов; оценка темпов и длительности ускоренных прибавок массы тела; концепция «метаболического программирования». Однако, ни по одной из этих позиций не достигнуто единой точки зрения, а наименее изученным данный вопрос остается у недоношенных, рожденных с задержкой внутриутробного развития [17, 22, 48, 62, 173].

Установлено, что динамика массы тела детей, рожденных малыми к сроку гестации, характеризуется ускоренными темпами ее прибавки, особенно в первые 3-6 месяцев жизни, обуславливая «догоняющий рост» [31, 34, 252]. Принимая во внимание теорию «метаболического программирования» (DOHAD) [4, 5, 55, 247], период от рождения до 3 месяцев скорректированного возраста можно рассматривать как «критическое окно» в жизни ребенка, темпы развития при котором оказывают непосредственное влияние на формирование отдаленных последствий. Имеются сведения, что максимальные темпы прибавки массы тела в первые 3 месяца жизни наблюдаются у детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР [34].

Не достигнуто однозначного понимания оптимальной длительности и прогностической значимости «догоняющего роста» у недоношенных с ЗВУР [22, 31, 146]. По данным А.В. Дегтяревой и соавт. [22] темпы прибавки массы тела у глубоконедоношенных с ЗВУР существенно замедленны, а к 3 годам дефицит массы наблюдается у 50% детей. Некоторые авторы отмечают, что низкие темпы прибавки массы тела у недоношенных с ЗВУР сохраняются лишь до 40 недель скорректированного возраста [32]. Неоднозначным является вопрос о дополнительной дотации белка в питании недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации [17, 33, 74, 170, 329]. Согласно клиническим рекомендациям (Российская Ассоциация специалистов перинатальной медицины, 2015 г), использование белковых добавок (фортификаторов) и специализированных высокобелковых смесей оптимально для недоношенных детей, имеющих глубокую морфофункциональную незрелость [104]. В настоящее время в этом контексте обсуждается «неонатальная дилемма»: с одной стороны, форсированная дотация нутриентов в неонатальном периоде позволяет достаточно быстро достичь целевых показателей массы тела, но приводит к неблагоприятным отдаленным последствиям, таким как метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, с другой – замедление прибавок массы и отсутствие «догоняющего роста» является фактором риска задержки нервно-психического и интеллектуального развития [17, 173].

По данным литературы, как доношенные, так и недоношенные дети с ЗВУР представляют группу риска развития сердечно-сосудистой патологии, инсулинорезистентности и метаболических нарушений в детстве и зрелом возрасте [129, 136, 146, 213, 340]. С этих позиций дискутируются взаимоотношения между интенсивностью «догоняющего роста» на первом году жизни и формированием неблагоприятной направленности метаболического статуса [62, 80]. К особенностям «догоняющего роста» у недоношенных детей с ЗВУР можно отнести нарастание массы тела за счет высокого прироста удельного веса жировой ткани с ее центральным отложением на фоне недостаточного развития мышечной ткани [37, 59, 226], которые рассматриваются в качестве возможных механизмов формирования инсулинорезистентности и развития метаболических нарушений [296, 340].

В контексте возможной инсулинорезистентности у детей, перенесших ЗВУР, обсуждается вопрос о риске развития у них ожирения. Считается, что быстрое нарастание массы тела в младенчестве тесно связано с последующим развитием ожирения [118], однако точных сведений о частоте ожирения у детей с ЗВУР нет. Инсулинорезистентность у детей, рожденных с ЗВУР, может определяться уже с первого года жизни [34]. В препубертатном возрасте она чаще регистрируется у пациентов с быстрым нарастанием массы тела и индексом массы тела от 17 кг/м<sup>2</sup> и выше [192].

В настоящее время отсутствует единая точка зрения о характере метаболических нарушений у недоношенных детей с ЗВУР в постнатальном периоде. В ряде работ описано более частое развитие ожирения и метаболических расстройств у взрослых, родившихся недоношенными с ЗВУР [329]. Однако, в исследованиях, проводимых в регионах с иным социально-экономическим статусом, отмечено значительное отставание показателей физического развития у детей, рожденных недоношенными и малыми к сроку гестации. Показано, что в возрасте 10 лет дети, рожденные недоношенными с ЗВУР, имели повышенную инсулинорезистентность [153], что достоверно чаще приводило к развитию сахарного диабета 2 типа у взрослых [221, 319]. Рассматривая вопрос влияния

гестационного возраста на постнатальный метаболический статус, G. Wang et al. [302] сформулировали заключение об обратной взаимосвязи между гестационным возрастом и уровнем инсулина при рождении и в раннем детстве.

Известно, что дети младшего возраста, рожденные с ЗВУР, склонны к формированию когнитивных и моторных нарушений, наиболее серьезную проблему из которых представляет детский церебральный паралич [237, 282, 324]. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между ЗВУР и развитием ДЦП у доношенных детей [124, 253, 335], однако в популяции недоношенных, рожденных малыми к сроку конценсуса не достигнуто [237, 318]. Дискутируется вопрос о влиянии гестационного возраста у недоношенных с ЗВУР на формирование тяжелых неврологических нарушений в краткосрочной и долгосрочной перспективе [124, 133, 253, 359]. М. Торр et al. [228] ранее сообщали о ассоциации ЗВУР с развитием ДЦП только у недоношенных, рожденных на сроке гестации более 33 недель. Между тем, в последние годы по данной проблеме проведен ряд крупных исследований, что подчеркивает ее актуальность. Вызывают интерес результаты мета-анализа М. Zhao et al. [324], в котором доказано значение ЗВУР в качестве предиктора формирования ДЦП у «средних» и «поздних» недоношенных, а также работа W.A. Grobman et al. [337], где приводятся сведения о повышении вероятности развития ДЦП в 2,4 раза среди недоношенных с ЗВУР, рожденных ранее 34 недели гестации. Среди долгосрочных исходов ЗВУР у недоношенных важное клиническое значение имеет развитие когнитивных нарушений, из которых наиболее часто отмечаются синдром минимальных неврологических дисфункций, синдром дефицита внимания и гиперактивности, задержка формирования навыков, эмоций и речевого развития различной степени [117, 144, 234, 258].

В настоящее время сочетание ЗВУР и недоношенности, рассматривается как значимый фактор риска развития бронхолегочной дисплазии. Результаты исследований последних лет показали, что проблема БЛД наиболее актуальна для недоношенных с ЗВУР с гестационным возрастом менее 32 недель [181, 218, 283, 179, 180]. По данным разных авторов, частота БЛД у глубоконедоношенных,

рожденных малыми к сроку гестации, достигает 33-45% и существенно превышает показатели детей, соответствующих гестационному возрасту [179, 181, 218, 283]. Приводятся данные, что у недоношенных с ЗВУР, рожденных ранее 32 недель гестации, вероятность формирования хронических заболеваний легких возрастает в 1,3-1,9 раз [139]. Вместе с тем, практически не изученным остаются частота, клиническое значение и прогноз БЛД у «средних» и «поздних» недоношенных, что определяет необходимость проведения дополнительных исследований.

Бронхолегочная дисплазия у недоношенных с ЗВУР преимущественно рассматривается как фактор риска младенческой смертности [110, 145, 220, 181, 218, 283, 330], вместе с тем, представляют интерес сведения о роли БЛД в формировании дефицита роста, постнатальной гипотрофии и нарушений функции внешнего дыхания у детей с ЗВУР [230], однако с этих позиций долгосрочные исходы у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, практически не исследованы.

Таким образом, по результатам большинства исследований ЗВУР ассоциируется с неблагоприятными перинатальными исходами, что касается нарушений постнатальной адаптации, заболеваемости и смертности. В этом отношении особую группу риска составляют недоношенные, рожденные малыми к сроку гестации. Вместе с тем, именно у этой категории новорожденных недостаточно исследованы многие клинические и метаболические аспекты неонатальной адаптации и заболеваемости с учетом гестационного возраста, клинического варианта и тяжести ЗВУР.

Остаются недостаточно изученными и однозначными вопросы последующего роста и клинико-гормональные исходы ЗВУР у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста, варианта и степени ЗВУР, механизмы гормональной адаптации, предикторы неблагоприятных последствий, позволяющие сформулировать новые подходы к наблюдению данной категории детей.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (и.о. ректора – д.м.н., профессор А.Е. Шкляев), клиническими базами которой являются БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики (главный врач – П.В. Пупков) и Перинатальный центр БУЗ УР "Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики (главный врач – к.м.н. А.В. Шаклеин).

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

Для выполнения поставленных задач 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., рекомендованным ВОЗ [178].

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 не включения в исследование:

- новорожденные с гестационным возрастом 37 недель и более;
- отсутствие информированного согласия родителей на участие ребенка в исследовании.

В соответствии с принятыми критериями, изложенными в Национальном руководстве по неонатологии [54], задержка внутриутробного развития определяется как состояние, характеризующееся показателями массы и/или длины тела при рождении ниже 10 перцентиля с учетом гестационного возраста и пола. В отечественной неонатологии понятия «задержка внутриутробного развития» и «малый к сроку гестации» (в иностранной литературе – small gestational age, SGA) практически равнозначны [59].

В соответствии с поставленными задачами оценка клинико-метаболических показателей проводилась с учетом:

- срока гестации – менее 32 недель (так называемые, «глубоконедоношенные» / «very preterm») и 32-36 недель («средние» / «moderate preterm» и «поздние» / «late preterm» недоношенные) [73, 189];
- варианта ЗВУР – гипотрофический (преимущественное отставание массы тела) и гипопластический (равномерное отставание массы и длины тела) [25, 54].

Группы наблюдения и сравнения были сопоставимы по гестационному возрасту и гендерному составу (табл. 2).

Гестационный возраст и гендерный состав недоношенных с различными вариантами ЗВУР представлен в таблице 3.

Таблица 2 – Характеристика обследованных новорожденных

| Признаки              | Гестационный возраст<br>22-36 недель |                               |       | Гестационный возраст<br>22-31 недель |                               |       | Гестационный возраст<br>32-36 недели |                               |       |
|-----------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-------|--------------------------------------|-------------------------------|-------|--------------------------------------|-------------------------------|-------|
|                       | Группа<br>наблюдения<br>(n=100)      | Группа<br>сравнения<br>(n=69) | P     | Группа<br>наблюдения<br>(n=18)       | Группа<br>сравнения<br>(n=24) | P     | Группа<br>наблюдения<br>(n=82)       | Группа<br>сравнения<br>(n=45) | P     |
| Медиана ГВ,<br>недели | 34<br>[28; 35]                       | 33<br>[29; 35]                | >0,05 | 29<br>[28; 31]                       | 29,5<br>[27; 31]              | >0,05 | 35<br>[33; 36]                       | 34<br>[33; 35]                | >0,05 |
| Мальчики, %           | 55,0                                 | 52,2                          | >0,05 | 55,6                                 | 58,3                          | >0,05 | 54,9                                 | 48,9                          | >0,05 |
| Девочки, %            | 45,0                                 | 47,8                          | >0,05 | 44,4                                 | 41,7                          | >0,05 | 45,1                                 | 51,1                          | >0,05 |

Таблица 3 – Характеристика обследованных новорожденных в зависимости от клинического варианта ЗВУР

| Признаки           | Гипотрофический вариант<br>(n=55) | Гипопластический вариант<br>(n=45) | P     |
|--------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------|
| Медиана ГВ, недели | 35<br>[28; 35]                    | 34<br>[29; 35]                     | >0,05 |
| Мальчики, %        | 54,5                              | 55,6                               | >0,05 |
| Девочки, %         | 45,5                              | 44,4                               | >0,05 |

Перспективное когортное исследование включало период наблюдения с рождения до 5 лет, сроки наблюдения и число обследованных представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сроки наблюдения и число обследованных

| Сроки     | Число обследованных |                    |                    |                    |                    |                    |
|-----------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|           | Группа наблюдения   |                    |                    | Группа сравнения   |                    |                    |
|           | ГВ 22-36<br>недель  | ГВ 22-31<br>недель | ГВ 32-36<br>недель | ГВ 22-36<br>недель | ГВ 22-31<br>недель | ГВ 32-36<br>недель |
| 0-1 месяц | 100                 | 18                 | 82                 | 69                 | 24                 | 45                 |
| 6 месяцев | 75                  | 18                 | 57                 | 50                 | 22                 | 28                 |
| 1 год     | 75                  | 18                 | 57                 | 50                 | 22                 | 28                 |
| 2 года    | 56                  | 18                 | 38                 | 45                 | 22                 | 23                 |
| 3 года    | 56                  | 18                 | 38                 | 45                 | 22                 | 23                 |
| 4 года    | 48                  | 15                 | 33                 | 33                 | 13                 | 20                 |
| 5 лет     | 48                  | 15                 | 33                 | 33                 | 13                 | 20                 |

Оценка клинических и лабораторных показателей с учетом расчетного возраста проводилась до достижения скорректированного возраста 2 года.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование в периоде новорожденности включало:

- анализ генеалогического и биологического анамнеза;
- физикальное обследование с обязательной антропометрией, оценкой соматического и неврологического статуса;
- оценку основных параметров метаболической адаптации: уровня гликемии, билирубина и его фракций, общего белка и белковых фракций, натрия, калия, кальция, креатинина, мочевины по общепринятым методикам;
- нейросонографию (аппарат «Siemens Acuson, Германия»), ультразвуковое исследование внутренних органов (аппарат «Siemens Acuson», Германия), эхокардиографию (аппарат «Siemens Acuson», Германия), электрокардиографию; по показаниям – рентгенографию грудной клетки (рентгеновский аппарат Multix Siemens Compact, Германия);

- консультации специалистов: невролога, кардиолога, офтальмолога, пульмонолога; по показаниям – хирурга, нейрохирурга.

В соответствии с целью и задачами работы в протокол исследования включены специальные методы с определением показателей основных гормональных регуляторов роста и развития на 5-7 дни жизни:

- тиреотропного гормона – метод ИФА, тест-система «ТиреоидИФА-ТТГ-Alisei» фирмы «Алкор Био», Россия;
- свободного  $T_4$  – метод ИФА, тест-система «ТиреоидИФА-свободный  $T_4$ » фирмы «Алкор Био», Россия;
- кортизола – метод ИФА, тест-система «СтероидИФА-кортизол» фирмы «Алкор Био», Россия;
- инсулина – метод ИФА, тест-система «Insulin ELISA» фирмы «Mercodia AB», Швеция;
- инсулиноподобного фактора роста-1 – иммунохемилюминесцентный метод на анализаторе Immulite 2000 XPI фирмы «Siemens Healthcare Diagnostics Inc.», США);
- расчет индекса инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле:  $\text{НОМА-IR} = (\text{уровень глюкозы сыворотки крови (ммоль/л)} * \text{уровень инсулина сыворотки крови (мкМЕ/мл)}) / 22,5$ .

Проведено морфологическое исследование плаценты на базе отделения детской патологии БУЗ УР «Республиканское патологоанатомическое бюро» Минздрава Удмуртской Республики (заведующая отделением – к.м.н. И.В. Федорова), включающее оценку макро- и микроскопических признаков:  $n=40$  – в группе наблюдения и  $n=25$  – в группе сравнения. Макроскопическое исследование плаценты проводили сразу после родов: определяли массу незамороженной плаценты, длину пуповины, вычисляли плацентарно-плодный индекс. Материал для гистологического исследования забирали из разных участков плацентарного диска через всю толщу, в том числе из участков с

макроскопическими изменениями. Образцы тканей фиксировали в 15% растворе формалина и заливали в парафин [75]. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Комплексную оценку морфологических признаков (характеризующих инфекционное поражение плаценты, нарушение ее созревания, инволютивно-дистрофические изменения и др.), а также функциональное состояние плаценты (степень выраженности компенсаторно-приспособительных изменений) [98] проводили с помощью специализированной компьютерной программы «АРМ главного специалиста детской патологоанатомической службы (Плацента)». Использование последней позволяло определить степень и вариант компенсации плацентарной недостаточности (компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная) и сформулировать заключение, помогающее прогнозировать риск развития заболеваний у новорожденных.

В рамках проспективного наблюдения проводилась комплексная оценка состояния здоровья детей с распределением обследованных на группы здоровья с использованием общепринятых рекомендаций по диспансеризации детей [76, 77].

Обследование включало:

- проведение антропометрии;
- расчет индекса массы тела по формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ ;
- оценку антропометрических показателей по перцентильным кривым, рекомендованным ВОЗ, в соответствии с возрастом и полом [92, 355];
- расчет стандартного отклонения антропометрических показателей от среднепопуляционных (SD) для данного возраста и пола при помощи программы WHO Anthro [356];
- прогнозирование роста обследованных к возрасту 5 лет.

При интерпретации антропометрических показателей принимались во внимание следующие общепринятые критерии [92]:

- постнатальное отставание в росте (задержка роста, дефицит роста) – рост менее  $-2,0$  SD для соответствующего хронологического возраста и пола;
- избыточная масса тела – ИМТ от  $+1,0$  до  $+2,0$  SD;

- ожирение – ИМТ +2,0 SD и более.

Протокол исследования включал также определение уровней тиреотропного гормона, свободного Т<sub>4</sub>, кортизола, инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1 и расчет индекса инсулинорезистентности в возрасте 1 год и 5 лет.

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  $\chi^2$  (с коррективкой по Йетсу и Фишеру) для относительных величин. Корреляционный анализ полученных данных проводился методом ранговой корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  [50].

Построение прогностической модели роста проводилось с использованием метода бинарной логистической регрессии [20]. Для оценки диагностической способности разработанной модели использовали показатели чувствительности (Se) и специфичности (Sp), для оценки качества – метод ROC-анализа [20].

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. 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.

Большинство матерей, родивших недоношенных детей как с ЗВУР, так и соответствующих гестационному возрасту, имели отклонения в состоянии здоровья (табл. 5). Хроническая соматическая патология диагностирована у 57,0% (n=57) матерей группы наблюдения и 46,3% (n=32) - группы сравнения ( $p>0,05$ ). Частота различных нозологических составляющих в группах не отличалась. Хронические неспецифические заболевания женских половых органов воспалительного и невоспалительного характера выявлены у 29,0% (n=29) и 40,6% (n=28) матерей соответственно ( $p>0,05$ ). Отмечена достаточно высокая частота заболеваний, передающихся половым путем, в обеих группах обследованных (табл. 5).

Анализ показателей здоровья матерей, родивших недоношенных детей с ЗВУР и нормальными антропометрическими показателями, с учетом срока гестации не выявил значимых межгрупповых различий (табл. 5). Тем не менее, обращено внимание на достаточно высокую частоту инфекций, передающихся половым путем, у матерей группы наблюдения при рождении недоношенных ранее 32 недели (27,7%, в группе сравнения – 12,5%).

Отягощенный акушерский анамнез с регистрацией таких нарушений репродуктивной функции как бесплодие, самопроизвольный аборт, преждевременные роды и антенатальная гибель плода в анамнезе отмечен в 16,0% и 18,8% случаев в группах наблюдения и сравнения (табл. 6). Обсуждаемые акушерские проблемы являлись более типичными при рождении детей ранее 32

Таблица 5 – Частота хронической патологии у матерей

| Признак                                                             | Срок гестации<br>22-36 недель<br>(n=169) |                    | P     | Срок гестации 32-36<br>недель (n=127) |                    | P     | Срок гестации<br>22-31 недель (n=42) |                    | P     |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------|-------|---------------------------------------|--------------------|-------|--------------------------------------|--------------------|-------|
|                                                                     | ЗВУР<br>(n=100)                          | без ЗВУР<br>(n=69) |       | ЗВУР<br>(n=82)                        | без ЗВУР<br>(n=45) |       | ЗВУР<br>(n=18)                       | без ЗВУР<br>(n=24) |       |
| Хронические соматические заболевания матери, в том числе (%):       | 57,0                                     | 46,3               | >0,05 | 54,8                                  | 44,4               | >0,05 | 66,6                                 | 50,0               | >0,05 |
| болезни почек и мочевыводящих путей                                 | 27,0                                     | 21,7               | >0,05 | 24,3                                  | 17,8               | >0,05 | 38,9                                 | 29,1               | >0,05 |
| болезни органов дыхания                                             | 10,0                                     | 8,7                | >0,05 | 6,0                                   | 4,4                | >0,05 | 27,8                                 | 16,6               | >0,05 |
| болезни системы кровообращения                                      | 30,0                                     | 21,7               | >0,05 | 29,2                                  | 20,0               | >0,05 | 33,3                                 | 25,0               | >0,05 |
| Хронические неспецифические заболевания женских половых органов (%) | 29,0                                     | 40,6               | >0,05 | 24,3                                  | 31,1               | >0,05 | 50,0                                 | 58,3               | >0,05 |
| Заболевания, передающиеся половым путем, в том числе (%):           | 22,0                                     | 18,8               | >0,05 | 18,2                                  | 22,2               | >0,05 | 27,7                                 | 12,5               | >0,05 |
| хронический вирусный гепатит В и С                                  | 9,0                                      | 8,6                | >0,05 | 7,3                                   | 8,8                | >0,05 | 5,5                                  | 8,3                | >0,05 |
| ВИЧ-инфекция                                                        | 8,0                                      | 2,9                | >0,05 | 7,3                                   | 4,4                | >0,05 | 11,0                                 | 0,0                | >0,05 |
| венерические заболевания в анамнезе                                 | 9,0                                      | 5,8                | >0,05 | 10,9                                  | 8,9                | >0,05 | 0,0                                  | 0,0                | >0,05 |

недели гестации: в группе наблюдения – 27,8% (при сроке гестации 32-36 недель – 13,4%,  $p>0,05$ ), в группе сравнения – 37,5% (при сроке гестации 32-36 недель – 8,9%,  $p<0,05$ ).

В подавляющем большинстве случаев беременность, закончившаяся рождением недоношенного ребенка, характеризовалась осложненным течением (табл. 6). В числе наиболее значимых осложнений гестационного периода следует выделить фетоплацентарную недостаточность, угрозу прерывания беременности, гестоз, анемию, перинатально-значимые инфекции (табл. 6). Необходимо акцентировать внимание, что ряд значимых гестационных осложнений регистрировался достоверно чаще в группе наблюдения, среди них – фетоплацентарная недостаточность (48,0% и 20,3% соответственно,  $p<0,001$ ) и хроническая внутриутробная гипоксия плода (27,0% и 7,2%,  $p<0,05$ ). Подобные результаты явились вполне прогнозируемыми с учетом литературных данных о роли материнских и плацентарных факторов в генезе ЗВУР [7, 8, 12, 109, 156, 304].

Анализ данных в зависимости от срока беременности показал, что наиболее рельефно осложнения гестационного периода проявились у недоношенных с ЗВУР, рожденных ранее 32 недели (табл. 6). Это заключение касается высокой частоты фетоплацентарной недостаточности (61,1%; в группе сравнения – 12,5%,  $p<0,05$ ) и хронической внутриутробной гипоксии плода (55,6%; в группе недоношенных, соответствующих сроку гестации – 8,3%,  $p<0,05$ ). Далее следует констатировать, что при общем неблагополучии гестационного периода в группе недоношенных с ЗВУР, наиболее высокая частота ряда осложнений отмечена при сроке гестации менее 32 недель (табл. 6). Это касается хронической внутриутробной гипоксии плода – 55,6% (при сроке гестации 32-36 недель – 20,7%,  $p<0,05$ ). В группе сравнения подобных достоверных различий не получено ( $p>0,05$ ).

Учитывая полученные нами результаты о значимости ФПН в формировании ЗВУР у недоношенных, проведен корреляционный анализ с учетом антропометрических показателей при рождении. Доказана достоверная связь

Таблица 6 – Особенности течения беременности и родов у матерей

| Признак                                                    | Срок гестации<br>22-36 недель<br>(n=169) |                    | P                | Срок гестации 32-<br>36 недель (n=127) |                    | P               | Срок гестации<br>22-31 недель<br>(n=42) |                    | P               |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------|------------------|----------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------------------------------|--------------------|-----------------|
|                                                            | ЗВУР<br>(n=100)                          | без ЗВУР<br>(n=69) |                  | ЗВУР<br>(n=82)                         | без ЗВУР<br>(n=45) |                 | ЗВУР<br>(n=18)                          | без ЗВУР<br>(n=24) |                 |
| Беременность, протекавшая с осложнениями (%), в том числе: | 100,0                                    | 100,0              | >0,05            | 100,0                                  | 100,0              | >0,05           | 100,0                                   | 100,0              | >0,05           |
| гестоз                                                     | 44,0                                     | 44,9               | >0,05            | 46,3                                   | 53,3               | >0,05           | 33,3                                    | 29,1               | >0,05           |
| угроза прерывания                                          | 48,0                                     | 44,9               | >0,05            | 43,9                                   | 42,2               | >0,05           | 61,1                                    | 50,0               | >0,05           |
| фетоплацентарная недостаточность                           | 48,0                                     | 20,3               | <b>&lt;0,001</b> | 45,1                                   | 24,4               | <b>&lt;0,05</b> | 61,1                                    | 12,5               | <b>&lt;0,05</b> |
| анемия                                                     | 37,0                                     | 47,8               | >0,05            | 39,0                                   | 55,6               | >0,05           | 27,8                                    | 33,3               | >0,05           |
| перинатально-значимые инфекции, в том числе:               | 37,0                                     | 50,7               | >0,05            | 37,8                                   | 48,8               | >0,05           | 32,9                                    | 54,1               | >0,05           |
| вызванные<br>внутриклеточными<br>возбудителями             | 24,0                                     | 43,5               | <b>&lt;0,01</b>  | 25,6                                   | 53,3               | <b>&lt;0,05</b> | 16,7                                    | 25,0               | >0,05           |
| цитомегаловирусная<br>инфекция                             | 15,0                                     | 26,1               | >0,05            | 13,4                                   | 20,0               | >0,05           | 22,2                                    | 37,5               | >0,05           |
| Хроническая внутриутробная гипоксия плода (%)              | 27,0                                     | 7,2                | <b>&lt;0,05</b>  | 20,7                                   | 6,7                | >0,05           | 55,6                                    | 8,3                | <b>&lt;0,05</b> |
| Многоплодная беременность (%)                              | 18,0                                     | 26,1               | >0,05            | 17,0                                   | 28,9               | >0,05           | 22,2                                    | 20,8               | >0,05           |
| Отягощенный акушерский анамнез (%)                         | 16,0                                     | 18,8               | >0,05            | 13,4                                   | 8,9                | >0,05           | 27,8                                    | 37,5               | >0,05           |
| Патологические роды (%), в том числе:                      | 81,0                                     | 76,8               | >0,05            | 78,0                                   | 73,3               | >0,05           | 94,4                                    | 83,3               | >0,05           |

Продолжение таблицы 6

| Признак                                                   | Срок гестации<br>22-36 недель<br>(n=169) |                    | P               | Срок гестации<br>32-36 недель<br>(n=127) |                    | P               | Срок гестации<br>22-31 недель<br>(n=42) |                    | P     |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------|-----------------|------------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------------------------------|--------------------|-------|
|                                                           | ЗВУР<br>(n=100)                          | без ЗВУР<br>(n=69) |                 | ЗВУР<br>(n=82)                           | без ЗВУР<br>(n=45) |                 | ЗВУР<br>(n=18)                          | без ЗВУР<br>(n=24) |       |
| оперативное родоразрешение                                | 72,0                                     | 63,8               | >0,05           | 69,5                                     | 62,2               | >0,05           | 83,3                                    | 66,6               | >0,05 |
| преэклампсия и эклампсия в родах                          | 37,0                                     | 20,3               | <b>&lt;0,05</b> | 37,8                                     | 17,8               | <b>&lt;0,05</b> | 33,3                                    | 25,0               | >0,05 |
| преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты | 12,0                                     | 7,2                | >0,05           | 8,5                                      | 2,2                | >0,05           | 27,8                                    | 16,6               | >0,05 |
| аномалии положения плода                                  | 16,0                                     | 15,9               | >0,05           | 15,8                                     | 22,2               | >0,05           | 16,7                                    | 4,1                | >0,05 |

между массой ( $r=-0,35$ ,  $p<0,001$ ), длиной тела ( $r=-0,39$ ,  $p<0,001$ ) при рождении, отражающими степень ЗВУР, и наличием ФПН.

Роды у 81,0% матерей группы наблюдения и 76,8% группы сравнения относились к разряду патологических (табл. 6). 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%,  $p<0,05$ ). Представляет интерес, что обсуждаемые результаты обусловлены межгрупповыми различиями у обследованных со сроком беременности 32-36 недель (табл. 6).

Обращает внимание высокая частота оперативного родоразрешения, которая в группе наблюдения достигала 72,0%, в группе сравнения – 63,8% (табл. 6). Кесарево сечение проводилось, как правило, в экстренном порядке в связи с декомпенсацией фетоплацентарной недостаточности, нарастанием гестоза, развитием преэклампсии и эклампсии в родах. Эти данные имеют несомненное клиническое значение, учитывая, что кесарево сечение рассматривается как фактор дополнительного риска развития респираторной недостаточности в неонатальном периоде [189].

Характеристика перинатальных факторов у недоношенных детей с различными вариантами ЗВУР представлена в таблице 7. Значимые различия касались только инфекций, передающихся половым путем (33,3%,  $p<0,05$ ) и ФПН (62,2%,  $p<0,01$ ), которые выявлялись с большей частотой при гипопластическом варианте, что оказывало значительное влияние на течение гестационного периода (табл. 7).

Резюмируя представленные данные, следует констатировать, что задержка внутриутробного развития при недоношенности ассоциирована с высокой частотой экстрагенитальной и генитальной патологии, нарушений репродуктивной функции, гестационных осложнений и патологических родов у матерей. Анте- и интранатальный периоды у недоношенных с ЗВУР по ряду позиций характеризовались более неблагоприятным течением в сравнении с недоношенными без ЗВУР. Это касается более высокой частоты

Таблица 7 – Характеристика перинатальных факторов при различных вариантах задержки внутриутробного развития у недоношенных детей

| Признак                                                             | Гипотрофический вариант (n=55) | Гипопластический вариант (n=45) | P               |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| Хронические соматические заболевания матери (%)                     | 52,7                           | 62,2                            | >0,05           |
| Хронические неспецифические заболевания женских половых органов (%) | 23,6                           | 35,6                            | >0,05           |
| Заболевания, передающиеся половым путем (%), в том числе:           | 12,7                           | 33,3                            | <b>&lt;0,05</b> |
| хронический вирусный гепатит В и С                                  | 7,2                            | 11,1                            | >0,05           |
| ВИЧ-инфекция                                                        | 5,5                            | 11,1                            | >0,05           |
| венерические заболевания в анамнезе                                 | 5,5                            | 13,3                            | >0,05           |
| Беременность, протекавшая с осложнениями (%), в том числе:          | 100,0                          | 100,0                           | >0,05           |
| гестоз                                                              | 40,0                           | 48,9                            | >0,05           |
| угроза прерывания                                                   | 52,7                           | 42,2                            | >0,05           |
| фетоплацентарная недостаточность                                    | 36,4                           | 62,2                            | <b>&lt;0,01</b> |
| анемия                                                              | 32,7                           | 42,2                            | >0,05           |
| перинатально-значимые инфекции                                      | 32,7                           | 42,2                            | >0,05           |
| Хроническая внутриутробная гипоксия плода (%)                       | 29,1                           | 24,4                            | >0,05           |
| Отягощенный акушерский анамнез (%)                                  | 18,2                           | 13,3                            | >0,05           |
| Патологические роды (%), в том числе:                               | 80,0                           | 82,2                            | >0,05           |
| оперативное родоразрешение                                          | 69,1                           | 75,6                            | >0,05           |
| преэклампсия и эклампсия в родах                                    | 34,5                           | 40,0                            | >0,05           |

фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, преэклампсии и эклампсии в родах.

Среди детерминант, определяющих формирование недоношенности, значимая роль отводится плацентарной патологии [88]. Задачей настоящего исследования явилось разграничение плацентарных факторов в зависимости от наличия или отсутствия ЗВУР при недоношенности.

При морфологическом исследовании плаценты недоношенных детей выявлены существенные межгрупповые различия уже на этапе оценки макроскопических признаков (табл. 8).

В группе недоношенных новорожденных с ЗВУР средний вес плаценты составил 300,0 [220,0; 365,0] г, что достоверно ниже показателя в группе недоношенных с массо-ростовыми параметрами, соответствующими сроку гестации – 430,0 [310,0; 530,0] г ( $p < 0,05$ ). Дефицит веса плаценты с учетом нормативов для срока гестации [72] чаще регистрировался у недоношенных группы наблюдения (57,5%,  $p < 0,01$ ) (табл. 8). Плацентарно-плодный индекс соответствовал 0,16 [0,13; 0,21], что было ниже нормативных показателей для гестационного возраста (0,20–0,23) [72]. Низкие значения плацентарно-плодного индекса отмечены у 55,0% недоношенных с ЗВУР и 32,0% недоношенных с нормальными массо-ростовыми показателями для гестационного возраста ( $p < 0,01$ ).

Абсолютно короткая пуповина выявлена у 65,0% недоношенных группы наблюдения, в группе сравнения – в 56,0% случаев ( $p > 0,05$ ). По литературным данным, абсолютно короткая пуповина может являться причиной преждевременной отслойки плаценты и преждевременных родов [278].

Результаты морфологического исследования плаценты представлены в таблице 8. Как видно из таблицы, признаки инфекционного поражения плаценты зарегистрированы у подавляющего большинства новорожденных: в 90,0% ( $n=36$ ) и 88,0% ( $n=22$ ) соответственно в группах наблюдения и сравнения.

Представляет несомненный интерес выделение гематогенных и восходящих плацентитов. Строгое разделение гематогенной и восходящей инфекции на

основании морфологического исследования плаценты является сложной задачей, учитывая вовлеченность (первичную или вторичную) всех структур при разных путях инфицирования. Тем не менее, наиболее характерными морфологическими проявлениями гематогенной инфекции плаценты являются децидуит и виллузит с последующим вторичным инфицированием хориальной пластинки и амниотической оболочки. Восходящую инфекцию первично характеризуют хориоамнионит и интервиллузит [39].

Полученные нами результаты свидетельствуют о значимой роли как гематогенной, так и восходящей инфекции в развитии ЗВУР у недоношенных (табл. 8). Различные варианты децидуита как маркера гематогенной инфекции регистрировались в обеих группах с частотой от 37,0% до 56,0%. Высокая частота париетального хориодецидуита у недоношенных в обеих группах, с нашей точки зрения, свидетельствует о прогрессирующей инфекции с поражением оболочек плода (табл. 8).

Межгрупповые различия касались морфологических проявлений восходящей инфекции в виде интервиллузита, который отмечен с большей частотой у недоношенных с ЗВУР – 40,0% (в группе сравнения – 20,0%,  $p < 0,05$ ).

Флебит сосудов пуповины, характерный как для гематогенного, так и восходящего пути инфицирования, рассматривается как фактор риска развития гематогенной генерализованной инфекции у плода [39, 343]. В группе наблюдения частота пуповинного флебита соответствовала 7,5% ( $p > 0,05$ ).

Среди патологических процессов, выявленных в ходе исследования, следует отметить хроническую плацентарную недостаточность различной степени выраженности, зарегистрированную в 100,0% случаев в группе наблюдения и 84,0% – в группе сравнения (табл. 8). Характерным морфологическим признаком хронической плацентарной недостаточности являлось нарушение созревания ворсин хориона – патологическая незрелость или диссоциированное созревание. Патологическую незрелость характеризует преобладание промежуточных ворсин. При диссоциированном типе нарушения созревания наряду с незрелыми

промежуточными ворсинами выявляют и терминальные [72]. В обеих группах частота и характер нарушения созревания ворсин не отличались (табл. 8).

Признаки инволютивно-дистрофических изменений рассматривают как еще один морфологический маркер хронической плацентарной недостаточности [41, 119]. Инволютивно-дистрофические изменения в ворсинчатом хорионе плаценты в виде инфарктов и псевдоинфарктов, снижения васкуляризации ворсин чаще регистрировались у недоношенных с ЗВУР (табл. 8). Комплексная оценка морфологических признаков хронической плацентарной недостаточности с использованием компьютерной программы показала, что степень ее выраженности была выше в группе недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации. Так, высокая степень хронической плацентарной недостаточности отмечена в 50,0% случаев в группе наблюдения, что достоверно превышало показатель группы сравнения (12,0%,  $p < 0,05$ ).

Важной характеристикой морфофункционального состояния плаценты были также признаки острой декомпенсации хронической плацентарной недостаточности (выраженные нарушения кровообращения – парез сосудов и различные морфологические варианты гематом), имевшие место в группе недоношенных с ЗВУР достоверно чаще (табл. 8).

При оценке компенсаторно-приспособительных реакций установлено, что для недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, характерно снижение плацентарных адаптационных резервов, что проявляется более низким количеством синцитиокапиллярных мембран (52,5%,  $p < 0,05$ ) и «молодых» синцитиальных почек (67,5%,  $p < 0,05$ ). По данным литературы, снижение числа синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных почек может трактоваться как проявление декомпенсации плацентарной недостаточности [40, 41].

Комплексный анализ признаков, отражающих компенсаторно-приспособительные изменения, с использованием компьютерной программы показал более низкую степень их выраженности в группе недоношенных с ЗВУР (табл. 8). Так, компенсаторно-приспособительные изменения средней степени зарегистрированы в 65,0% случаев (в группе сравнения – 88,0%,  $p < 0,05$ ).

Таблица 8 – Результаты морфологического исследования плаценты у недоношенных детей

| Признаки                                                      | Недоношенные<br>с ЗВУР (n=40) | Недоношенные<br>без ЗВУР (n=25) | P               |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| Макроскопические признаки:                                    |                               |                                 |                 |
| масса плаценты, г                                             | 300,0<br>[220,0; 365,0]       | 430,0<br>[310,0; 530,0]         | <b>&lt;0,05</b> |
| дефицит веса плаценты (%)                                     | 57,5                          | 16,0                            | <b>&lt;0,01</b> |
| плацентарно-плодный<br>индекс, ед                             | 0,16 [0,13; 0,21]             | 0,18 [0,16; 0,22]               | >0,05           |
| аномалии формы плаценты<br>(%)                                | 25,0                          | 24,0                            | >0,05           |
| аномалии прикрепления<br>пуповины (%)                         | 17,5                          | 32,0                            | >0,05           |
| Признаки инфекции (%), в<br>том числе:                        | 90,0                          | 88,0                            | >0,05           |
| краевой плацентит                                             | 10,0                          | 8,0                             | >0,05           |
| плацентарный<br>хориоамнионит                                 | 5,0                           | 8,0                             | >0,05           |
| париетальный<br>хориодецидуит                                 | 55,0                          | 48,0                            | >0,05           |
| базальный децидуит                                            | 40,0                          | 56,0                            | >0,05           |
| париетальный децидуит                                         | 37,0                          | 48,0                            | >0,05           |
| интервиллузит                                                 | 40,0                          | 20,0                            | <b>&lt;0,05</b> |
| виллузит                                                      | 15,0                          | 4,0                             | >0,05           |
| васкулит опорных ворсин и<br>хориальной пластинки             | 5,0                           | 4,0                             | >0,05           |
| пуповинный флебит                                             | 7,5                           | 4,0                             | >0,05           |
| Нарушение созревания<br>ворсин (%), в том числе:              | 75,0                          | 60,0                            | >0,05           |
| патологическая незрелость<br>ворсин                           | 20,0                          | 12,0                            | >0,05           |
| диссоциированный тип<br>созревания                            | 57,5                          | 52,0                            | >0,05           |
| вариант эмбриональных<br>ворсин                               | 5,0                           | 0,0                             | >0,05           |
| Инволютивно-<br>дистрофические изменения<br>(%), в том числе: | 100,0                         | 96,0                            | >0,05           |
| инфаркты плаценты                                             | 27,5                          | 4,0                             | <b>&lt;0,05</b> |
| редукция сосудов<br>терминальных ворсин                       | 55,0                          | 44,0                            | >0,05           |

| Признаки                                                       | Недоношенные<br>с ЗВУР (n=40) | Недоношенные<br>без ЗВУР (n=25) | P               |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| стеноз сосудов опорных и промежуточных ворсин                  | 25,0                          | 16,0                            | >0,05           |
| кальциноз                                                      | 75,0                          | 72,0                            | >0,05           |
| склероз стромы ворсин                                          | 47,5                          | 60,0                            | >0,05           |
| фокальные некрозы ворсин                                       | 75,0                          | 84,0                            | >0,05           |
| афункциональные зоны                                           | 45,0                          | 28,0                            | <b>&lt;0,05</b> |
| псевдоинфаркты                                                 | 52,5                          | 32,0                            | <b>&lt;0,05</b> |
| Признаки острой плацентарной недостаточности (%), в том числе: | 95,0                          | 92,0                            | >0,05           |
| парез сосудов                                                  | 60,0                          | 56,0                            | >0,05           |
| парабазальная гематома до 1 суток                              | 50,0                          | 44,0                            | >0,05           |
| межворсинчатая гематома до 1 суток                             | 52,5                          | 16,0                            | <b>&lt;0,05</b> |
| Компенсаторно-приспособительные изменения (%), в том числе:    | 100,0                         | 100,0                           | >0,05           |
| «старые» синцитиальные почки                                   | 82,5                          | 98,0                            | >0,05           |
| «молодые» синцитиальные почки                                  | 67,5                          | 88,0                            | <b>&lt;0,05</b> |
| синцитиокапиллярные мембраны                                   | 52,5                          | 80,0                            | <b>&lt;0,05</b> |
| компенсаторный ангиоматоз промежуточных терминальных ворсин    | 15,0                          | 28,0                            | >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                            | <b>&lt;0,05</b> |
| 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                            | <b>&lt;0,05</b> |

Отсутствие компенсаторно-приспособительных реакций высокой степени в плаценте не позволяет расценить плацентарную недостаточность как компенсированную.

Проведен анализ морфологических особенностей плаценты у недоношенных в зависимости от варианта ЗВУР (табл. 9). Медиана веса плаценты была ниже нормативных показателей для гестационного возраста при обоих вариантах с тенденцией к более низкому показателю при гипопластическом варианте. Дефицит массы плаценты чаще отмечался у недоношенных с гипопластическим вариантом ЗВУР (86,7%,  $p < 0,05$ ), что отражает дистрофические процессы в плацентарной ткани.

Для недоношенных детей с гипопластическим вариантом ЗВУР была характерна более высокая частота аномалий формообразования плаценты, которые зарегистрированы в 46,7% наблюдений ( $p < 0,05$ ) (табл. 9).

Гистологическими особенностями плаценты, выявленными нами при гипопластическом варианте ЗВУР, более неблагоприятном с клинической точки зрения, явились признаки восходящей плацентарной инфекции в виде интервиллuzита (66,7%,  $p < 0,05$ ), выраженные нарушения созревания ворсин с их патологической незрелостью (40,0%,  $p < 0,05$ ), инволютивно-дистрофические изменения с формированием инфарктов (53,3%,  $p < 0,05$ ) и псевдоинфарктов (86,7%,  $p < 0,05$ ), что реализовалось в хроническую плацентарную недостаточность высокой степени (80,0%,  $p < 0,05$ ) (табл. 9).

Хроническая плацентарная недостаточность при гипотрофическом варианте ЗВУР характеризовалась меньшей степенью выраженности, ее морфологическим субстратом явились нарушение созревания ворсин по диссоциированному типу (72,0%,  $p < 0,05$ ), инволютивно-дистрофические изменения в виде редукции сосудов терминальных ворсин (72,0%,  $p < 0,05$ ) и стеноз сосудов опорных и промежуточных ворсин (36,0%,  $p < 0,05$ ) (табл. 9).

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о существенном значении плацентарных факторов в формировании задержки внутриутробного развития у недоношенных. Типичными морфологическими маркерами ЗВУР

Таблица 9 – Морфологическая характеристика плаценты при различных вариантах задержки внутриутробного развития у недоношенных детей

| Признаки                                               | Гипотрофический вариант (n=25) | Гипопластический вариант (n=15) | P     |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------|
| Макроскопические признаки:                             |                                |                                 |       |
| масса плаценты, г                                      | 310,0<br>[250,0; 420,0]        | 280,0<br>[180,0; 330,0]         | >0,05 |
| дефицит веса плаценты (%)                              | 40,0                           | 86,7                            | <0,05 |
| плацентарно-плодный индекс                             | 0,17 [0,14; 0,21]              | 0,16 [0,13; 0,20]               | >0,05 |
| аномалии формы плаценты (%)                            | 12,0                           | 46,7                            | <0,05 |
| аномалии прикрепления пуповины (%)                     | 8,0                            | 33,3                            | >0,05 |
| Признаки инфекции (%), в том числе:                    | 84,0                           | 93,3                            | >0,05 |
| краевой плацентит                                      | 4,0                            | 20,0                            | >0,05 |
| плацентарный хориоамнионит                             | 4,0                            | 6,7                             | >0,05 |
| париетальный хориодецидуит                             | 56,0                           | 53,3                            | >0,05 |
| базальный децидуит                                     | 36,0                           | 46,7                            | >0,05 |
| париетальный децидуит                                  | 40,0                           | 33,3                            | >0,05 |
| интервиллузит                                          | 24,0                           | 66,7                            | <0,05 |
| виллузит                                               | 12,0                           | 20,0                            | >0,05 |
| васкулит опорных ворсин и хориальной пластинки         | 4,0                            | 6,6                             | >0,05 |
| пуповинный флебит                                      | 8,0                            | 6,7                             | >0,05 |
| Нарушение созревания ворсин (%), в том числе:          | 76,0                           | 73,3                            | >0,05 |
| патологическая незрелость ворсин                       | 8,0                            | 40,0                            | <0,05 |
| диссоциированный тип созревания                        | 72,0                           | 33,3                            | <0,05 |
| вариант эмбриональных ворсин                           | 4,0                            | 6,7                             | >0,05 |
| Инволютивно-дистрофические изменения (%), в том числе: | 100,0                          | 100,0                           | >0,05 |

| Признаки                                                       | Гипотрофический вариант (n=25) | Гипопластический вариант (n=15) | P               |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| инфаркты плаценты                                              | 12,0                           | 53,3                            | <b>&lt;0,05</b> |
| редукция сосудов терминальных ворсин                           | 72,0                           | 26,6                            | <b>&lt;0,05</b> |
| стеноз сосудов опорных и промежуточных ворсин                  | 36,0                           | 6,6                             | <b>&lt;0,05</b> |
| кальциноз                                                      | 68,0                           | 86,7                            | >0,05           |
| склероз стромы ворсин                                          | 52,0                           | 40,0                            | >0,05           |
| фокальные некрозы ворсин                                       | 80,0                           | 66,7                            | >0,05           |
| афункциональные зоны                                           | 48,0                           | 40,0                            | >0,05           |
| псевдоинфаркты                                                 | 32,0                           | 86,7                            | <b>&lt;0,05</b> |
| Признаки острой плацентарной недостаточности (%), в том числе: | 96,0                           | 93,3                            | >0,05           |
| парез сосудов                                                  | 52,0                           | 73,3                            | >0,05           |
| парабазальная гематома до 1 суток                              | 48,0                           | 53,3                            | >0,05           |
| межворсинчатая гематома до 1 суток                             | 52,0                           | 53,3                            | >0,05           |
| Компенсаторно-приспособительные изменения (%), в том числе:    | 100,0                          | 100,0                           | >0,05           |
| «старые» синцитиальные почки                                   | 92,0                           | 66,7                            | >0,05           |
| «молодые» синцитиальные почки                                  | 72,0                           | 60,0                            | >0,05           |
| синцитиокапиллярные мембраны                                   | 56,0                           | 46,7                            | >0,05           |
| компенсаторный ангиоматоз промежуточных терминальных ворсин    | 16,0                           | 13,3                            | >0,05           |
| Морфогистологическое заключение                                |                                |                                 |                 |
| Компенсаторно-приспособительные изменения (%):                 | 100,0                          | 100,0                           | >0,05           |
| низкой степени                                                 | 28,0                           | 40,0                            | >0,05           |
| средней степени                                                | 68,0                           | 60,0                            | >0,05           |
| высокой степени                                                | 4,0                            | 0,0                             | >0,05           |

| Признаки                                      | Гипотрофический вариант (n=25) | Гипопластический вариант (n=15) | P     |
|-----------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------|
| Хроническая плацентарная недостаточность (%): | 100,0                          | 100,0                           | >0,05 |
| низкой степени                                | 24,0                           | 6,7                             | >0,05 |
| средней степени                               | 44,0                           | 13,3                            | >0,05 |
| высокой степени                               | 32,0                           | 80,0                            | <0,05 |

являются дефицит веса плаценты, низкий плацентарно-плодный индекс, инфекционное поражение плаценты, высокая степень хронической плацентарной недостаточности, снижение плацентарных адаптационных возможностей. По нашим данным, определяющее значение при ЗВУР имеет фетоплацентарная недостаточность, аргументированная как на этапе клинического наблюдения беременных, так и морфологического исследования плаценты. Значимость фетоплацентарной недостаточности в развитии ЗВУР у недоношенных обоснована с учетом гестационного возраста, степени и варианта заболевания.

### 3.2. Клинико-метаболические особенности неонатального периода у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации

В соответствии с задачами научной работы обследовано 100 недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и 69 – соответствующих гестационному возрасту. Масса и длина тела при рождении в группе наблюдения достоверно отличались в сторону более низких значений (табл. 10).

Таблица 10 – Антропометрические показатели при рождении у обследованных новорожденных

| Признаки           | ГВ 22-36 недель |                 | ГВ 32-36 недель |                 | ГВ 22-31 недель |                  |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
|                    | ЗВУР (n=100)    | без ЗВУР (n=69) | ЗВУР (n=82)     | без ЗВУР (n=45) | ЗВУР (n=18)     | без ЗВУР (n=24)  |
| Медиана ГВ, недели | 34<br>[28; 35]  | 33<br>[29; 35]  | 35<br>[33; 36]  | 34<br>[33; 35]  | 29<br>[28; 31]  | 29,5<br>[27; 31] |

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

Примечание: \* – обозначены достоверные корреляционные взаимосвязи ( $p < 0,05$ );  
 \*\* – обозначены достоверные корреляционные взаимосвязи ( $p < 0,01$ )

Характеристика антропометрических показателей при различных вариантах ЗВУР представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Антропометрические показатели при рождении у недоношенных детей с различными вариантами задержки внутриутробного развития

| Признаки                               | Гипотрофический вариант (n=55) | Гипопластический вариант (n=45) | P                            |
|----------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Медиана гестационного возраста, недели | 35 [28; 35]                    | 34 [29; 35]                     | $>0,05$                      |
| Медиана массы тела, г                  | 1420 [1215; 1730]              | 1320 [1020; 1580]               | $>0,05$                      |
| Медиана длины тела, см                 | 44 [42; 45]                    | 40 [38; 41]                     | <b><math>&lt;0,05</math></b> |

Как показали проведенные нами исследования, течение раннего неонатального периода у обследованных детей имело существенные особенности.

Осложнения гестационного периода и родов реализовались в высокую частоту интранатальной асфиксии: 49,0% – в группе наблюдения, 49,3% - в группе сравнения (табл. 12). Средняя оценка по шкале Апгар в конце 1 минуты не превышала 6,0-7,0 баллов с широким размахом значений в обеих группах от 1,0 до 8,0 баллов. В подавляющем большинстве случаев отмечались нарушения

адаптации к внеутробной жизни: 90,0% - в группе наблюдения, 92,8% – в группе сравнения ( $p>0,05$ ).

В качестве основных проявлений дезадаптационного синдрома, выявленных в первую неделю жизни, следует указать наличие отечного синдрома, транзиторных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, патологической гипербилирубинемии и гипогликемии (табл. 12).

Гипогликемия как в группе наблюдения, так и в группе сравнения регистрировалась уже в первые сутки жизни, что позволяет трактовать ее как раннюю или транзиторную гипогликемию. Средний уровень глюкозы в крови в случае гипогликемии в обследованных группах соответствовал 1,8 [1,4; 2,0] и 1,8 [1,3; 2,2] ммоль/л с колебаниями от 0,2 до 2,6 ммоль/л без межгрупповых различий. Обращает внимание неспецифичность клинической симптоматики при гипогликемии в виде цианоза, синдрома угнетения, мышечной гипотонии, что имитирует неврологическую патологию и подчеркивает необходимость обязательного лабораторного мониторинга уровня глюкозы в крови. Кроме того, ранний неонатальный период осложнился развитием ряда патологических симптомокомплексов – синдромом острого повреждения почек (38,0% - в группе наблюдения, 30,4% - в группе сравнения,  $p>0,05$ ) и синдромом острой надпочечниковой недостаточности (17,0% и 13,0% соответственно,  $p>0,05$ ) (табл. 12). Эти состояния носили преходящий характер, хотя во многом определяли тяжесть состояния новорожденных и прогноз.

Метаболические нарушения и электролитный дисбаланс являлись признаками, с высокой частотой зарегистрированными у обследованных недоношенных: 75,0% - в группе наблюдения, 85,5% – в группе сравнения ( $p>0,05$ ).

Спектр гомеостатических сдвигов отличался разнообразием и представлен в таблице 12. Наиболее частыми нарушениями являлись гипогликемия (45,0% - в группе наблюдения и 50,7% - в группе сравнения,  $p>0,05$ ), гипопроteinемия (38,0% и 44,9%, соответственно,  $p>0,05$ ), гипонатриемия (30,0% и 26,1%,  $p>0,05$ ), гиперкалиемия (25,0% и 33,3%,  $p>0,05$ ).

Таблица 12 – Характеристика постнатальной адаптации и раннего неонатального периода у обследованных детей

| Признак                                                   | Недоношенные<br>22-36 недель<br>(n=169) |                    | P     | Недоношенные<br>32-36 недель<br>(n=127) |                    | P     | Недоношенные<br>22-31 недель<br>(n=42) |                    | P     |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|-------|-----------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------------------|--------------------|-------|
|                                                           | ЗВУР<br>(n=100)                         | без ЗВУР<br>(n=69) |       | ЗВУР<br>(n=82)                          | без ЗВУР<br>(n=45) |       | ЗВУР<br>(n=18)                         | без ЗВУР<br>(n=24) |       |
| Оценка по шкале Апгар,<br>баллы:                          |                                         |                    |       |                                         |                    |       |                                        |                    |       |
| на 1 минуте                                               | 7,0<br>[6,0; 8,0]                       | 6,0<br>[5,0; 7,0]  | >0,05 | 7,0<br>[6,0; 8,0]                       | 7,0<br>[6,0; 8,0]  | >0,05 | 4,0<br>[3,0; 6,0]                      | 6,0<br>[3,5; 7,0]  | >0,05 |
| на 5 минуте                                               | 8,0<br>[7,0; 8,0]                       | 7,0<br>[7,0; 8,0]  | >0,05 | 8,0<br>[7,0; 8,0]                       | 8,0<br>[7,0; 8,0]  | >0,05 | 7,0<br>[6,0; 7,0]                      | 7,0<br>[7,0; 7,0]  | >0,05 |
| Дети, родившиеся в<br>асфиксии (%), в том<br>числе:       | 49,0                                    | 49,3               | >0,05 | 40,2                                    | 44,4               | >0,05 | 88,9                                   | 58,3               | <0,05 |
| средней степени                                           | 36,0                                    | 37,7               | >0,05 | 31,7                                    | 37,8               | >0,05 | 55,6                                   | 37,5               | >0,05 |
| тяжелой степени                                           | 13,0                                    | 11,6               | >0,05 | 8,5                                     | 6,7                | >0,05 | 33,3                                   | 20,8               | >0,05 |
| Нарушения<br>постнатальной адаптации<br>(%), в том числе: | 90,0                                    | 92,8               | >0,05 | 87,8                                    | 88,9               | >0,05 | 100,0                                  | 100,0              | >0,05 |
| отечный синдром                                           | 17,0                                    | 21,7               | >0,05 | 13,4                                    | 28,9               | >0,05 | 33,3                                   | 8,3                | <0,05 |
| синдром дезадаптации<br>сердечно-сосудистой<br>истемы     | 87,0                                    | 79,7               | >0,05 | 84,1                                    | 73,3               | >0,05 | 100,0                                  | 91,7               | >0,05 |
| патологическое течение<br>неонатальной желтухи            | 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 |

Продолжение таблицы 12

| Признак                                                        | Недоношенные<br>22-36 недель<br>(n=169) |                            | P     | Недоношенные<br>32-36 недель<br>(n=127) |                            | P               | Недоношенные<br>22-31 недель<br>(n=42) |                            | P               |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|-------|-----------------------------------------|----------------------------|-----------------|----------------------------------------|----------------------------|-----------------|
|                                                                | ЗВУР<br>(n=100)                         | без ЗВУР<br>(n=69)         |       | ЗВУР<br>(n=82)                          | без ЗВУР<br>(n=45)         |                 | ЗВУР<br>(n=18)                         | без ЗВУР<br>(n=24)         |                 |
| Общий билирубин<br>(максимальный уровень),<br>мкмоль/л         | 222,0<br>[200,0;<br>260,0]              | 198,8<br>[165,0;<br>228,0] | >0,05 | 226,0<br>[202,0;<br>283,0]              | 233,0<br>[216,0;<br>263,0] | >0,05           | 200,0<br>[172,0;<br>224,0]             | 164,5<br>[148,0;<br>172,0] | <b>&lt;0,05</b> |
| Глюкоза в крови, ммоль/л:                                      |                                         |                            |       |                                         |                            |                 |                                        |                            |                 |
| на 1 сутки                                                     | 3,3<br>[2,9; 3,5]                       | 3,5<br>[3,2; 4,3]          | >0,05 | 3,3<br>[2,1; 4,2]                       | 3,4<br>[2,0; 3,7]          | >0,05           | 3,2<br>[2,9; 3,5]                      | 3,5<br>[3,2; 4,0]          | >0,05           |
| на 5-7 сутки                                                   | 4,4<br>[3,5; 4,8]                       | 4,2<br>[3,3; 4,8]          | >0,05 | 4,1<br>[3,3; 4,8]                       | 3,8<br>[3,2; 4,9]          | >0,05           | 4,6<br>[3,8; 5,2]                      | 4,5<br>[3,2; 5,0]          | >0,05           |
| Глюкоза в крови в 1 сутки в<br>случае гипогликемии,<br>ммоль/л | 1,8<br>[1,4; 2,0]                       | 1,8<br>[1,3; 2,2]          | >0,05 | 1,8<br>[1,5 2,1]                        | 1,7<br>[1,4, 2,1]          | >0,05           | 1,5<br>[1,3; 1,7]                      | 1,8<br>[1,2; 2,4]          | >0,05           |
| Синдром острого<br>повреждения почек (%)                       | 38,0                                    | 30,4                       | >0,05 | 32,9                                    | 15,6                       | <b>&lt;0,05</b> | 61,1                                   | 58,3                       | >0,05           |
| Синдром острой<br>надпочечниковой<br>недостаточности (%)       | 17,0                                    | 13,0                       | >0,05 | 11,0                                    | 11,1                       | >0,05           | 44,4                                   | 16,6                       | <b>&lt;0,05</b> |
| Полицитемический<br>синдром (%)                                | 22,0                                    | 11,6                       | >0,05 | 24,3                                    | 8,9                        | <b>&lt;0,05</b> | 11,1                                   | 16,7                       | >0,05           |
| Тромбоцитопения (%)                                            | 13,0                                    | 8,7                        | >0,05 | 13,4                                    | 8,9                        | >0,05           | 11,1                                   | 8,3                        | >0,05           |

Продолжение таблицы 12

| Признак                                                                                       | Недоношенные<br>22-36 недель<br>(n=169) |                    | P     | Недоношенные<br>32-36 недель<br>(n=127) |                    | P     | Недоношенные<br>22-31 недель<br>(n=42) |                    | P               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|-------|-----------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------------------|--------------------|-----------------|
|                                                                                               | ЗВУР<br>(n=100)                         | без ЗВУР<br>(n=69) |       | ЗВУР<br>(n=82)                          | без ЗВУР<br>(n=45) |       | ЗВУР<br>(n=18)                         | без ЗВУР<br>(n=24) |                 |
| <b>Электролитные и<br/>метаболические<br/>нарушения различного<br/>характера (%), в т.ч.:</b> | 75,0                                    | 85,5               | >0,05 | 69,5                                    | 82,2               | >0,05 | 100,0                                  | 91,7               | >0,05           |
| гипокальциемия                                                                                | 12,0                                    | 15,9               | >0,05 | 13,4                                    | 17,8               | >0,05 | 5,5                                    | 12,5               | >0,05           |
| гипонатриемия                                                                                 | 30,0                                    | 26,1               | >0,05 | 23,2                                    | 24,4               | >0,05 | 61,1                                   | 29,1               | <b>&lt;0,05</b> |
| гипернатриемия                                                                                | 5,0                                     | 0,0                | >0,05 | 6,1                                     | 0,0                | >0,05 | 0,0                                    | 0,0                | >0,05           |
| гипокалиемия                                                                                  | 16,0                                    | 11,6               | >0,05 | 17,1                                    | 13,3               | >0,05 | 11,1                                   | 8,3                | >0,05           |
| гиперкалиемия                                                                                 | 25,0                                    | 33,3               | >0,05 | 17,1                                    | 20,0               | >0,05 | 61,1                                   | 58,3               | >0,05           |
| гипергликемия                                                                                 | 13,0                                    | 4,3                | >0,05 | 9,7                                     | 0,0                | >0,05 | 27,8                                   | 12,5               | >0,05           |
| гипогликемия                                                                                  | 45,0                                    | 50,7               | >0,05 | 46,3                                    | 53,3               | >0,05 | 38,9                                   | 45,8               | >0,05           |
| гипопротеинемия                                                                               | 38,0                                    | 44,9               | >0,05 | 30,5                                    | 28,9               | >0,05 | 72,2                                   | 75,0               | >0,05           |

Следует отметить, что на данном этапе анализа не выявлено существенных межгрупповых различий в обследуемых показателях между недоношенными, рожденными малыми к сроку гестации и соответствующими гестационному возрасту (табл. 12). Полученные результаты вполне объяснимы, принимая во внимание влияние морфофункциональной незрелости органов и систем у преждевременно родившихся детей на течение раннего неонатального периода [54, 78, 100, 189].

Тем не менее, последующий анализ с учетом гестационного возраста позволил выявить значение ЗВУР в нарушениях постнатальной адаптации.

При сроке гестации 32-36 недель течение раннего постнатального периода у недоношенных с ЗВУР достоверно чаще осложнялось синдромом острого повреждения почек (32,9%,  $p < 0,05$ ) и полицитемическим синдромом (24,3%,  $p < 0,05$ ) (табл. 12).

Наиболее значимые межгрупповые различия в течении раннего неонатального периода выявлены у обследованных с гестационным возрастом менее 32 недель. Подавляющее большинство недоношенных с ЗВУР родились в асфиксии (88,9%, в группе сравнения – 58,3%,  $p < 0,05$ ) со средней оценкой по шкале Апгар в конце 1 минуты 4,0 [3,0; 6,0] баллов. Течение раннего неонатального периода достоверно чаще осложнялось патологической гипербилирубинемией (38,9%,  $p < 0,05$ ), отечным синдромом (33,3%,  $p < 0,05$ ), синдромом острой надпочечниковой недостаточности (44,4%,  $p < 0,05$ ), дисэлектролитемией (табл. 12). Представленные данные аргументируют неблагоприятное влияние ЗВУР на течение адаптации в раннем неонатальном периоде у преждевременно родившихся детей, особенно глубоконедоношенных.

Характеризуя особенности постнатальной адаптации недоношенных с различными вариантами задержки внутриутробного развития, следует отметить отсутствие существенных межгрупповых различий, за исключением более высокой частоты гомеостатических нарушений в виде гипопроteinемии, а также транзиторной дисфункции сердечно-сосудистой системы при гипопластическом варианте ЗВУР (табл. 13).

Таблица 13 – Характеристика постнатальной адаптации и раннего неонатального периода у недоношенных детей с различными вариантами задержки внутриутробного развития

| Признаки                                                   | Гипотрофический вариант (n=55) | Гипопластический вариант (n=45) | P               |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| <b>Оценка по шкале Апгар, баллы:</b>                       |                                |                                 |                 |
| на 1 минуте                                                | 7,0 [6,0; 8,0]                 | 6,0 [6,0; 7,0]                  | >0,05           |
| на 5 минуте                                                | 8,0 [7,0; 8,0]                 | 8,0 [7,0; 8,0]                  | >0,05           |
| <b>Дети, родившиеся в асфиксии (%), в том числе:</b>       | 45,4                           | 53,3                            | >0,05           |
| средней степени                                            | 32,7                           | 40,0                            | >0,05           |
| тяжелой степени                                            | 12,7                           | 13,3                            | >0,05           |
| <b>Нарушения постнатальной адаптации (%), в том числе:</b> | 89,0                           | 91,1                            | >0,05           |
| отечный синдром                                            | 12,7                           | 22,2                            | >0,05           |
| синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы           | 76,3                           | 100,0                           | <b>&lt;0,05</b> |
| патологическое течение неонатальной желтухи                | 32,7                           | 35,5                            | >0,05           |
| гипогликемия в раннем неонатальном периоде                 | 40,0                           | 51,1                            | >0,05           |
| Общий билирубин (максимальный уровень), мкмоль/л           | 229 [208; 280]                 | 220 [191; 241]                  | >0,05           |
| Глюкоза в крови, ммоль/л                                   |                                |                                 |                 |
| 1 сутки                                                    | 3,3 [2,1; 4,2]                 | 2,6 [2,0; 3,4]                  | >0,05           |
| 5-7 сутки                                                  | 4,6 [3,3; 5,5]                 | 4,2 [3,8; 4,8]                  | >0,05           |
| Глюкоза в крови в 1 сутки (в случае гипогликемии), ммоль/л | 1,8 [1,3; 2,1]                 | 1,4 [1,6; 2,2]                  | >0,05           |
| Синдром острого повреждения почек (%)                      | 43,6                           | 31,1                            | >0,05           |
| Синдром острой надпочечниковой недостаточности (%)         | 16,3                           | 17,7                            | >0,05           |
| Полицитемический синдром (%)                               | 25,4                           | 17,7                            | >0,05           |
| Тромбоцитопения (%)                                        | 10,9                           | 15,5                            | >0,05           |

| Признаки                                                                               | Гипотрофический вариант (n=55) | Гипопластический вариант (n=45) | P               |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| <b>Электролитные и метаболические нарушения различного характера (%), в том числе:</b> | 65,4                           | 86,6                            | <b>&lt;0,05</b> |
| гипокальциемия                                                                         | 12,7                           | 11,1                            | >0,05           |
| гипонатриемия                                                                          | 29,0                           | 31,1                            | >0,05           |
| гипернатриемия                                                                         | 7,2                            | 2,2                             | >0,05           |
| гипокалиемия                                                                           | 16,3                           | 15,5                            | >0,05           |
| гиперкалиемия                                                                          | 21,8                           | 28,8                            | >0,05           |
| гипергликемия                                                                          | 10,9                           | 15,5                            | >0,05           |
| гипогликемия                                                                           | 40,0                           | 51,1                            | >0,05           |
| гипопротеинемия                                                                        | 27,2                           | 51,1                            | <b>&lt;0,05</b> |

В рамках реализации задач, сформулированных перед проведением исследования, изучены гормональные показатели, имеющие значение в механизмах неонатальной адаптации новорожденных. Показатели тиреоидного профиля – ТТГ и свободный  $T_4$  – не имели различий у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации и соответствующих гестационному возрасту (табл. 14). Число недоношенных, имеющих уровень ТТГ более 5 мкМЕ/мл, в группе наблюдения соответствовало 29,3%, в группе сравнения – 13,0% ( $p>0,05$ ).

Вместе с тем, наличие ЗВУР определяло ряд особенностей со стороны гормональных показателей в адаптационном периоде. Так, в группе наблюдения уровень кортизола – основного модулятора стрессовой реакции – был существенно ниже, чем в группе сравнения и составил 124,0 [62,9; 152,0] нмоль/л ( $p<0,05$ ) (табл. 14). При оценке уровня инсулина отмечены более высокие его значения при ЗВУР у недоношенных - 4,4 [3,6; 7,4] мкМЕ/мл (в группе недоношенных, соответствующих сроку гестации - 2,9 [2,0; 3,2] мкМЕ/мл,  $p<0,05$ ). Аналогичные закономерности получены при анализе индекса инсулинорезистентности у обследованных детей, который в группе наблюдения составил 0,76 [0,45; 0,90], в группе сравнения - 0,40 [0,36; 0,44],  $p<0,05$ . Концентрация инсулиноподобного фактора роста-1, который является одним из

важных регуляторов роста, метаболизма и дифференцировки тканей, в изучаемых группах достоверно не отличалась: 25,0 [25,0; 25,0] нг/мл и 27,4 [25,0; 33,3] нг/мл соответственно ( $p>0,05$ ).

Таблица 14 – Показатели гормональной адаптации обследованных новорожденных

| Признаки                  | Недоношенные с ЗВУР (n=48) | Недоношенные без ЗВУР (n=31) | P                            |
|---------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| ТТГ, мкМЕ/мл              | 3,7 [2,0; 4,8]             | 2,8 [2,2; 3,3]               | $>0,05$                      |
| СТ <sub>4</sub> , пмоль/л | 14,5 [11,9; 15,9]          | 15,0 [12,6; 17,4]            | $>0,05$                      |
| Кортизол, нмоль/л         | 124,0 [62,9; 152,0]        | 247,0 [165,4; 272,7]         | <b><math>&lt;0,05</math></b> |
| Инсулин, мкМЕ/мл          | 4,4 [3,6; 7,4]             | 2,9 [2,0; 3,2]               | <b><math>&lt;0,05</math></b> |
| Индекс НОМА               | 0,76 [0,45; 0,90]          | 0,40 [0,36; 0,44]            | <b><math>&lt;0,05</math></b> |
| ИФР-1, нг/мл              | 25,0 [25,0; 25,0]          | 27,4 [25,0; 33,3]            | $>0,05$                      |

При оценке взаимосвязи антропометрических и гормонально-метаболических показателей в периоде постнатальной адаптации отмечена обратная корреляция между индексом массы тела при рождении и значениями концентрации инсулина и индекса инсулинорезистентности ( $r=-0,53$ ,  $p<0,05$  и  $r=-0,63$ ,  $p<0,05$ , соответственно) (табл. 15).

Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа антропометрических и гормонально-метаболических показателей у детей группы наблюдения

| Показатель               | ИФР-1, нг/мл | Инсулин, мкМЕ/мл | Индекс НОМА-IR |
|--------------------------|--------------|------------------|----------------|
| Масса тела (г)           | 0,48         | -0,07            | -0,25          |
| Длина тела (см)          | 0,42         | 0,42             | 0,22           |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) | -0,12        | <b>-0,53*</b>    | <b>-0,63*</b>  |

Примечание: \* – обозначены достоверные корреляционные взаимосвязи ( $p<0,05$ );

\*\* – обозначены достоверные корреляционные взаимосвязи ( $p<0,01$ )

Анализ гормональных показателей в периоде постнатальной адаптации показал определенные различия в зависимости от варианта ЗВУР. При гипотрофическом варианте заболевания уровень инсулина плазмы – 5,6 [4,1; 9,1]

мкМЕ/мл ( $p < 0,05$ ), индекс инсулинорезистентности – 1,32 [0,82; 1,37] ( $p < 0,05$ ), были достоверно выше (табл. 16).

Таблица 16 – Показатели гормональной адаптации недоношенных детей с различными вариантами задержки внутриутробного развития

| Признаки                  | Гипотрофический вариант (n=25) | Гипопластический вариант (n=23) | P                            |
|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| ТТГ, мкМЕ/мл              | 3,7 [2,8; 4,5]                 | 3,6 [1,9; 6,2]                  | $>0,05$                      |
| СТ <sub>4</sub> , пмоль/л | 14,6 [13,5; 15,9]              | 13,9 [11,6; 15,3]               | $>0,05$                      |
| Кортизол, нмоль/л         | 110,2 [58,3; 239,3]            | 134,0 [77,0; 149,0]             | $>0,05$                      |
| Инсулин, мкМЕ/мл          | 5,6 [4,1; 9,1]                 | 3,3 [2,1; 3,9]                  | <b><math>&lt;0,05</math></b> |
| Индекс НОМА               | 1,32 [0,82; 1,37]              | 0,56 [0,41; 0,77]               | <b><math>&lt;0,05</math></b> |
| ИФР-1, нг/мл              | 25,0 [25,0; 29,4]              | 25,0 [25,0; 25,0]               | $>0,05$                      |

Неблагоприятные перинатальные факторы, нарушения постнатальной адаптации в сочетании с морфофункциональной незрелостью обусловили высокую частоту отклонений в состоянии здоровья обследованных недоношенных. Спектр выявленной патологии иллюстрирует таблица 17. Наиболее часто диагностировались перинатальное поражение ЦНС гипоксического или смешанного генеза, респираторные нарушения, желтухи и анемии различного генеза, инфекции, специфичные для перинатального периода. Анализ патологии неонатального периода в зависимости от гестационного возраста позволил установить значимые клинические особенности, характерные для недоношенных с ЗВУР. При сроке гестации 32-36 недель различия касались только анемии новорожденных (43,9%,  $p < 0,05$ ), в то время как в группе детей, рожденных ранее 32 недели гестации, наблюдался более широкий спектр различий. Так, у этой категории обследованных значительно чаще отмечалось перинатальное поражение ЦНС тяжелой степени в виде внутрижелудочковых кровоизлияний (33,3%, в группе недоношенных без ЗВУР – 8,3%,  $p < 0,05$ ) и прогностически неблагоприятных тяжелых ишемических поражений (38,9%, в группе сравнения – 12,5%,  $p < 0,05$ ). Инфекционная патология характеризовалась преобладанием генерализованных форм заболеваний: неонатального сепсиса -

Таблица 17 – Характер и частота патологии неонатального периода у обследованных детей

| Признак                                                                                   | Недоношенные<br>22-36 недель<br>(n=169) |                    | P     | Недоношенные<br>32-36 недель<br>(n=127) |                    | P               | Недоношенные<br>22-31 недель<br>(n=42) |                    | P               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|-------|-----------------------------------------|--------------------|-----------------|----------------------------------------|--------------------|-----------------|
|                                                                                           | ЗВУР<br>(n=100)                         | без ЗВУР<br>(n=69) |       | ЗВУР<br>(n=82)                          | без ЗВУР<br>(n=45) |                 | ЗВУР<br>(n=18)                         | без ЗВУР<br>(n=24) |                 |
| <b>Перинатальное поражение ЦНС гипоксического или смешанного генеза (%), в том числе:</b> |                                         |                    |       |                                         |                    |                 |                                        |                    |                 |
| церебральная ишемия 3 степени                                                             | 71,0                                    | 78,3               | >0,05 | 64,6                                    | 71,1               | >0,05           | 100,0                                  | 91,7               | >0,05           |
| отек головного мозга                                                                      | 15,0                                    | 10,1               | >0,05 | 9,8                                     | 8,9                | >0,05           | 38,9                                   | 12,5               | <b>&lt;0,05</b> |
| внутрижелудочковые кровоизлияния                                                          | 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                | <b>&lt;0,05</b> |
| <b>Желтухи различного генеза (%)</b>                                                      | 55,0                                    | 60,9               | >0,05 | 47,6                                    | 55,6               | >0,05           | 88,9                                   | 70,8               | >0,05           |
| <b>Анемии различного генеза (%), в том числе:</b>                                         | 54,0                                    | 44,9               | >0,05 | 43,9                                    | 24,4               | <b>&lt;0,05</b> | 100,0                                  | 83,3               | >0,05           |
| ранняя анемия недоношенных                                                                | 44,0                                    | 30,4               | >0,05 | 31,7                                    | 8,9                | <b>&lt;0,05</b> | 100,0                                  | 70,8               | <b>&lt;0,01</b> |
| <b>Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (%), в том числе:</b>     | 22,0                                    | 26,1               | >0,05 | 9,8                                     | 33,3               | <b>&lt;0,05</b> | 77,8                                   | 12,5               | <b>&lt;0,01</b> |
| сепсис новорожденных                                                                      | 8,0                                     | 4,3                | >0,05 | 2,4                                     | 2,2                | >0,05           | 33,3                                   | 4,2                | <b>&lt;0,05</b> |

Продолжение таблицы 17

| Признак                                                                                            | Недоношенные<br>22-36 недель<br>(n=169) |                    | P     | Недоношенные<br>32-36 недель<br>(n=127) |                    | P     | Недоношенные<br>22-31 недель<br>(n=42) |                    | P     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|-------|-----------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------------------|--------------------|-------|
|                                                                                                    | ЗВУР<br>(n=100)                         | без ЗВУР<br>(n=69) |       | ЗВУР<br>(n=82)                          | без ЗВУР<br>(n=45) |       | ЗВУР<br>(n=18)                         | без ЗВУР<br>(n=24) |       |
| ВУИ генерализованная                                                                               | 9,0                                     | 4,3                | >0,05 | 3,7                                     | 4,4                | >0,05 | 33,3                                   | 4,2                | <0,05 |
| локализованная инфекция<br>кожи и слизистых                                                        | 13,0                                    | 21,7               | >0,05 | 6,1                                     | 28,9               | <0,05 | 44,4                                   | 8,3                | <0,05 |
| <b>Дыхательные нарушения,<br/>характерные для<br/>перинатального периода<br/>(%), в том числе:</b> | 57,0                                    | 68,1               | >0,05 | 47,6                                    | 55,6               | >0,05 | 100,0                                  | 91,7               | >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 |
| <b>Врожденные аномалии<br/>развития (%), в том<br/>числе:</b>                                      | 24,0                                    | 10,1               | >0,05 | 23,2                                    | 11,1               | >0,05 | 27,8                                   | 8,3                | >0,05 |
| Врожденные пороки сердца                                                                           | 23,0                                    | 10,1               | >0,05 | 22,0                                    | 11,1               | >0,05 | 27,8                                   | 8,3                | >0,05 |
| <b>Другие заболевания (%):</b>                                                                     |                                         |                    |       |                                         |                    |       |                                        |                    |       |
| Алкогольная фетопатия                                                                              | 4,0                                     | 0,0                | >0,05 | 2,4                                     | 0,0                | >0,05 | 11,1                                   | 0,0                | >0,05 |
| Бронхолегочная дисплазия                                                                           | 10,0                                    | 7,2                | >0,05 | 1,2                                     | 2,2                | >0,05 | 50,0                                   | 16,7               | <0,05 |
| Некротический<br>энтероколит                                                                       | 5,0                                     | 1,4                | >0,05 | 1,2                                     | 2,2                | >0,05 | 22,2                                   | 0,0                | <0,05 |
| <b>Всего новорожденных с<br/>отклонениями в<br/>состоянии здоровья (%)</b>                         | 99,0                                    | 100,0              | >0,05 | 98,8                                    | 100,0              | >0,05 | 100,0                                  | 100,0              | >0,05 |

33,3% ( $p<0,05$ ), внутриутробных генерализованных инфекций - 33,3% ( $p<0,05$ ) и некротического энтероколита – 22,2% ( $p<0,05$ ). Еще одной особенностью явилась более высокая частота врожденной пневмонии (72,2%, в группе сравнения – 33,3%,  $p<0,05$ ).

Характер и тяжесть патологии дыхательной системы явились определяющими факторами в выборе метода респираторной терапии (табл. 18). Так, в группе недоношенных с ЗВУР, рожденных ранее 32 недели гестации, в 44,4% ( $p<0,01$ ) наблюдений применялась традиционная методика ИВЛ, в 27,8% ( $p<0,01$ ) случаев потребовалось проведение высокочастотной искусственной вентиляции легких. Вместе с тем, у большинства недоношенных, соответствующих гестационному возрасту, ИВЛ проводилась в вспомогательном режиме СРАР (83,3%,  $p<0,01$ ).

Таблица 18 – Характеристика методов респираторной поддержки у обследованных детей

| Признаки                                          | Недоношенные<br>32-36 недель (n=127) |                    |         | Недоношенные<br>22-31 недель (n=42) |                    |                              |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|---------|-------------------------------------|--------------------|------------------------------|
|                                                   | ЗВУР<br>(n=82)                       | без ЗВУР<br>(n=45) | Р       | ЗВУР<br>(n=18)                      | без ЗВУР<br>(n=24) | Р                            |
| Искусственная вентиляция легких (%), в том числе: |                                      |                    |         |                                     |                    |                              |
| СРАР                                              | 28,0                                 | 31,1               | $>0,05$ | 100,0                               | 91,7               | $>0,05$                      |
| традиционная ИВЛ                                  | 13,4                                 | 13,3               | $>0,05$ | 27,8                                | 83,3               | <b><math>&lt;0,01</math></b> |
| ВЧОВЛ                                             | 2,4                                  | 0,0                | $>0,05$ | 27,8                                | 4,2                | <b><math>&lt;0,01</math></b> |
| Длительность ИВЛ, сутки                           | 5,0<br>[3,0; 4,0]                    | 4,0<br>[2,5; 6,5]  | $>0,05$ | 11,0<br>[9,0; 29,0]                 | 4,0<br>[2,0; 7,0]  | <b><math>&lt;0,01</math></b> |

Длительность проведения ИВЛ в группе недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, была более пролонгированной и составила 11,0 [9,0; 29,0] суток, в группе сравнения – 4,0 [2,0; 7,0] суток ( $p<0,01$ ). Глубокая морфофункциональная незрелость легочной ткани, характерная для

недоношенных, рожденных ранее 32 недели гестации, длительный период проведения ИВЛ (в том числе, с использованием высоких концентраций кислорода), врожденная генерализованная инфекция и сепсис при ЗВУР явились предрасполагающими факторами для формирования бронхолегочной дисплазии, частота которой в группе наблюдения достигала 50,0% ( $p<0,05$ ) (табл. 18).

При изучении патологии неонатального периода в зависимости от клинических вариантов ЗВУР выявлено, что для гипопластического варианта характерна большая частота дыхательных нарушений – 73,3% ( $p<0,01$ ), преимущественно за счет респираторного дистресс-синдрома – 57,7% ( $p<0,05$ ) (табл. 19).

Таблица 19 – Характер и частота патологии неонатального периода у недоношенных детей с различными вариантами задержки внутриутробного развития

| Признаки                                                                              | Гипотрофический вариант (n=55) | Гипопластический вариант (n=45) | P       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------|
| <b>Перинатальное поражение ЦНС (%), в том числе:</b>                                  | 65,4                           | 77,7                            | $>0,05$ |
| церебральная ишемия 3 степени                                                         | 9,0                            | 22,2                            | $>0,05$ |
| отек головного мозга                                                                  | 3,6                            | 11,1                            | $>0,05$ |
| внутрижелудочковые кровоизлияния                                                      | 5,4                            | 8,8                             | $>0,05$ |
| <b>Желтухи различного генеза (%)</b>                                                  | 54,5                           | 55,5                            | $>0,05$ |
| <b>Анемии различного генеза (%), в том числе:</b>                                     | 47,2                           | 62,2                            | $>0,05$ |
| ранняя анемия недоношенных                                                            | 36,3                           | 53,3                            | $>0,05$ |
| <b>Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (%), в том числе:</b> | 23,6                           | 20,0                            | $>0,05$ |
| сепсис новорожденных                                                                  | 7,2                            | 8,8                             | $>0,05$ |
| ВУИ генерализованная                                                                  | 7,2                            | 11,1                            | $>0,05$ |
| локальные формы                                                                       | 14,5                           | 11,1                            | $>0,05$ |

| Признаки                                                                               | Гипотрофический вариант (n=55) | Гипопластический вариант (n=45) | P               |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| <b>Дыхательные нарушения, характерные для перинатального периода (%), в том числе:</b> | 43,6                           | 73,3                            | <b>&lt;0,01</b> |
| РДС                                                                                    | 36,3                           | 57,7                            | <b>&lt;0,05</b> |
| врожденная пневмония                                                                   | 23,6                           | 31,1                            | <b>&gt;0,05</b> |
| <b>Врожденные аномалии развития (%), в том числе:</b>                                  | 23,6                           | 24,4                            | <b>&gt;0,05</b> |
| Врожденные пороки сердца                                                               | 21,8                           | 24,4                            | <b>&gt;0,05</b> |
| <b>Другие заболевания (%):</b>                                                         |                                |                                 |                 |
| Алкогольная фетопатия                                                                  | 1,8                            | 6,6                             | <b>&gt;0,05</b> |
| Бронхолегочная дисплазия                                                               | 9,0                            | 11,1                            | <b>&gt;0,05</b> |
| Некротический энтероколит                                                              | 3,6                            | 6,6                             | <b>&gt;0,05</b> |
| <b>Всего новорожденных с отклонениями в состоянии здоровья (%)</b>                     | 98,1                           | 100,0                           | <b>&gt;0,05</b> |

Отражением тяжести течения патологии неонатального периода, несомненно, является необходимость нахождения и длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. По нашим данным, лечение в условиях ОРИТ потребовалось 56,0% недоношенных с ЗВУР с гестационным возрастом 32-36 недель и 100% - с сроком гестации 22-31 недель. Это достоверно не отличалось от группы недоношенных без ЗВУР (табл. 20). Обращает внимание, однако, наибольшая длительность госпитализации в ОРИТ у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации в 22-31 недель – 28,0 [14,5; 37,5] суток ( $p<0,01$ ). Этот же контингент недоношенных имел максимально длительные сроки стационарного лечения – 90,0 [70,5; 109,0] суток ( $p<0,01$ ).

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 гипопроteinемии ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ), РДС ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ). Это обосновывает возможность использования результатов морфологического исследования плаценты для прогнозирования патологии в неонатальном периоде.

Таблица 20 – Длительность госпитализации у обследованных детей

| Признаки                                   | Недоношенные 32-36 недель (n=127) |                         |         | Недоношенные 22-31 недель (n=42) |                         |                              |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|---------|----------------------------------|-------------------------|------------------------------|
|                                            | ЗВУР (n=82)                       | без ЗВУР (n=45)         | P       | ЗВУР (n=18)                      | без ЗВУР (n=24)         | P                            |
| Общая длительность госпитализации, сутки   | 27,0<br>[19,5;<br>33,0]           | 25,0<br>[20,0;<br>40,5] | $>0,05$ | 90,0<br>[70,5;<br>109,0]         | 47,0<br>[42,5;<br>61,7] | <b><math>&lt;0,01</math></b> |
| Число детей, получавших лечение в ОРИТ (%) | 56,0                              | 55,5                    | $>0,05$ | 100,0                            | 100,0                   | $>0,05$                      |
| Длительность госпитализации в ОРИТ, сутки  | 7,0<br>[5,5;<br>12,0]             | 6,0<br>[6,0;<br>7,0]    | $>0,05$ | 28,0<br>[14,5;<br>37,5]          | 8,0<br>[6,0;<br>10,7]   | <b><math>&lt;0,01</math></b> |

Организация питания недоношенных обеих групп строилась в соответствии с клиническими рекомендациями Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины (2015 г) [104] и предполагала следующую обеспеченность нутриентами: потребность в энергии – 110-135 ккал/кг/сут, потребность в белке – 2,5-4,5 г/кг/сут в зависимости от массы тела при рождении.

Стартовая нутритивная поддержка зависела от гестационного возраста. Если у недоношенных с гестационным возрастом 32-36 недель более чем в половине случаев назначалось энтеральное питание (группа наблюдения – 58,5%, группа сравнения – 55,5%,  $p>0,05$ ), то большинству недоношенных с гестационным возрастом 22-31 недель потребовалось частичное парентеральное питание (группа наблюдения – 78,0%, группа сравнения – 100,0%,  $p>0,05$ ) (табл.

21). Полное парентеральное питание проводилось преимущественно недоношенным с ЗВУР, рожденным ранее 32 недель гестации 22,0% ( $p < 0,05$ ).

Что касается других межгрупповых различий в характеристике питания, они затрагивали недоношенных с гестационным возрастом 22-31 недель. При этом, у недоношенных с ЗВУР отмечалась большая длительность парентерального и зондового питания (табл. 21). Средний ежесуточный прирост массы тела не имел различий в группах наблюдения и сравнения (табл. 21).

Антропометрические показатели у обследованных представлены в таблице 22. Учитывая задержку внутриутробного развития, пациенты группы наблюдения закономерно имели более низкие показатели массы и длины тела при рождении (табл. 22, 23). На этапе оценки антропометрических показателей в динамике – в скорректированном возрасте 1 месяц – наиболее оптимальные темпы физического развития отмечены у недоношенных с гестационным возрастом 32-36 недель, рожденных без ЗВУР. Медиана массы соответствовала 4825,0 [4665,0; 5200,0] г, длины тела – 56,0 [55,0; 57,0] см. Темпы нарастания массы (263,8 г/неделю) и длины тела (1,1 см/неделю) позволили им соответствовать среднепопуляционным показателям (табл. 24). По нашим данным, дефицит массы и длины тела не выявлен ни в одном случае (табл. 25). Недоношенные этого же гестационного возраста, рожденные с ЗВУР, имели убедительную положительную динамику в физическом развитии (табл. 22, 23, 24) со средней прибавкой массы тела 240,0 г/неделю, длины – 1,0 см/неделю. Однако к скорректированному возрасту 1 месяц 19,5% из них сохраняли дефицит массы тела, 13,4% - длины тела (табл. 25).

Динамика физического развития недоношенных с гестационным возрастом 22-31 недель характеризовалась негативными тенденциями, что наиболее объективно отражают показатели стандартного отклонения (SD) массы и длины тела (табл. 23). Так, постнатальный дефицит массы и длины тела сформировался у 12,5% и 37,5% недоношенных, соответствующих гестационному возрасту.

Наиболее проблемными с точки зрения последующего физического развития являлись глубоконедоношенные с ЗВУР (табл. 22, 23). К

Таблица 21 – Характеристика питания у обследованных детей

| Признаки                                           | Недоношенные 32-36 недель (n=127) |                      |       | Недоношенные 22-31 недель (n=42) |                       |                 |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------|----------------------------------|-----------------------|-----------------|
|                                                    | ЗВУР<br>(n=82)                    | без ЗВУР<br>(n=45)   | P     | ЗВУР<br>(n=18)                   | без ЗВУР<br>(n=24)    | P               |
| <b>Вид стартовой нутритивной поддержки (%):</b>    |                                   |                      |       |                                  |                       |                 |
| энтеральное питание                                | 58,5                              | 55,5                 | >0,05 | 0                                | 0                     | >0,05           |
| частичное парентеральное питание                   | 40,3                              | 42,2                 | >0,05 | 78,0                             | 100,0                 | >0,05           |
| полное парентеральное питание                      | 1,2                               | 2,3                  | >0,05 | 22,0                             | 0                     | <b>&lt;0,05</b> |
| ПКВ при завершении парентерального питания, недель | 35,8<br>[35,3; 37,2]              | 35,3<br>[34,8; 36,5] | >0,05 | 34,5<br>[34,0; 35,0]             | 31,7<br>[30,8; 31,8 ] | <b>&lt;0,05</b> |
| Частота зондового питания (%)                      | 25,6                              | 22,2                 | >0,05 | 100,0                            | 100,0                 | >0,05           |
| Длительность зондового питания, дней               | 1,0<br>[1,0; 8,0]                 | 1,0<br>[1,0; 7,0]    | >0,05 | 60,0<br>[51,0; 74,0]             | 16,0<br>[12,0; 18,5]  | <b>&lt;0,01</b> |
| ПКВ при завершении зондового питания, недель       | 35,6<br>[35,2; 36,1]              | 35,1<br>[33,1; 35,1] | >0,05 | 37,0<br>[35,2; 38,5]             | 32,2<br>[32,2; 32,6]  | <b>&lt;0,01</b> |
| <b>Вид вскармливания, (%):</b>                     |                                   |                      |       |                                  |                       |                 |
| Естественное                                       | 10,9                              | 8,9                  | >0,05 | 22,2                             | 33,3                  | >0,05           |
| Искусственное                                      | 41,5                              | 55,6                 | >0,05 | 0                                | 33,3                  | <b>&lt;0,05</b> |
| Смешанное                                          | 47,6                              | 35,5                 | >0,05 | 77,8                             | 33,3                  | <b>&lt;0,05</b> |
| Прирост массы тела, г/кг/сут                       | 16,0<br>[12,8; 18,7]              | 15,7<br>[12,5; 15,0] | >0,05 | 15,4<br>[13,4; 19,7]             | 15,7<br>[13,5; 17,6]  | >0,05           |

Таблица 22 – Динамика антропометрических показателей у обследованных детей

| Признаки                               | Недоношенные 22-36 недель     |                               |                 | Недоношенные 32-36 недель     |                               |                 | Недоношенные 22-31 недель     |                               |                 |
|----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|
|                                        | ЗВУР<br>(n=100)               | без ЗВУР<br>(n=69)            | P               | ЗВУР<br>(n=82)                | без ЗВУР<br>(n=45)            | P               | ЗВУР<br>(n=18)                | без ЗВУР<br>(n=24)            | P               |
| <b>При рождении</b>                    |                               |                               |                 |                               |                               |                 |                               |                               |                 |
| Масса тела, г                          | 1490,0<br>[713,0;<br>1865,0]  | 1880,0<br>[1523,0;<br>2315,0] | <b>&lt;0,01</b> | 1860,0<br>[1590,0;<br>1910,0] | 2081,0<br>[1880,0;<br>2535,0] | <b>&lt;0,05</b> | 650,0<br>[610,0;<br>932,0]    | 1090,0<br>[866,0;<br>1393,0]  | <b>&lt;0,01</b> |
| Длина тела, см                         | 40,0<br>[35,5;<br>44,0]       | 43,0<br>[40,5;<br>47,0]       | <b>&lt;0,05</b> | 44,0<br>[43,0;<br>45,0]       | 46,0<br>[42,0;<br>48,0]       | <b>&lt;0,05</b> | 34,0<br>[31,0;<br>36,0]       | 36,0<br>[33,0;<br>40,5]       | <b>&lt;0,05</b> |
| Окружность<br>головы, см               | 30,0<br>[27,0;<br>31,0]       | 30,0<br>[27,0;<br>31,5]       | >0,05           | 30,0<br>[28,5;<br>31,0]       | 31,0<br>[30,0;<br>33,0]       | >0,05           | 25,0<br>[23,0;<br>27,0]       | 27,0<br>[26,0;<br>29,0]       | >0,05           |
| <b>Корригированный возраст 1 месяц</b> |                               |                               |                 |                               |                               |                 |                               |                               |                 |
| Масса тела, г                          | 3747,0<br>[3385,0;<br>4075,0] | 4731,0<br>[4053,5;<br>5055,5] | <b>&lt;0,01</b> | 3844,0<br>[3721,0;<br>4200,0] | 4825,0<br>[4665,0;<br>5200,0] | <b>&lt;0,01</b> | 3380,0<br>[2773,0;<br>3627,0] | 3845,0<br>[3492,5;<br>3916,0] | <b>&lt;0,05</b> |
| Длина тела, см                         | 53,0<br>[50,0;<br>53,5]       | 55,0<br>[53,0;<br>56,7]       | <b>&lt;0,01</b> | 53,0<br>[52,5;<br>53,5]       | 56,0<br>[55,0;<br>57,0]       | <b>&lt;0,01</b> | 50,0<br>[44,0;<br>52,5]       | 52,5<br>[51,0;<br>53,7]       | <b>&lt;0,05</b> |
| Окружность<br>головы, см               | 36,0<br>[34,7;<br>37,0]       | 38,0<br>[37,0;<br>39,0]       | >0,05           | 36,0<br>[35,5;<br>37,0]       | 38,0<br>[37,0;<br>38,2]       | >0,05           | 34,5<br>[33,7;<br>35,2]       | 37,5<br>[37,0;<br>39,0]       | >0,05           |

Таблица 23 – Стандартные отклонения (SD) антропометрических показателей обследованных детей

| Признаки                               | Недоношенные 22-36 недель  |                          |                 | Недоношенные 32-36 недель  |                           |                 | Недоношенные 22-31 недель  |                            |                 |
|----------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------|----------------------------|---------------------------|-----------------|----------------------------|----------------------------|-----------------|
|                                        | ЗВУР<br>(n=100)            | без<br>ЗВУР<br>(n=69)    | P               | ЗВУР<br>(n=82)             | без<br>ЗВУР<br>(n=45)     | P               | ЗВУР<br>(n=18)             | без<br>ЗВУР<br>(n=24)      | P               |
| <b>При рождении</b>                    |                            |                          |                 |                            |                           |                 |                            |                            |                 |
| Масса тела                             | -1,67<br>[-1,98;<br>-1,50] | 0,05<br>[-0,33;<br>0,66] | <b>&lt;0,01</b> | -1,70<br>[-2,04;<br>-1,53] | -0,22<br>[-0,71;<br>0,55] | <b>&lt;0,01</b> | -1,70<br>[-1,91;<br>-1,38] | 0,57<br>[0,06;<br>1,27]    | <b>&lt;0,01</b> |
| Длина тела                             | -0,96<br>[-1,70;<br>-0,37] | 0,15<br>[-0,51;<br>0,94] | <b>&lt;0,05</b> | -1,03<br>[-1,50;<br>-0,43] | 0,07<br>[-0,69;<br>0,56]  | <b>&lt;0,05</b> | -0,96<br>[-1,70;<br>-0,40] | 0,46<br>[-0,02;<br>1,91]   | <b>&lt;0,05</b> |
| <b>Корригированный возраст 1 месяц</b> |                            |                          |                 |                            |                           |                 |                            |                            |                 |
| Масса тела                             | -1,35<br>[-2,22;<br>-0,72] | 0,40<br>[-0,53;<br>1,00] | <b>&lt;0,05</b> | -1,00<br>[-1,40;<br>-0,50] | 0,65<br>[0,25;<br>1,24]   | <b>&lt;0,05</b> | -2,28<br>[-3,58;<br>-1,66] | -1,26<br>[-1,83;<br>-0,79] | <b>&lt;0,01</b> |
| Длина тела                             | -0,54<br>[-2,00;<br>-0,72] | 0,46<br>[-0,54;<br>1,46] | <b>&lt;0,05</b> | -0,54<br>[-0,79;<br>-0,29] | 1,46<br>[0,46;<br>1,46]   | <b>&lt;0,01</b> | -1,9<br>[-4,04;<br>-0,79]  | -0,54<br>[-1,54;<br>-0,17] | <b>&lt;0,01</b> |

Таблица 24 – Темпы нарастания антропометрических показателей у обследованных детей

| Признаки                                                 | Недоношенные 22-36 недель  |                            |                 | Недоношенные 32-36 недель  |                            |                 | Недоношенные 22-31 недель |                            |                 |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|----------------------------|-----------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
|                                                          | ЗВУР<br>(n=100)            | без<br>ЗВУР<br>(n=69)      | P               | ЗВУР<br>(n=82)             | без<br>ЗВУР<br>(n=45)      | P               | ЗВУР<br>(n=18)            | без<br>ЗВУР<br>(n=24)      | P               |
| <b>С рождения до скорректированного возраста 1 месяц</b> |                            |                            |                 |                            |                            |                 |                           |                            |                 |
| Масса тела, г/нед                                        | 200,0<br>[162,6;<br>252,8] | 253,0<br>[208,2;<br>297,6] | <b>&lt;0,05</b> | 240,0<br>[203,0;<br>263,7] | 263,8<br>[250,1;<br>305,9] | <b>&lt;0,05</b> | 161,1<br>[81,6;<br>179,5] | 195,5<br>[157,4;<br>221,3] | <b>&lt;0,05</b> |
| Длина тела, см/нед                                       | 0,9<br>[0,8; 1,2]          | 1,0<br>[0,9; 1,2]          | >0,05           | 1,0<br>[0,8; 1,2]          | 1,1<br>[1,0; 1,2]          | >0,05           | 0,9<br>[0,7; 1,0]         | 1,0<br>[0,8; 1,1]          | >0,05           |

Таблица 25 – Число детей (%), имеющих дефицит массы и/или длины тела

| Признаки                                 | Недоношенные 22-36 недель |                       |                 | Недоношенные 32-36 недель |                       |                 | Недоношенные 22-31 недель |                    |                 |
|------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------|--------------------|-----------------|
|                                          | ЗВУР<br>(n=100)           | без<br>ЗВУР<br>(n=69) | P               | ЗВУР<br>(n=82)            | без<br>ЗВУР<br>(n=45) | P               | ЗВУР<br>(n=18)            | без ЗВУР<br>(n=24) | P               |
| <b>Скорректированный возраст 1 месяц</b> |                           |                       |                 |                           |                       |                 |                           |                    |                 |
| Масса тела менее 10<br>Пц, в том числе:  | 31,0                      | 4,3                   | <b>&lt;0,05</b> | 19,5                      | 0                     | <b>&lt;0,05</b> | 83,3                      | 12,5               | <b>&lt;0,05</b> |
| от 3 до 10 Пц                            | 9,0                       | 1,4                   | >0,05           | 6,1                       | 0                     | >0,05           | 22,2                      | 4,2                | >0,05           |
| менее 3 Пц                               | 22,0                      | 2,9                   | <b>&lt;0,05</b> | 13,4                      | 0                     | <b>&lt;0,05</b> | 61,1                      | 8,3                | <b>&lt;0,05</b> |
| Длина тела менее 10<br>Пц, в том числе:  | 22,0                      | 13,0                  | >0,05           | 13,4                      | 0                     | <b>&lt;0,05</b> | 61,1                      | 37,5               | >0,05           |
| от 3 до 10 Пц                            | 2,0                       | 7,2                   | >0,05           | 0,0                       | 0                     | >0,05           | 11,1                      | 20,8               | >0,05           |
| менее 3 Пц                               | 20,0                      | 5,8                   | <b>&lt;0,05</b> | 13,4                      | 0                     | <b>&lt;0,05</b> | 50,0                      | 16,7               | <b>&lt;0,05</b> |

корректированному возрасту 1 месяц степень отставания в показателях массы и длины тела с учетом SD усугублялась (табл. 23). При этом подавляющее большинство из них имело дефицит массы (83,3%) и длины (61,1%) тела.

Корреляционный анализ позволил выделить наиболее значимые факторы, связанные с последующим физическим развитием недоношенных с ЗВУР, в числе которых – гестационный возраст при рождении, исходные показатели массы и длины тела, а также ряд параметров, отражающих тяжесть патологических состояний неонатального периода: оценка по шкале Апгар, продолжительность проведения ИВЛ, длительность лечения в ОРИТ, длительность парентерального питания и зондового кормления (табл. 26).

Таблица 26 – Результаты корреляционного анализа массо-ростовых показателей при задержке внутриутробного развития у недоношенных детей

| Признаки                                    | Масса тела в 1 месяц<br>корректированного<br>возраста |                 | Длина тела в 1 месяц<br>корректированного<br>возраста |                 |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------|-----------------|
|                                             | r                                                     | P               | r                                                     | P               |
| Срок гестации, недель                       | 0,46                                                  | <b>&lt;0,05</b> | 0,55                                                  | <b>&lt;0,01</b> |
| Масса при рождении, г                       | 0,67                                                  | <b>&lt;0,01</b> | 0,60                                                  | <b>&lt;0,01</b> |
| Длина при рождении, см                      | 0,60                                                  | <b>&lt;0,01</b> | 0,44                                                  | <b>&lt;0,05</b> |
| Гликемия в 1 сутки, ммоль/л                 | -0,38                                                 | <b>&gt;0,05</b> | -0,39                                                 | <b>&gt;0,05</b> |
| Гликемия в 5-7 сутки, ммоль/л               | -0,36                                                 | <b>&gt;0,05</b> | -0,32                                                 | <b>&gt;0,05</b> |
| Оценка по Апгар на 1 минуте, баллы          | 0,70                                                  | <b>&lt;0,01</b> | 0,27                                                  | <b>&gt;0,05</b> |
| Оценка по Апгар на 5 минуте, баллы          | 0,55                                                  | <b>&lt;0,05</b> | 0,11                                                  | <b>&gt;0,05</b> |
| Длительность ИВЛ, сутки                     | -0,52                                                 | <b>&lt;0,05</b> | -0,54                                                 | <b>&lt;0,05</b> |
| Длительность лечения в ОРИТ, сутки          | -0,55                                                 | <b>&lt;0,01</b> | -0,42                                                 | <b>&lt;0,05</b> |
| Длительность парентерального питания, сутки | -0,61                                                 | <b>&lt;0,01</b> | -0,54                                                 | <b>&lt;0,05</b> |
| Длительность зондового кормления, сутки     | -0,66                                                 | <b>&lt;0,01</b> | -0,60                                                 | <b>&lt;0,01</b> |

Таким образом, задержка внутриутробного развития негативно влияет на течение постнатальной адаптации, частоту и тяжесть течения патологии

неонатального периода, последующее физическое развитие недоношенных детей. В наибольшей мере это относится к недоношенным, рожденным с гестационным возрастом 22-31 недель и проявляется достоверно более высокой частотой интранатальной асфиксии, патологической гипербилирубинемии, синдрома острой надпочечниковой недостаточности, перинатального поражения ЦНС тяжелой степени, генерализованных инфекций перинатального периода, врожденной пневмонии, бронхолегочной дисплазии, некротизирующего энтероколита.

### **3.3. Клинические и гормонально-метаболические исходы задержки внутриутробного развития у недоношенных детей в возрастном аспекте**

Одной из важных задач исследования являлось изучение клинических и гормонально-метаболических показателей здоровья у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, в ходе динамического проспективного наблюдения в течение первых 5 лет жизни. Анализ проводился в группах недоношенных с учетом антропометрических показателей при рождении, гестационного возраста (22-31 недель и 32-36 недель), а в группе наблюдения – с учетом варианта ЗВУР.

Особый интерес представляла оценка последующего физического развития детей, включавшая определение основных антропометрических показателей (табл. 27, 30, 32) и их стандартных отклонений (табл. 28, 31, 33) относительно среднепопуляционных значений для данного возраста и пола с выделением группы детей с выраженными отклонениями (ниже  $-2,0$  SD).

Проведенное исследование показало, что в течение всего периода наблюдения недоношенные, рожденные малыми к сроку гестации, имели существенно более низкие показатели роста в сравнении с недоношенными, соответствующими при рождении гестационному возрасту, что иллюстрирует таблица 27. К концу периода наблюдения показатели роста составили 104,5 [99,5; 108,5] см и 108,0 [104,0; 110,5] см соответственно ( $p < 0,05$ ).

Последующий анализ с учетом гестационного возраста выявил некоторые особенности. Недоношенные с гестационным возрастом 32-36 недель достигали показателей группы сравнения к 4 годам (табл. 27). При сроке гестации 22-31 недель у детей, рожденных малыми к сроку гестации, более низкие значения роста регистрировались в течение всего периода наблюдения.

Анализ значений SD роста в обсуждаемых группах выявил те же закономерности (табл. 28). Наиболее низкие показатели SD роста зарегистрированы в течение всего периода наблюдения у детей, рожденных с ЗВУР при сроке гестации 22-31 недель.

Таблица 27 – Динамика показателей длины тела/роста (см) у обследованных детей

| Возраст   | Недоношенные<br>22-36 недель |                            | Р               | Недоношенные<br>32-36 недель |                            | Р               | Недоношенные<br>22-31 недель |                            | Р               |
|-----------|------------------------------|----------------------------|-----------------|------------------------------|----------------------------|-----------------|------------------------------|----------------------------|-----------------|
|           | ЗВУР                         | без ЗВУР                   |                 | ЗВУР                         | без ЗВУР                   |                 | ЗВУР                         | без ЗВУР                   |                 |
| 6 месяцев | 63,0<br>[62,4;<br>66,0]      | 67,0<br>[64,0;<br>70,0]    | <b>&lt;0,05</b> | 64,0<br>[63,0;<br>66,0]      | 67,0<br>[65,0;<br>70,0]    | <b>&lt;0,05</b> | 62,0<br>[59,8;<br>63,8]      | 65,0<br>[63,0;<br>71,0]    | <b>&lt;0,05</b> |
| 1 год     | 71,5<br>[70,0;<br>73,4]      | 75,0<br>[72,6;<br>76,0]    | <b>&lt;0,05</b> | 72,0<br>[70,0;<br>73,8]      | 75,0<br>[74,2;<br>77,0]    | <b>&lt;0,05</b> | 70,3<br>[69,3;<br>72,5]      | 72,5<br>[71,0;<br>74,5]    | <b>&lt;0,05</b> |
| 2 года    | 81,0<br>[79,0;<br>83,3]      | 84,0<br>[82,0;<br>86,5]    | <b>&lt;0,05</b> | 82,0<br>[79,0;<br>84,1]      | 84,0<br>[82,0;<br>87,5]    | <b>&lt;0,05</b> | 80,0<br>[79,0;<br>82,5]      | 84,5<br>[81,5;<br>86,0]    | <b>&lt;0,05</b> |
| 3 года    | 90,0<br>[87,4;<br>92,0]      | 94,0<br>[92,0;<br>96,0]    | <b>&lt;0,05</b> | 90,5<br>[89,0;<br>91,5]      | 94,0<br>[93,0;<br>97,0]    | <b>&lt;0,05</b> | 86,0<br>[85,0;<br>92,0]      | 93,5<br>[92,0;<br>94,5]    | <b>&lt;0,05</b> |
| 4 года    | 97,2<br>[93,5;<br>101,5]     | 100,0<br>[98,0;<br>104,3]  | <b>&lt;0,05</b> | 100,0<br>[94,5;<br>102,8]    | 100,0<br>[95,7;<br>105,5]  | <b>&gt;0,05</b> | 94,3<br>[93,0;<br>99,0]      | 100,0<br>[98,0;<br>102,0]  | <b>&lt;0,05</b> |
| 5 лет     | 104,5<br>[99,5;<br>108,5]    | 108,0<br>[104,0;<br>110,5] | <b>&lt;0,05</b> | 106,5<br>[100,0;<br>107,0]   | 108,0<br>[104,0;<br>111,1] | <b>&gt;0,05</b> | 103,0<br>[99,3;<br>111,0]    | 108,0<br>[104,5;<br>109,0] | <b>&lt;0,05</b> |

Таблица 28 – Динамика SD длины тела/роста (см) у обследованных детей

| Возраст   | Недоношенные<br>22-36 недель |                     | Р               | Недоношенные<br>32-36 недель |                     | Р               | Недоношенные<br>22-31 недель |                      | Р               |
|-----------|------------------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|----------------------|-----------------|
|           | ЗВУР                         | без ЗВУР            |                 | ЗВУР                         | без ЗВУР            |                 | ЗВУР                         | без ЗВУР             |                 |
| 6 месяцев | -1,2<br>[-1,7; -0,8]         | -0,1<br>[-0,8; 1,6] | <b>&lt;0,05</b> | -1,0<br>[-1,2; 0,1]          | 0,2<br>[-0,4; 1,6]  | <b>&lt;0,05</b> | -2,2<br>[-2,8; -1,7]         | -0,3<br>[-1,7; 1,6]  | <b>&lt;0,05</b> |
| 1 год     | -1,2<br>[-1,6; -0,3]         | 0,01<br>[-0,8; 0,7] | <b>&lt;0,05</b> | -1,0<br>[-1,6; -0,1]         | 0,4<br>[-0,3; 0,9]  | <b>&lt;0,05</b> | -1,6<br>[-2,3; -0,9]         | -0,8<br>[-1,4; -0,2] | <b>&lt;0,05</b> |
| 2 года    | -1,5<br>[-2,1; -0,9]         | -0,5<br>[-1,3; 0,2] | <b>&lt;0,05</b> | -1,4<br>[-2,1; -0,9]         | -0,6<br>[-1,3; 0,4] | <b>&lt;0,05</b> | -1,8<br>[-2,7; -1,5]         | -0,5<br>[-1,0; 0,1]  | <b>&lt;0,05</b> |
| 3 года    | -1,5<br>[-2,5; -1,1]         | -0,3<br>[-0,9; 0,1] | <b>&lt;0,05</b> | -1,3<br>[-1,8; -1,1]         | -0,2<br>[-0,4; 0,7] | <b>&lt;0,05</b> | -2,5<br>[-2,6; -1,4]         | -0,6<br>[-1,1; -0,2] | <b>&lt;0,05</b> |
| 4 года    | -1,2<br>[-2,1; -0,4]         | -0,6<br>[-1,2; 0,3] | <b>&lt;0,05</b> | -0,6<br>[-2,0; 0]            | -0,6<br>[-1,6; 0,6] | <b>&gt;0,05</b> | -2,0<br>[-2,3; -0,9]         | -0,8<br>[-1,1; -0,2] | <b>&lt;0,05</b> |
| 5 лет     | -1,1<br>[-2,1; -0,2]         | -0,3<br>[-1,3; 0,2] | <b>&lt;0,05</b> | -0,9<br>[-2,0; -0,4]         | -0,3<br>[-1,3; 0,3] | <b>&gt;0,05</b> | -1,4<br>[-2,1; 0,3]          | -0,3<br>[-1,2; -0,1] | <b>&lt;0,05</b> |

Таблица 29 – Частота регистрации дефицита длины тела/роста менее -2,0SD у обследованных детей

| Возраст   | Недоношенные<br>22-36 недель |          | Р               | Недоношенные<br>32-36 недель |          | Р               | Недоношенные<br>22-31 недель |          | Р               |
|-----------|------------------------------|----------|-----------------|------------------------------|----------|-----------------|------------------------------|----------|-----------------|
|           | ЗВУР                         | без ЗВУР |                 | ЗВУР                         | без ЗВУР |                 | ЗВУР                         | без ЗВУР |                 |
| 6 месяцев | 13,3                         | 6,0      | <b>&gt;0,05</b> | 0                            | 0        | <b>&gt;0,05</b> | 55,6                         | 13,6     | <b>&lt;0,05</b> |
| 1 год     | 17,3                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> | 10,5                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> | 38,9                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> |
| 2 года    | 28,6                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> | 21,1                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> | 44,4                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> |
| 3 года    | 32,1                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> | 21,1                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> | 55,6                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> |
| 4 года    | 33,3                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> | 24,2                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> | 53,3                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> |
| 5 лет     | 27,1                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> | 24,2                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> | 33,3                         | 0        | <b>&lt;0,05</b> |

При сравнении со среднепопуляционными значениями получены наиболее значимые с практической точки зрения результаты. С возраста 1 год выраженный дефицит роста ( $-2,0$  SD и ниже) отмечался только у детей, рожденных малыми к сроку гестации (табл. 28, 29). Так, в 4 года дефицит роста имели 24,2% детей с гестационным возрастом 32-36 недель и 53,3% - с гестационным возрастом 22-31 недель, в 5 лет – 24,2% и 33,3% соответственно.

Динамика показателей массы тела обследованных представлена в таблице 30. В течение всего периода наблюдения дети группы наблюдения имели достоверно более низкие значения массы тела. В возрасте 5 лет показатели массы составили 15700 [14750; 17750] г и 17550 [15625; 18600] г соответственно ( $p < 0,05$ ). По нашим данным, динамика абсолютных значений и SD массы тела зависели от срока гестации (табл. 30, 31). Так, дети группы наблюдения с гестационным возрастом 32-36 недель достигали показателей группы сравнения к возрасту 4 лет, тогда как при гестационном возрасте 22-31 недель отставание сохранялось в течение первых 5 лет жизни.

Абсолютные значения и SD индекса массы тела в возрастном аспекте у детей групп наблюдения и сравнения иллюстрируют таблицы 32 и 33. Анализ показателей позволил выделить детей с дефицитом массы тела (по критериям ВОЗ, ниже  $-2,0$  SD). Обращает внимание, что это состояние выявлено лишь у обследованных с гестационным возрастом 22-31 недель (табл. 34), что касалось как группы наблюдения, так и группы сравнения. Наиболее высокая частота дефицита массы отмечена у детей группы наблюдения в возрасте 6 месяцев (72,2%) с достоверной разницей с группой сравнения (27,3%,  $p < 0,05$ ), в остальные возрастные периоды отмечена лишь тенденция к более высокой частоте.

Что касается избыточной массы тела (по критериям ВОЗ от  $+1,0$  SD до  $+2,0$  SD индекса массы тела), частота ее представлена в таблице 35. К концу периода наблюдения избыточная масса тела зарегистрирована у 14,6% детей группы наблюдения и 21,2% детей группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Обращает внимание, что пациенты группы наблюдения с избыточной массой тела имели гестационный возраст 32 недели и более.

Таблица 30 – Динамика показателей массы тела (г) у обследованных детей

| Возраст   | Недоношенные<br>22-36 недель |                            | Р               | Недоношенные<br>32-36 недель |                            | Р               | Недоношенные<br>22-31 недель |                            | Р               |
|-----------|------------------------------|----------------------------|-----------------|------------------------------|----------------------------|-----------------|------------------------------|----------------------------|-----------------|
|           | ЗВУР                         | без ЗВУР                   |                 | ЗВУР                         | без ЗВУР                   |                 | ЗВУР                         | без ЗВУР                   |                 |
| 6 месяцев | 6800<br>[5090;<br>6918]      | 7475<br>[6483;<br>8430]    | <b>&lt;0,05</b> | 6850<br>[6620;<br>7518]      | 8045<br>[6985;<br>8662]    | <b>&lt;0,05</b> | 4730<br>[4285;<br>6100]      | 6467<br>[6068;<br>7400]    | <b>&lt;0,05</b> |
| 1 год     | 8600<br>[7900;<br>9175]      | 9300<br>[8480;<br>9992]    | <b>&lt;0,05</b> | 8800<br>[8247;<br>9450]      | 9700<br>[9300;<br>10275]   | <b>&lt;0,05</b> | 7900<br>[7235;<br>8400]      | 8405<br>[7960;<br>9075]    | <b>&lt;0,05</b> |
| 2 года    | 10000<br>[9300;<br>11375]    | 11200<br>[10287;<br>12525] | <b>&lt;0,05</b> | 10200<br>[9625;<br>11675]    | 12000<br>[10725;<br>12825] | <b>&lt;0,05</b> | 9150<br>[8775;<br>10050]     | 10850<br>[9950;<br>12125]  | <b>&lt;0,05</b> |
| 3 года    | 12300<br>[11007;<br>13925]   | 14000<br>[12000;<br>14900] | <b>&lt;0,05</b> | 13600<br>[11800;<br>14000]   | 14500<br>[13900;<br>15000] | <b>&lt;0,05</b> | 11010<br>[10100;<br>12300]   | 12000<br>[11850;<br>13750] | <b>&lt;0,05</b> |
| 4 года    | 13600<br>[12600;<br>15300]   | 15600<br>[13475;<br>16425] | <b>&lt;0,05</b> | 15100<br>[13150;<br>16275]   | 15800<br>[15000;<br>17000] | <b>&gt;0,05</b> | 12750<br>[12000;<br>13500]   | 13700<br>[13000;<br>15750] | <b>&lt;0,05</b> |
| 5 лет     | 15700<br>[14750;<br>17750]   | 17550<br>[15625;<br>18600] | <b>&lt;0,05</b> | 17200<br>[14637;<br>17875]   | 18000<br>[16400;<br>18912] | <b>&gt;0,05</b> | 15000<br>[14800;<br>15500]   | 16500<br>[15025;<br>18425] | <b>&lt;0,05</b> |

Таблица 31 – Динамика SD массы тела (г) у обследованных детей

| Возраст   | Недоношенные<br>22-36 недель |                     | Р               | Недоношенные<br>32-36 недель |                     | Р               | Недоношенные<br>22-31 недель |                      | Р               |
|-----------|------------------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|----------------------|-----------------|
|           | ЗВУР                         | без ЗВУР            |                 | ЗВУР                         | без ЗВУР            |                 | ЗВУР                         | без ЗВУР             |                 |
| 6 месяцев | -1,4<br>[-2,6; -0,4]         | 0,1<br>[-1,1; 0,9]  | <b>&lt;0,05</b> | -0,6<br>[-1,3; -0,2]         | 0,5<br>[-0,5; 1,0]  | <b>&lt;0,05</b> | -3,6<br>[-4,6; -2,4]         | -1,2<br>[-1,7; -0,1] | <b>&lt;0,05</b> |
| 1 год     | -0,9<br>[-1,3; -0,1]         | 0,3<br>[-0,8; 0,7]  | <b>&lt;0,05</b> | -0,2<br>[-1,1; 0,3]          | 0,4<br>[0,1; 0,9]   | <b>&lt;0,05</b> | -1,2<br>[-2,0; -1,1]         | -1,0<br>[-1,4; 0,2]  | <b>&lt;0,05</b> |
| 2 года    | -1,7<br>[-1,8; -0,6]         | -0,4<br>[-1,0; 0,4] | <b>&lt;0,05</b> | -1,4<br>[-1,7; -0,1]         | -0,1<br>[-0,9; 0,7] | <b>&lt;0,05</b> | -2,2<br>[-2,5; -1,6]         | -1,0<br>[-1,4; 0,3]  | <b>&lt;0,05</b> |
| 3 года    | -1,2<br>[-1,7; -0,2]         | -0,2<br>[-1,5; 0,3] | <b>&lt;0,05</b> | -0,7<br>[-1,4; 0,1]          | 0,1<br>[-0,7; 0,6]  | <b>&lt;0,05</b> | -1,9<br>[-2,6; -1,3]         | -1,3<br>[-1,6; -0,3] | <b>&lt;0,05</b> |
| 4 года    | -1,0<br>[-2,0; -0,4]         | -0,2<br>[-1,5; 0,1] | <b>&lt;0,05</b> | -0,7<br>[-1,7; 0,1]          | -0,2<br>[-0,6; 0,4] | <b>&gt;0,05</b> | -1,8<br>[-2,5; -1,2]         | -1,2<br>[-1,8; -0,1] | <b>&lt;0,05</b> |
| 5 лет     | -1,0<br>[-1,5; -0,2]         | -0,3<br>[-1,2; 0,2] | <b>&lt;0,05</b> | -0,5<br>[-1,6; 0]            | -0,1<br>[-0,8; 0,1] | <b>&gt;0,05</b> | -1,3<br>[-1,4; -1,2]         | -0,7<br>[-1,5; 0,2]  | <b>&lt;0,05</b> |

Таблица 32 – Динамика показателей ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) у обследованных детей

| Возраст   | Недоношенные<br>22-36 недель |                         | Р               | Недоношенные<br>32-36 недель |                         | Р     | Недоношенные<br>22-31 недель |                         | Р               |
|-----------|------------------------------|-------------------------|-----------------|------------------------------|-------------------------|-------|------------------------------|-------------------------|-----------------|
|           | ЗВУР                         | без ЗВУР                |                 | ЗВУР                         | без ЗВУР                |       | ЗВУР                         | без ЗВУР                |                 |
| 6 месяцев | 15,6<br>[14,9;<br>16,9]      | 16,9<br>[16,2;<br>18,8] | <b>&lt;0,05</b> | 16,2<br>[15,6;<br>17,6]      | 17,3<br>[16,6;<br>20,1] | >0,05 | 13,2<br>[12,7;<br>15,0]      | 16,2<br>[14,3;<br>16,9] | <b>&lt;0,05</b> |
| 1 год     | 16,3<br>[14,9;<br>17,7]      | 16,6<br>[15,8;<br>17,7] | >0,05           | 16,7<br>[15,4;<br>18,0]      | 16,8<br>[16,2;<br>18,3] | >0,05 | 15,5<br>[15,0;<br>16,3]      | 16,1<br>[14,4;<br>17,0] | >0,05           |
| 2 года    | 14,7<br>[14,1;<br>16,0]      | 15,8<br>[14,9;<br>17,0] | >0,05           | 14,9<br>[14,5;<br>16,1]      | 16,0<br>[15,3;<br>17,2] | >0,05 | 15,0<br>[14,3;<br>16,6]      | 15,8<br>[14,2;<br>16,9] | >0,05           |
| 3 года    | 15,3<br>[14,2;<br>16,0]      | 15,0<br>[13,6;<br>16,6] | >0,05           | 15,5<br>[14,6;<br>15,9]      | 15,7<br>[14,9;<br>17,0] | >0,05 | 14,0<br>[13,5;<br>15,1]      | 14,2<br>[13,5;<br>15,4] | >0,05           |
| 4 года    | 14,8<br>[13,8;<br>15,4]      | 14,8<br>[13,7;<br>16,8] | >0,05           | 15,3<br>[14,1;<br>15,9]      | 14,8<br>[14,5;<br>17,6] | >0,05 | 13,2<br>[12,9;<br>14,4]      | 13,5<br>[13,4;<br>15,0] | >0,05           |
| 5 лет     | 14,5<br>[13,8;<br>16,0]      | 14,9<br>[13,9;<br>16,3] | >0,05           | 15,6<br>[14,1;<br>16,5]      | 15,2<br>[14,2;<br>16,9] | >0,05 | 13,6<br>[13,1;<br>14,0]      | 14,0<br>[13,1;<br>15,9] | >0,05           |

Таблица 33 – Динамика показателей SD индекса массы тела у обследованных детей

| Возраст   | Недоношенные<br>22-36 недель |                     | Р               | Недоношенные<br>32-36 недель |                     | Р     | Недоношенные<br>22-31 недель |                      | Р               |
|-----------|------------------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---------------------|-------|------------------------------|----------------------|-----------------|
|           | ЗВУР                         | без ЗВУР            |                 | ЗВУР                         | без ЗВУР            |       | ЗВУР                         | без ЗВУР             |                 |
| 6 месяцев | -0,9<br>[-2,0; 0,2]          | -0,3<br>[-0,8; 0,3] | <b>&lt;0,05</b> | -0,5<br>[-0,9; 0,4]          | -0,1<br>[-0,6; 0,6] | >0,05 | -2,8<br>[-3,2; -1,8]         | -0,8<br>[-2,1; -0,5] | <b>&lt;0,05</b> |
| 1 год     | -0,1<br>[-1,1; 0,8]          | 0<br>[-0,6; 0,6]    | >0,05           | 0,2<br>[-0,9; 1,0]           | 0,2<br>[-0,2; 1,1]  | >0,05 | -0,7<br>[-1,5; -0,2]         | -0,3<br>[-1,6; 0,3]  | >0,05           |
| 2 года    | -0,1<br>[-1,3; 0,6]          | 0<br>[-0,6; 0,8]    | >0,05           | -0,1<br>[-0,9; 1,0]          | 0,1<br>[-0,3; 1,0]  | >0,05 | -0,7<br>[-1,6; 0,4]          | -0,1<br>[-1,4; 0,8]  | >0,05           |
| 3 года    | 0,1<br>[-1,0; 0,6]           | -0,3<br>[-1,6; 0,8] | >0,05           | 0,1<br>[-0,6; 0,9]           | 0,3<br>[-0,5; 1,1]  | >0,05 | -1,2<br>[-1,6; -0,5]         | -1,1<br>[-1,6; 0]    | >0,05           |
| 4 года    | -0,2<br>[-1,1; 0,1]          | -0,4<br>[-1,5; 0,7] | >0,05           | 0<br>[-0,8; 0,3]             | -0,4<br>[-0,8; 1,3] | >0,05 | -1,5<br>[-1,8; -0,8]         | -1,3<br>[-1,7; 0,2]  | >0,05           |
| 5 лет     | -0,5<br>[-1,0; 0,5]          | -0,3<br>[-0,9; 0,7] | >0,05           | 0<br>[-0,8; 0,7]             | -0,2<br>[-0,7; 1,0] | >0,05 | -1,6<br>[-1,7; -1,0]         | -0,9<br>[-1,7; 0,3]  | >0,05           |

Таблица 34 – Частота регистрации индекса массы тела менее -2,0SD у обследованных детей (%)

| Возраст   | Недоношенные<br>22-36 недель |          | Р     | Недоношенные<br>32-36 недель |          | Р     | Недоношенные<br>22-31 недель |          | Р               |
|-----------|------------------------------|----------|-------|------------------------------|----------|-------|------------------------------|----------|-----------------|
|           | ЗВУР                         | без ЗВУР |       | ЗВУР                         | без ЗВУР |       | ЗВУР                         | без ЗВУР |                 |
| 6 месяцев | 17,3                         | 12,0     | >0,05 | 0                            | 0        | >0,05 | 72,2                         | 27,3     | <b>&lt;0,05</b> |
| 1 год     | 2,7                          | 4,0      | >0,05 | 0                            | 0        | >0,05 | 11,1                         | 9,1      | >0,05           |
| 2 года    | 5,4                          | 6,7      | >0,05 | 0                            | 0        | >0,05 | 16,7                         | 13,6     | >0,05           |
| 3 года    | 5,4                          | 4,4      | >0,05 | 0                            | 0        | >0,05 | 16,7                         | 9,1      | >0,05           |
| 4 года    | 4,2                          | 3,0      | >0,05 | 0                            | 0        | >0,05 | 13,3                         | 7,7      | >0,05           |
| 5 лет     | 4,2                          | 3,0      | >0,05 | 0                            | 0        | >0,05 | 13,3                         | 7,7      | >0,05           |

Таблица 35 – Частота регистрации индекса массы тела от +1,0 SD до +2,0 SD у обследованных детей (%)

| Возраст   | Недоношенные<br>22-36 недель |          | Р     | Недоношенные<br>32-36 недель |          | Р     | Недоношенные<br>22-31 недель |          | Р     |
|-----------|------------------------------|----------|-------|------------------------------|----------|-------|------------------------------|----------|-------|
|           | ЗВУР                         | без ЗВУР |       | ЗВУР                         | без ЗВУР |       | ЗВУР                         | без ЗВУР |       |
| 6 месяцев | 8,0                          | 14,0     | >0,05 | 10,5                         | 25,0     | >0,05 | 0                            | 0        | >0,05 |
| 1 год     | 18,7                         | 16,0     | >0,05 | 24,6                         | 25,0     | >0,05 | 0                            | 4,5      | >0,05 |
| 2 года    | 17,9                         | 22,2     | >0,05 | 26,3                         | 26,1     | >0,05 | 0                            | 18,2     | >0,05 |
| 3 года    | 17,9                         | 17,8     | >0,05 | 26,3                         | 26,1     | >0,05 | 0                            | 9,1      | >0,05 |
| 4 года    | 18,8                         | 24,2     | >0,05 | 27,3                         | 30,0     | >0,05 | 0                            | 15,4     | >0,05 |
| 5 лет     | 14,6                         | 21,2     | >0,05 | 21,2                         | 25,0     | >0,05 | 0                            | 15,4     | >0,05 |

При оценке физического развития недоношенных в зависимости от клинического варианта ЗВУР получены данные о более низких показателях роста при гипопластическом варианте. Так, к возрасту 5 лет медиана роста соответствовала 100,0 [98,0; 102,0] см, SD роста -2,0 [-2,4; -0,7] SD, что достоверно отличалось от значений при гипотрофическом варианте (табл. 36, 37) и нашло отражение в высокой частоте выраженной задержки роста – у 50,0% обследованных (при гипотрофическом варианте – 25,0%,  $p<0,05$ ).

Таблица 36 – Динамика длины тела/роста (см) у обследованных недоношенных детей с различными вариантами ЗВУР

| Возраст   | Гипотрофический вариант | Гипопластический вариант | Р               |
|-----------|-------------------------|--------------------------|-----------------|
| 6 месяцев | 64,0 [63,0; 66,0]       | 62,0 [60,0; 62,9]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 1 год     | 73,0 [71,5; 75,0]       | 70,0 [68,3; 71,0]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 2 года    | 82,5 [79,8; 84,0]       | 77,5 [72,9; 82,5]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 3 года    | 91,0 [88,8; 92,0]       | 86,5 [85,0; 89,5]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 4 года    | 101,0 [94,8; 102,5]     | 92,5 [91,3; 95,3]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 5 лет     | 106,3 [100,0; 110,5]    | 100,0 [98,0; 102,0]      | <b>&lt;0,05</b> |

Таблица 37 – Динамика SD длины тела/роста у обследованных недоношенных детей с различными вариантами ЗВУР

| Возраст   | Гипотрофический вариант | Гипопластический вариант | Р               |
|-----------|-------------------------|--------------------------|-----------------|
| 6 месяцев | -1,2 [-1,5; -0,3]       | -1,9 [-2,4; -1,2]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 1 год     | -0,4 [-1,4; 0,1]        | -1,6 [-3,2; -1,0]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 2 года    | -1,2 [-1,9; -0,9]       | -1,8 [-3,8; -1,4]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 3 года    | -1,2 [-1,7; -1,1]       | -2,2 [-2,7; -1,4]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 4 года    | -0,6 [-1,9; -0,1]       | -2,3 [-2,9; -1,3]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 5 лет     | -0,7 [-2,0; 0,2]        | -2,0 [-2,4; -0,7]        | <b>&lt;0,05</b> |

Динамика изменения массы тела у обследованных группы наблюдения также зависела от клинического варианта ЗВУР. При гипопластическом варианте показатели имели стабильно более низкие значения (табл. 38), к концу периода наблюдения медиана массы составила 14100 [13125; 15087] г ( $p<0,05$ ), при гипотрофическом варианте - 16100 [14775; 18125] г ( $p<0,05$ ). Выраженность

отклонений массы тела от средних значений в популяции также была выше у детей с гипопластическим вариантом ЗВУР (табл. 39).

Таблица 38 – Динамика массы тела (г) у обследованных недоношенных детей с различными вариантами ЗВУР

| Возраст   | Гипотрофический вариант | Гипопластический вариант | Р               |
|-----------|-------------------------|--------------------------|-----------------|
| 6 месяцев | 6680 [6000; 6918]       | 5970 [4342; 7062]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 1 год     | 8800 [7947; 9250]       | 8475 [6887; 8775]        | <b>&gt;0,05</b> |
| 2 года    | 10650 [9475; 11800]     | 9700 [8950; 10200]       | <b>&lt;0,05</b> |
| 3 года    | 12950 [12000; 14000]    | 10800 [10100; 11000]     | <b>&lt;0,05</b> |
| 4 года    | 14500 [13500; 15825]    | 12100 [12000; 12300]     | <b>&lt;0,05</b> |
| 5 лет     | 16100 [14775; 18125]    | 14100 [13125; 15087]     | <b>&lt;0,05</b> |

Таблица 39 – Динамика SD массы тела у обследованных недоношенных детей с различными вариантами ЗВУР

| Возраст   | Гипотрофический вариант | Гипопластический вариант | Р               |
|-----------|-------------------------|--------------------------|-----------------|
| 6 месяцев | -0,7 [-2,3; -0,4]       | -1,4 [-4,1; -0,6]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 1 год     | -0,4 [-1,1; -0,1]       | -1,0 [-1,9; -0,1]        | <b>&gt;0,05</b> |
| 2 года    | -1,4 [-1,7; -0,1]       | -2,0 [-2,2; -0,6]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 3 года    | -1,0 [-1,3; 0,1]        | -2,1 [-2,5; -1,5]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 4 года    | -0,8 [-1,3; 0,2]        | -2,2 [-2,3; -1,9]        | <b>&lt;0,05</b> |
| 5 лет     | -0,9 [-1,5; -0,1]       | -1,5 [-2,3; -0,9]        | <b>&lt;0,05</b> |

Резюмируя приведенные результаты исследования по динамике физического развития, необходимо привести данные корреляционного анализа. В возрасте 5 лет низкий рост ребенка, родившегося недоношенным с ЗВУР, определялся рядом факторов: наличием фетоплацентарной недостаточности ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), значениями показателей массы ( $r=-0,35$ ,  $p<0,05$ ), длины тела ( $r=0,40$ ,  $p<0,05$ ) и окружности головы при рождении ( $r=0,40$ ,  $p<0,05$ ), наличием гипопластического варианта ЗВУР ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ), перинатального гипоксического поражения ЦНС тяжелой степени ( $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ), гидроцефального синдрома ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ) и бронхолегочной дисплазии ( $r=0,36$ ,  $p<0,05$ ) на первом году жизни, показателями роста в скорректированном возрасте 1

год менее  $-2,0$  SD ( $r=0,62$ ,  $p<0,05$ ), а также концентрацией ИФР-1 в скорректированном возрасте 1 год ( $r=0,55$ ,  $p<0,05$ ) (рис. 1).

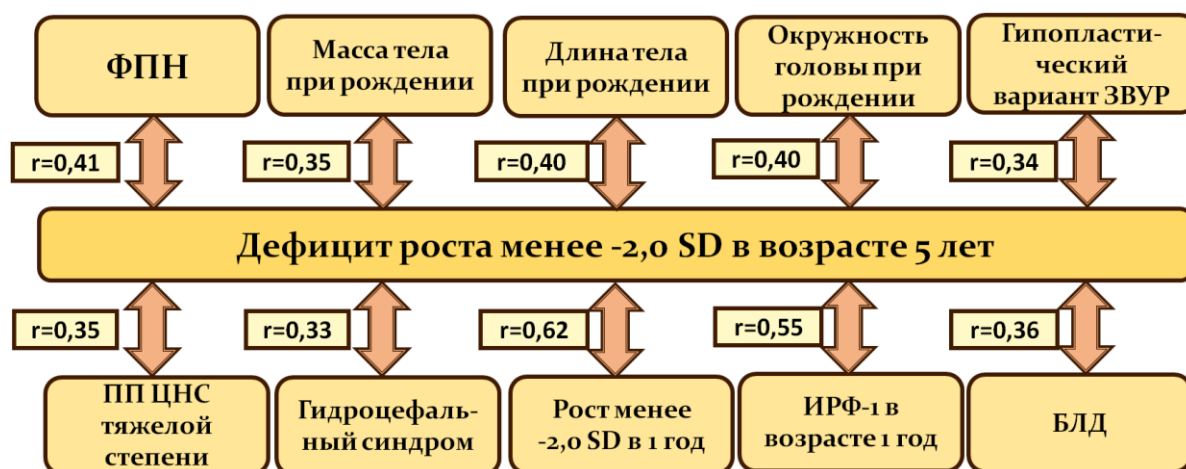


Рисунок 1 – Факторы, определяющие низкий рост в возрасте 5 лет у детей, рожденных недоношенными и малыми к сроку гестации.

Примечание: Обозначены достоверные корреляционные взаимосвязи ( $p<0,05$ )

В ходе исследования анализировались гормонально-метаболические показатели, определяющие рост и развитие ребенка. Средние показатели ТТГ, свободного  $T_4$ , кортизола, инсулина как в возрасте 1 год, так и в 5 лет находились в пределах референсных значений (табл. 40, 41). Наиболее отчетливые изменения касались уровня ИФР-1: в группе детей, родившихся недоношенными с ЗВУР, значения его в возрасте 1 и 5 лет –  $63,3$  [ $45,3$ ;  $77,8$ ] нг/мл и  $92,3$  [ $56,9$ ;  $105,6$ ] нг/мл (табл. 40, 41). Анализ в пределах группы наблюдения в возрасте 5 лет показал, что дети с задержкой роста (SD роста ниже  $-2,0$  SD) имели низкий (ниже  $-1,0$  SD) уровень ИФР-1 –  $42,0$  [ $35,5$ ;  $47,0$ ] нг/мл. При отсутствии значимой задержки роста уровень ИФР-1 был существенно выше –  $104,0$  [ $92,2$ ;  $153,2$ ] нг/мл ( $p<0,01$ ) (рис. 2). В возрасте 1 год и 5 лет показатели роста коррелировали с уровнем ИФР-1 (табл. 42).

Межгрупповые различия в возрасте 5 лет касались инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (табл. 41). Средние их значения находились в

Таблица 40 – Гормонально-метаболические показатели у обследованных детей в возрасте 1 год

| Признаки                  | Недоношенные с ЗВУР (n=20) | Недоношенные без ЗВУР (n=16) | P               |
|---------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------|
| ТТГ, мкМЕ/мл              | 4,1 [2,5; 5,0]             | 2,7 [1,8; 3,8]               | <b>&lt;0,05</b> |
| СТ <sub>4</sub> , пмоль/л | 13,9 [13,0; 14,5]          | 15,6 [14,0; 16,3]            | >0,05           |
| Кортизол, нмоль/л         | 412,3 [361,1; 480,0]       | 347,1 [245,8; 613,6]         | >0,05           |
| Инсулин, мкМЕ/мл          | 2,4 [1,2; 4,3]             | 2,2 [1,7; 3,1]               | >0,05           |
| Глюкоза, ммоль/л          | 4,9 [4,6; 5,2]             | 4,6 [4,4; 4,8]               | >0,05           |
| Индекс НОМА               | 0,5 [0,3; 0,9]             | 0,5 [0,3; 0,7]               | >0,05           |
| ИФР-1, нг/мл              | 63,3 [45,3; 77,8]          | 81,3 [66,3; 99,4]            | <b>&lt;0,05</b> |

Таблица 41 – Гормонально-метаболические показатели у обследованных детей в возрасте 5 лет

| Признаки                  | Недоношенные с ЗВУР (n=17) | Недоношенные без ЗВУР (n=13) | P               |
|---------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------|
| ТТГ, мкМЕ/мл              | 3,0 [2,3; 4,3]             | 3,3 [2,0; 3,8]               | >0,05           |
| СТ <sub>4</sub> , пмоль/л | 13,6 [12,3; 14,5]          | 13,8 [12,9; 15,1]            | >0,05           |
| Кортизол, нмоль/л         | 314,4 [278,5; 535,4]       | 448,4 [275,0; 541,0]         | >0,05           |
| Инсулин, мкМЕ/мл          | 4,5 [3,2; 7,8]             | 3,0 [1,7; 3,9]               | <b>&lt;0,05</b> |
| Глюкоза, ммоль/л          | 4,9 [4,5; 5,1]             | 4,7 [4,5; 4,8]               | >0,05           |
| Индекс НОМА               | 1,0 [0,7; 1,7]             | 0,7 [0,3; 0,8]               | <b>&lt;0,05</b> |
| ИФР-1, нг/мл              | 92,3 [56,9; 105,6]         | 134,0 [82,1; 168,0]          | <b>&lt;0,05</b> |

Таблица 42 – Результаты корреляционного анализа антропометрических и гормонально-метаболических показателей у детей группы наблюдения

| Показатель             | Возраст       | ИФР-1, нг/мл | Инсулин, мкМЕ/мл | Индекс НОМА-IR |
|------------------------|---------------|--------------|------------------|----------------|
| Масса тела, г          | Новорожденные | 0,48         | -0,07            | -0,25          |
|                        | 1 год         | 0,70         | 0,16             | 0,16           |
|                        | 5 лет         | 0,43         | 0,35             | <b>0,67*</b>   |
| Длина тела, см         | Новорожденные | 0,42         | 0,42             | 0,22           |
|                        | 1 год         | <b>0,72*</b> | 0,42             | 0,38           |
|                        | 5 лет         | <b>0,74*</b> | 0,05             | 0,16           |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | Новорожденные | -0,12        | <b>-0,53*</b>    | <b>-0,63*</b>  |
|                        | 1 год         | 0,30         | -0,15            | -0,14          |
|                        | 5 лет         | 0,35         | <b>0,76*</b>     | <b>0,72*</b>   |

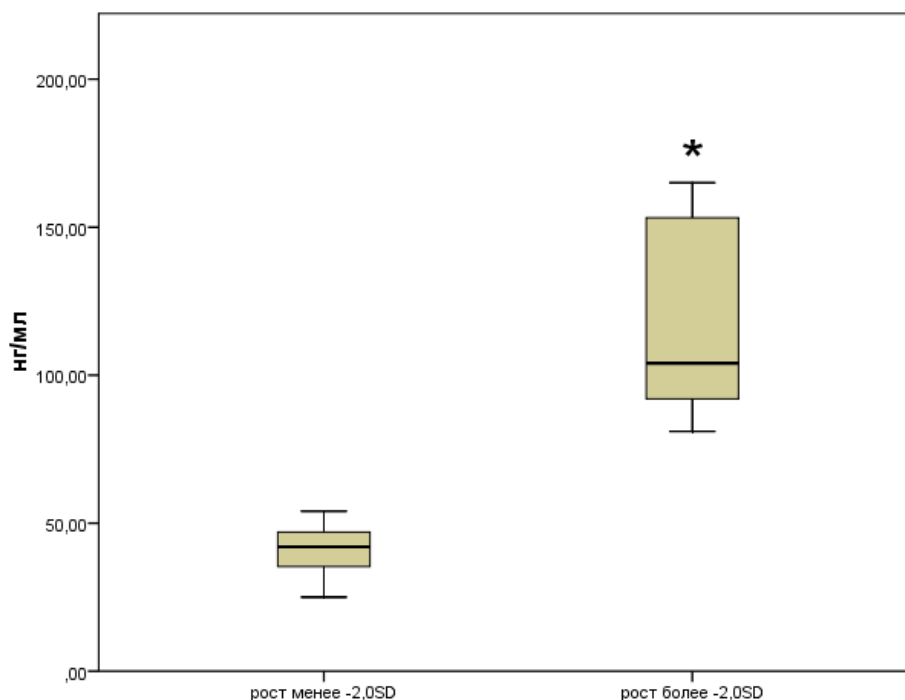


Рисунок 2 – Концентрация ИФР-1 у детей группы наблюдения в возрасте 5 лет в зависимости от показателей SD роста

референсном интервале, однако были достоверно выше в группе наблюдения. По нашему мнению, выявленные изменения имеют клиническое значение, учитывая результаты корреляционного анализа (табл. 42). Прямая корреляция массы тела и ИМТ в возрасте 5 лет с уровнем инсулина и индекса НОМА-IR показывает тренд в сторону инсулинорезистентности при ЗВУР, особенно при выраженном дефиците массы при рождении.

Оценка гормонально-метаболических показателей в зависимости от варианта ЗВУР при динамическом наблюдении в возрасте 1 и 5 лет позволила сделать некоторые акценты. Уровень ИФР-1 был существенно ниже у пациентов, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, что, по-видимому, имеет значение в их неудовлетворительном росте. Тренд в сторону инсулинорезистентности более характерен для детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР в анамнезе (табл. 43, 44). Выявленные различия в уровне ТТГ в

возрасте 1 год и кортизола в 5 лет в зависимости от варианта ЗВУР требуют дальнейших исследований с позиций их клинической значимости (табл. 43, 44).

Таблица 43 – Гормонально-метаболический статус обследованных недоношенных детей с различными вариантами ЗВУР в возрасте 1 год

| Признаки                  | Гипотрофический вариант | Гипопластический вариант | Р               |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|
| ТТГ, мкМЕ/мл              | 4,5 [3,7; 4,9]          | 2,3 [1,9; 3,7]           | <b>&lt;0,05</b> |
| СТ <sub>4</sub> , пмоль/л | 13,8 [12,9; 14,5]       | 12,9 [12,6; 13,7]        | >0,05           |
| Кортизол, нмоль/л         | 427,7 [355,3; 468,5]    | 396,9 [380,0; 455,6]     | >0,05           |
| Инсулин, мкМЕ/мл          | 4,1 [2,9; 4,7]          | 1,3 [1,0; 1,6]           | <b>&lt;0,05</b> |
| Глюкоза, ммоль/л          | 4,9 [4,8; 5,1]          | 4,6 [4,2; 5,0]           | >0,05           |
| Индекс НОМА               | 0,9 [0,6; 1,1]          | 0,3 [0,2; 0,4]           | <b>&lt;0,05</b> |
| ИФР-1, нг/мл              | 77,8 [70,6; 85,3]       | 45,3 [40,2; 50,4]        | <b>&lt;0,05</b> |

Таблица 44 – Гормонально-метаболический статус обследованных недоношенных детей с различными вариантами ЗВУР в возрасте 5 лет

| Признаки                  | Гипотрофический вариант | Гипопластический вариант | Р               |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|
| ТТГ, мкМЕ/мл              | 3,1 [2,5; 5,0]          | 2,8 [2,4; 3,2]           | >0,05           |
| СТ <sub>4</sub> , пмоль/л | 13,6 [12,3; 16,2]       | 13,7 [12,9; 13,9]        | >0,05           |
| Кортизол, нмоль/л         | 284,1 [278,5; 328,1]    | 506,8 [385,0; 580,3]     | <b>&lt;0,05</b> |
| Инсулин, мкМЕ/мл          | 5,4 [4,5; 7,8]          | 3,5 [2,8; 7,5]           | <b>&lt;0,05</b> |
| Глюкоза, ммоль/л          | 4,9 [4,8; 5,1]          | 4,6 [4,4; 4,9]           | >0,05           |
| Индекс НОМА               | 1,1 [1,0; 1,7]          | 0,8 [0,6; 1,6]           | <b>&lt;0,05</b> |
| ИФР-1, нг/мл              | 92,5 [75,4; 118,6]      | 72,1 [51,3; 82,6]        | <b>&lt;0,05</b> |

Прогнозирование неудовлетворительного роста недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации, рассматривалось в ходе исследования как практически значимое направление. Принимая во внимание влияние большого числа факторов на формирование задержки роста у обследованных в возрасте 5 лет, для построения прогностической модели задержки роста применялся метод бинарного логистического регрессионного анализа [20].

В качестве независимых переменных (предикторов) были использованы качественные и количественные признаки, определяющие низкий рост в возрасте

5 лет у детей группы наблюдения (рис. 1). Зависимая переменная имела бинарный характер и отражала наличие, либо отсутствие в возрасте 5 лет показателей роста менее  $-2,0$  SD. Математический анализ с использованием алгоритма пошагового исключения ковариант позволил проанализировать взаимосвязь между изучаемыми переменными и выделить наиболее значимые количественные и качественные предикторы, определяющие задержку роста у детей группы наблюдения в возрасте 5 лет (табл. 45). В качестве точки разделения было выбрано значение  $p=0,5$ : если рассчитанная вероятность имеет значение  $0,5 \leq p < 1,0$ , то можно предположить высокую вероятность развития задержки роста в возрасте 5 лет у обследуемого ребенка; при  $0 < p < 0,5$  – вероятность реализации события считается низкой [20].

Таблица 45 – Прогностическая значимость предикторов задержки роста в возрасте 5 лет у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации

| Переменная | Показатель                                                   | Значение<br>коэффициента<br>регрессии (В) | $\chi^2$<br>Вальда | P     |
|------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------|-------|
| $x_1$      | Константа                                                    | -26,4                                     | 3,8                | 0,050 |
| $x_2$      | Длина тела при рождении                                      | 0,76                                      | 4,2                | 0,041 |
| $x_3$      | Гипопластический вариант ЗВУР                                | 4,94                                      | 4,5                | 0,032 |
| $x_4$      | Рост менее $-2,0$ SD в<br>корректированном возрасте 1<br>год | 6,15                                      | 7,5                | 0,006 |
| $x_5$      | Концентрация ИФР-1 в<br>крови                                | -0,13                                     | 5,8                | 0,016 |

В дальнейшем, на основе приведенных в таблице 45 независимых переменных ( $x_1 \dots x_7$ ) проводится расчет вероятности наступления бинарного события ( $p$ ) с использованием формулы:  $p = \exp^Y / (1 + \exp^Y)$ , где:  $p$  – вероятность развития события,  $Y$  – зависимая переменная, рассчитанная по формуле:  $Y = x_1 + (a \cdot x_2) + (b \cdot x_3) + (c \cdot x_4) + (d \cdot x_5)$ .

Таким образом, прогнозирование формирования задержки роста в возрасте 5 лет у детей, рожденных недоношенными и малыми к сроку гестации, может быть представлено в виде формулы:

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

где: а - длина тела при рождении (см), b – гипопластический вариант ЗВУР (1 – да / 0 – нет), с – рост менее -2,0 SD в коррегированном возрасте 1 год (1 – да / 0 – нет), d – концентрация ИРФ-1 в сыворотке крови (нг/мл)

С целью внедрения в практическое здравоохранение предложенная 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.), которая представляет собой систему поддержки принятия врачебного решения. Интерфейс программы для ЭВМ представлен на рисунке 3.

**ПРОГРАММА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗАДЕРЖКИ РОСТА У ДЕТЕЙ,  
РОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ И МАЛЫМИ К СРОКУ ГЕСТАЦИИ**

| ВХОДНЫЕ ДАННЫЕ                                                               |                                        | ПРОГНОЗ                           |                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Длина тела при рождении, см                                                  | 35                                     | Значение коэффициента вероятности | 0.99062231137323                                                                              |
| Гипопластический вариант ЗВУР                                                | <input checked="" type="checkbox"/> да | Заключение:                       | Ребенок относится к группе риска на формирование задержки роста в возрасте 5 лет              |
| Рост менее -2,0 SD в коррегированном возрасте 1 год                          | <input checked="" type="checkbox"/> да | Тактическое решение:              | Необходимо динамическое наблюдение педиатра и эндокринолога, контроль SD роста, уровень ИРФ-1 |
| Концентрация ИРФ-1 в сыворотке крови в коррегированном возрасте 1 год, нг/мл | 51                                     |                                   |                                                                                               |
| <input type="button" value="Расчет"/>                                        |                                        |                                   |                                                                                               |

© Юдицкий А.Д., 2019

Рисунок 3 – Интерфейс компьютерной программы для прогнозирования задержки роста у детей, рожденных недоношенными и малыми к сроку гестации

В качестве входных переменных использованы предикторы задержки роста у детей, рожденных недоношенными с ЗВУР. Результатом работы программы является автоматический расчет показателя вероятности формирования задержки роста, представление заключения и вывод тактического врачебного решения.

Диагностическая эффективность разработанной модели определена путем проспективного когортного наблюдения за отдельной группой недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации ( $n=12$ ) (табл. 46).

Таблица 46 – Характеристика прогностичности задержки роста у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации

| Результаты прогноза                                                        | Показатели роста в возрасте 5 лет у детей, рожденных недоношенными с ЗВУР ( $n=12$ ) |                          | Прогностичность результатов |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
|                                                                            | SD роста менее $-2,0$ SD                                                             | SD роста более $-2,0$ SD |                             |
| Высокая вероятность задержки роста в возрасте 5 лет ( $0,5 \leq p < 1,0$ ) | 4                                                                                    | 1                        | 80,0%                       |
| Низкая вероятность задержки роста в возрасте 5 лет ( $0 < p < 0,5$ )       | 1                                                                                    | 6                        | 85,7%                       |

По результатам проведенного анализа высокая вероятность формирования задержки роста выявлена у 5 детей (41,6%), низкая вероятность – у 7 детей (58,4%). В возрасте 5 лет все пациенты осмотрены детским эндокринологом с последующим углубленным клинико-лабораторным обследованием.

Диагноз задержки роста подтвержден у 7 детей, что позволило рассчитать показатель прогностичности установления задержки роста при  $0,5 \leq p < 1,0$  (PVP), равный 80,0%. В группе детей с благоприятным ростовым прогнозом у 1 пациента в возрасте 5 лет диагностирован клинически значимый дефицит роста, при этом показатель прогностичности отсутствия задержки роста при  $0 < p < 0,5$  (PVN) составил 85,7% (табл. 46). В дальнейшем проведен расчет показателей чувствительности (Se) и специфичности (Sp), которые составили 80,0% и 85,7%

соответственно.

Для проверки качества разработанной прогностической модели использован метод ROC-анализа (рис. 4). Форма графика, а также значение площади под кривой (Area under ROC), равное 0,89, позволяет говорить о очень хорошем качестве модели для данной чувствительности и специфичности [20].

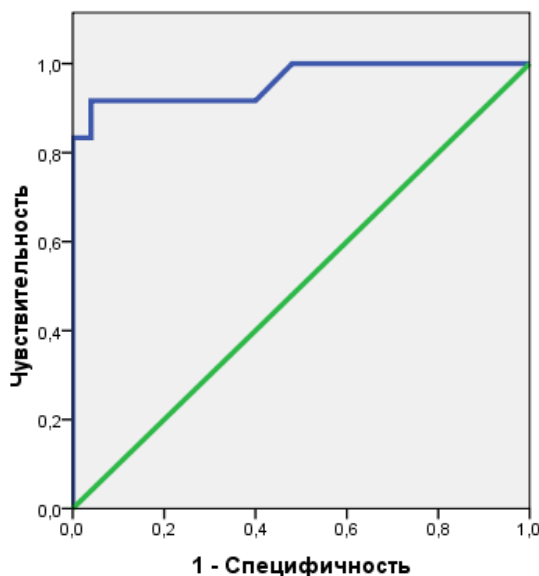


Рисунок 4 – ROC-кривая диагностической способности прогностической модели физического развития у недоношенных детей, рожденных малыми к сроку гестации.

Все обследованные с ЗВУР имели отклонения в состоянии здоровья (табл. 47, 48, 49). На первом году жизни доминирующей патологией являлось последствия перинатального поражения ЦНС (100,0% обследованных), по этому показателю получены достоверные различия с группой сравнения (80,0%,  $p < 0,05$ ). В числе другой значимой патологии следует указать анемии различного генеза (54,7%), бронхолегочную дисплазию (28,0%) и микроаномалии сердца (22,7%).

Наиболее неблагоприятные последствия для здоровья имели «ранние» недоношенные с ЗВУР. «Ранние» недоношенные, соответствующие гестационному возрасту, также отличались по показателям здоровья от недоношенных, родившихся на более поздних сроках гестации, однако спектр различий был уже (табл. 47).

Таблица 47 – Характер и частота (%) патологии, выявленной у обследованных детей на первом году жизни

| Патология                                                    | Недоношенные<br>22-36 недель |                       | Р               | Недоношенные<br>32-36 недель |                    | Р               | Недоношенные<br>22-31 недель |                    | Р               |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|-----------------|
|                                                              | ЗВУР<br>(n=75)               | без<br>ЗВУР<br>(n=50) |                 | ЗВУР<br>(n=57)               | без ЗВУР<br>(n=28) |                 | ЗВУР<br>(n=18)               | без ЗВУР<br>(n=22) |                 |
| Последствия<br>перинатального поражения<br>ЦНС, в том числе: | 100,0                        | 80,0                  | <b>&lt;0,05</b> | 100,0                        | 64,3               | <b>&lt;0,05</b> | 100,0                        | 100,0              | >0,05           |
| гидроцефальный<br>синдром                                    | 25,3                         | 18,0                  | >0,05           | 12,3                         | 10,7               | >0,05           | 66,7                         | 27,2               | <b>&lt;0,05</b> |
| гипертензионный<br>синдром                                   | 50,7                         | 50,0                  | >0,05           | 50,9                         | 46,4               | >0,05           | 50,0                         | 54,5               | >0,05           |
| пирамидный синдром                                           | 36,0                         | 36,0                  | >0,05           | 42,1                         | 25,0               | >0,05           | 16,7                         | 50,0               | <b>&lt;0,05</b> |
| судорожный синдром                                           | 6,7                          | 4,0                   | >0,05           | 3,5                          | 3,6                | >0,05           | 16,7                         | 4,5                | >0,05           |
| прочие                                                       | 4,0                          | 2,0                   | >0,05           | 3,5                          | 0                  | >0,05           | 5,6                          | 4,5                | >0,05           |
| Анемии различного генеза,<br>в том числе:                    | 54,7                         | 46,0                  | >0,05           | 50,8                         | 50,0               | >0,05           | 67,7                         | 40,9               | >0,05           |
| ранняя анемия<br>недоношенного                               | 42,7                         | 30,0                  | >0,05           | 38,6                         | 28,6               | >0,05           | 55,6                         | 31,8               | >0,05           |
| дефицитная анемия                                            | 32,0                         | 24,0                  | >0,05           | 36,8                         | 32,1               | >0,05           | 16,7                         | 13,6               | >0,05           |
| Бронхолегочная дисплазия                                     | 28,0                         | 34,0                  | >0,05           | 12,2                         | 10,7               | >0,05           | 77,8                         | 63,6               | >0,05           |
| Приобретенная<br>гипотрофия                                  | 17,3                         | 12,0                  | >0,05           | 0                            | 0                  | >0,05           | 72,2                         | 27,3               | <b>&lt;0,05</b> |

Продолжение таблицы 47

| Патология                                       | Недоношенные<br>22-36 недель |                    | Р     | Недоношенные<br>32-36 недель |                    | Р     | Недоношенные<br>22-31 недель |                    | Р     |
|-------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|-------|------------------------------|--------------------|-------|------------------------------|--------------------|-------|
|                                                 | ЗВУР<br>(n=75)               | без ЗВУР<br>(n=50) |       | ЗВУР<br>(n=57)               | без ЗВУР<br>(n=28) |       | ЗВУР<br>(n=18)               | без ЗВУР<br>(n=22) |       |
| Функциональные нарушения ЖКТ                    | 12,0                         | 22,0               | >0,05 | 14,0                         | 25,0               | >0,05 | 5,6                          | 18,2               | >0,05 |
| Врожденные аномалии развития                    | 12,0                         | 8,0                | >0,05 | 14,0                         | 10,7               | >0,05 | 5,6                          | 4,5                | >0,05 |
| Микроаномалии сердца                            | 22,7                         | 20,0               | >0,05 | 22,8                         | 10,7               | >0,05 | 22,2                         | 31,8               | >0,05 |
| Грыжи                                           | 12,0                         | 10,0               | >0,05 | 10,5                         | 14,3               | >0,05 | 16,7                         | 4,5                | >0,05 |
| Дисплазия тазобедренных суставов                | 6,7                          | 16,0               | >0,05 | 3,5                          | 14,3               | >0,05 | 16,7                         | 18,2               | >0,05 |
| Инфекция мочевой системы                        | 2,7                          | 4,0                | >0,05 | 3,5                          | 7,1                | >0,05 | 0,0                          | 0                  | >0,05 |
| Остеопения недоношенных                         | 6,7                          | 4,0                | >0,05 | 3,5                          | 0                  | >0,05 | 16,7                         | 9,1                | >0,05 |
| Ретинопатия недоношенных                        | 12,0                         | 16,0               | >0,05 | 3,5                          | 3,6                | >0,05 | 38,9                         | 31,8               | >0,05 |
| Атопический дерматит                            | 2,7                          | 10,0               | >0,05 | 3,5                          | 14,3               | >0,05 | 0,0                          | 4,5                | >0,05 |
| Всего детей с отклонениями в состоянии здоровья | 100,0                        | 96,0               | >0,05 | 100,0                        | 92,9               | >0,05 | 100,0                        | 100,0              | >0,05 |
| Практически здоровые дети                       | 0,0                          | 4,0                | >0,05 | 0,0                          | 7,1                | >0,05 | 0,0                          | 0                  | >0,05 |

Таблица 48 – Характер и частота (%) патологии, выявленной у обследованных детей в возрасте 2-3 года

| Патология                                             | Недоношенные<br>22-36 недель |                    | Р               | Недоношенные<br>32-36 недель |                    | Р               | Недоношенные<br>22-31 недель |                    | Р               |
|-------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|-----------------|
|                                                       | ЗВУР<br>(n=56)               | без ЗВУР<br>(n=45) |                 | ЗВУР<br>(n=38)               | без ЗВУР<br>(n=23) |                 | ЗВУР<br>(n=18)               | без ЗВУР<br>(n=22) |                 |
| Резидуальное органическое поражение ЦНС, в том числе: | 51,8                         | 40,0               | >0,05           | 34,2                         | 34,8               | >0,05           | 88,9                         | 45,5               | <b>&lt;0,05</b> |
| гидроцефальный синдром                                | 12,5                         | 13,3               | >0,05           | 2,6                          | 4,3                | >0,05           | 33,3                         | 22,7               | >0,05           |
| гипертензионный синдром                               | 28,6                         | 17,8               | >0,05           | 10,5                         | 13,0               | >0,05           | 66,7                         | 22,7               | <b>&lt;0,05</b> |
| спастический тетрапарез                               | 12,5                         | 6,6                | >0,05           | 7,9                          | 0                  | >0,05           | 22,2                         | 13,6               | >0,05           |
| задержка психомоторного развития                      | 17,9                         | 20,0               | >0,05           | 10,5                         | 13,0               | >0,05           | 33,3                         | 27,3               | >0,05           |
| задержка речевого развития                            | 35,7                         | 22,2               | >0,05           | 31,6                         | 8,7                | <b>&lt;0,05</b> | 44,4                         | 36,4               | >0,05           |
| эпилептический синдром                                | 10,7                         | 6,7                | >0,05           | 5,2                          | 4,3                | >0,05           | 22,2                         | 9,5                | >0,05           |
| синдром глазодвигательных нарушений                   | 12,5                         | 6,7                | >0,05           | 7,9                          | 4,3                | >0,05           | 22,2                         | 4,5                | >0,05           |
| неврозоподобный синдром                               | 10,7                         | 2,2                | >0,05           | 10,5                         | 0                  | >0,05           | 11,1                         | 4,5                | >0,05           |
| Железодефицитная анемия                               | 32,1                         | 11,1               | <b>&lt;0,05</b> | 31,6                         | 8,7                | <b>&lt;0,05</b> | 33,3                         | 13,6               | >0,05           |
| Латентный дефицит железа                              | 8,9                          | 13,3               | >0,05           | 2,6                          | 13,0               | >0,05           | 22,2                         | 13,6               | >0,05           |

Продолжение таблицы 48

| Патология                                       | Недоношенные<br>22-36 недель<br>(n=101) |                       | P     | Недоношенные<br>32-36 недель<br>(n=61) |                    | P     | Недоношенные<br>22-31 недель<br>(n=40) |                    | P               |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|-------|----------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------------------|--------------------|-----------------|
|                                                 | ЗВУР<br>(n=56)                          | без<br>ЗВУР<br>(n=45) |       | ЗВУР<br>(n=38)                         | без ЗВУР<br>(n=23) |       | ЗВУР<br>(n=18)                         | без ЗВУР<br>(n=22) |                 |
| Бронхолегочная дисплазия                        | 26,8                                    | 24,4                  | >0,05 | 2,6                                    | 4,3                | >0,05 | 77,8                                   | 45,5               | <b>&lt;0,05</b> |
| Рецидивирующий бронхит                          | 7,1                                     | 4,4                   | >0,05 | 10,5                                   | 4,3                | >0,05 | 0                                      | 4,5                | >0,05           |
| Функциональные нарушения ЖКТ                    | 14,3                                    | 11,1                  | >0,05 | 15,8                                   | 8,7                | >0,05 | 11,1                                   | 13,6               | >0,05           |
| Врожденные аномалии развития                    | 5,4                                     | 4,4                   | >0,05 | 7,9                                    | 0                  | >0,05 | 0                                      | 9,1                | >0,05           |
| Грыжи                                           | 5,4                                     | 0                     | >0,05 | 2,6                                    | 0                  | >0,05 | 11,1                                   | 0                  | >0,05           |
| Атопический дерматит                            | 10,7                                    | 13,3                  | >0,05 | 15,8                                   | 17,4               | >0,05 | 0                                      | 9,1                | >0,05           |
| Всего детей с отклонениями в состоянии здоровья | 94,6                                    | 82,2                  | >0,05 | 92,1                                   | 73,9               | >0,05 | 100,0                                  | 90,9               | >0,05           |
| Практически здоровые дети                       | 5,4                                     | 17,8                  | >0,05 | 7,9                                    | 26,1               | >0,05 | 0                                      | 9,1                | >0,05           |

Таблица 49 – Характер и частота (%) патологии, выявленной у обследованных детей в возрасте 4-5 лет

| Патология                                             | Недоношенные<br>22-36 недель<br>(n=81) |                    | P     | Недоношенные<br>32-36 недель<br>(n=53) |                    | P     | Недоношенные<br>22-31 недель<br>(n=28) |                    | P               |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------------------|--------------------|-----------------|
|                                                       | ЗВУР<br>(n=48)                         | без ЗВУР<br>(n=33) |       | ЗВУР<br>(n=33)                         | без ЗВУР<br>(n=20) |       | ЗВУР<br>(n=15)                         | без ЗВУР<br>(n=13) |                 |
| Резидуальное органическое поражение ЦНС, в том числе: | 50,0                                   | 51,5               | >0,05 | 33,3                                   | 40,0               | >0,05 | 86,7                                   | 69,2               | >0,05           |
| гипертензионно-гидроцефальный синдром                 | 22,9                                   | 15,2               | >0,05 | 9,1                                    | 10,0               | >0,05 | 53,3                                   | 23,1               | >0,05           |
| спастический тетрапарез                               | 12,5                                   | 9,1                | >0,05 | 9,1                                    | 0                  | >0,05 | 20,0                                   | 23,1               | >0,05           |
| задержка психомоторного развития                      | 14,6                                   | 12,1               | >0,05 | 12,1                                   | 5,0                | >0,05 | 20,0                                   | 23,1               | >0,05           |
| задержка речевого развития                            | 35,4                                   | 27,3               | >0,05 | 30,3                                   | 15,0               | >0,05 | 46,7                                   | 46,2               | >0,05           |
| эпилептический синдром                                | 10,4                                   | 6,1                | >0,05 | 6,0                                    | 5,0                | >0,05 | 20,0                                   | 7,7                | >0,05           |
| неврозоподобный синдром                               | 16,7                                   | 3,0                | >0,05 | 18,2                                   | 5,0                | >0,05 | 13,3                                   | 0                  | >0,05           |
| Железодефицитная анемия                               | 18,8                                   | 9,1                | >0,05 | 12,1                                   | 10,0               | >0,05 | 33,3                                   | 7,7                | <b>&lt;0,05</b> |
| Облитерирующий бронхиолит (исход БЛД)                 | 12,5                                   | 9,1                | >0,05 | 3,0                                    | 5,0                | >0,05 | 33,3                                   | 15,4               | >0,05           |
| Рецидивирующий бронхит                                | 12,5                                   | 12,1               | >0,05 | 12,1                                   | 5,0                | >0,05 | 13,3                                   | 23,1               | >0,05           |
| Функциональные нарушения ЖКТ                          | 14,6                                   | 12,1               | >0,05 | 12,1                                   | 5,0                | >0,05 | 20,0                                   | 23,1               | >0,05           |

Продолжение таблицы 49

| Патология                                       | Недоношенные<br>22-36 недель<br>(n=81) |                    | P     | Недоношенные<br>32-36 недель<br>(n=53) |                    | P     | Недоношенные<br>22-31 недель<br>(n=28) |                    | P     |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------------------|--------------------|-------|
|                                                 | ЗВУР<br>(n=48)                         | без ЗВУР<br>(n=33) |       | ЗВУР<br>(n=33)                         | без ЗВУР<br>(n=20) |       | ЗВУР<br>(n=15)                         | без ЗВУР<br>(n=13) |       |
| Врожденные аномалии развития                    | 6,3                                    | 0                  | >0,05 | 9,1                                    | 0                  | >0,05 | 0,0                                    | 0                  | >0,05 |
| Атопический дерматит                            | 10,4                                   | 12,1               | >0,05 | 9,1                                    | 10,0               | >0,05 | 13,3                                   | 15,4               | >0,05 |
| Всего детей с отклонениями в состоянии здоровья | 77,1                                   | 66,7               | >0,05 | 66,7                                   | 55,0               | >0,05 | 100,0*                                 | 84,6#              | >0,05 |
| Практически здоровые дети                       | 22,9                                   | 33,3               | >0,05 | 33,3                                   | 45,0               | >0,05 | 0,0*                                   | 15,4#              | >0,05 |

Это еще раз подчеркивает неблагоприятное влияние ЗВУР на последующее развитие детей.

В течение 2-3 года жизни сохранялись неблагоприятные тенденции в состоянии здоровья детей, особенно в группе глубоко недоношенных с ЗВУР: критически высокой оставалась частота бронхолегочной дисплазии (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 развития (33,3%,  $p > 0,05$ ), задержки речевого развития (44,4%,  $p > 0,05$ ) и эпилептического синдрома (22,2%,  $p > 0,05$ ).

В возрасте 4-5 лет значительная часть детей имела отклонения в состоянии здоровья: 77,1% обследованных детей с ЗВУР и 66,7% - без ЗВУР. Особенно рельефно это прослеживалось среди «ранних» недоношенных с ЗВУР. Определяющим явилось резидуально-органическое поражение ЦНС (86,7%) с задержкой психомоторного (20,0%) и речевого развития (46,7%). Облитерирующий бронхиолит как исход бронхолегочной дисплазии сформировался у 33,3% детей, рожденных недоношенными с ЗВУР ранее 32 недели гестации. Одним из важных индикаторов состояния здоровья детей с ЗВУР является дефицит железа, сохраняющийся до возраста 5 лет, что особенно характерно для «ранних» недоношенных, в группе которых железодефицитная анемия достоверно чаще была диагностирована у 33,3% случаев обследованных ( $p < 0,05$ ). Необходимо указать, что в течение периода наблюдения не выявлено случаев развития сахарного диабета 1 и 2 типа у обследованных детей.

В таблицах 50, 51 и 52 представлены результаты комплексной оценки состояния здоровья детей с определением групп здоровья. В течение первых 3 лет жизни преобладающее большинство обследованных недоношенных детей были отнесены к III, IV и V группам здоровья. На 4-5 году жизни в группе наблюдения оставалась высокой доля детей с III-V группами здоровья (56,3%,  $p < 0,05$ ), в то время как в группе сравнения этот показатель снизился до 33,3%

Таблица 50 – Распределение обследованных детей по группам здоровья в возрасте 1 год (%)

| Признак  | Недоношенные<br>22-36 недель<br>(n=125) |                       | Р     | Недоношенные<br>32-36 недель<br>(n=85) |                    | Р     | Недоношенные<br>22-31 недель<br>(n=40) |                    | Р     |
|----------|-----------------------------------------|-----------------------|-------|----------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------------------|--------------------|-------|
|          | ЗВУР<br>(n=75)                          | без<br>ЗВУР<br>(n=50) |       | ЗВУР<br>(n=57)                         | без ЗВУР<br>(n=28) |       | ЗВУР<br>(n=18)                         | без ЗВУР<br>(n=22) |       |
| I        | 0                                       | 4,0                   | >0,05 | 0                                      | 7,1                | >0,05 | 0                                      | 0                  | >0,05 |
| II       | 32,0                                    | 28,0                  | >0,05 | 42,1                                   | 46,4               | >0,05 | 0                                      | 4,5                | >0,05 |
| III-V    | 68,0                                    | 68,0                  | >0,05 | 57,9                                   | 50,0               | >0,05 | 100,0                                  | 90,9               | >0,05 |
| Инвалиды | 10,7                                    | 2,7                   | >0,05 | 6,7                                    | 0,0                | >0,05 | 4,0                                    | 2,7                | >0,05 |

Таблица 51 – Распределение обследованных детей по группам здоровья в возрасте 2-3 года (%)

| Признак  | Недоношенные<br>22-36 недель<br>(n=101) |                    | Р     | Недоношенные<br>32-36 недель<br>(n=61) |                    | Р     | Недоношенные<br>22-31 недель<br>(n=40) |                    | Р     |
|----------|-----------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------------------|--------------------|-------|
|          | ЗВУР<br>(n=56)                          | без ЗВУР<br>(n=45) |       | ЗВУР<br>(n=38)                         | без ЗВУР<br>(n=23) |       | ЗВУР<br>(n=18)                         | без ЗВУР<br>(n=22) |       |
| I        | 5,4                                     | 17,8               | >0,05 | 7,9                                    | 26,1               | >0,05 | 0                                      | 9,1                | >0,05 |
| II       | 39,2                                    | 35,5               | >0,05 | 52,6                                   | 60,9               | >0,05 | 11,1                                   | 9,1                | >0,05 |
| III-V    | 55,4                                    | 46,7               | >0,05 | 39,5                                   | 13,0               | >0,05 | 88,9                                   | 86,4               | >0,05 |
| Инвалиды | 12,5                                    | 6,7                | >0,05 | 7,9                                    | 0                  | >0,05 | 22,2                                   | 13,6               | >0,05 |

Таблица 52 – Распределение обследованных детей по группам здоровья в возрасте 4-5 лет (%)

| Признак  | Недоношенные<br>22-36 недель<br>(n=65) |                    | Р               | Недоношенные<br>32-36 недель<br>(n=43) |                    | Р     | Недоношенные<br>22-31 недель<br>(n=22) |                    | Р               |
|----------|----------------------------------------|--------------------|-----------------|----------------------------------------|--------------------|-------|----------------------------------------|--------------------|-----------------|
|          | ЗВУР<br>(n=48)                         | без ЗВУР<br>(n=33) |                 | ЗВУР<br>(n=33)                         | без ЗВУР<br>(n=20) |       | ЗВУР<br>(n=15)                         | без ЗВУР<br>(n=13) |                 |
| I        | 22,9                                   | 33,3               | >0,05           | 33,3                                   | 45,0               | >0,05 | 0                                      | 15,4               | >0,05           |
| II       | 20,8                                   | 33,3               | >0,05           | 24,3                                   | 30,0               | >0,05 | 13,3                                   | 38,4               | >0,05           |
| III-V    | 56,3                                   | 33,3               | <b>&lt;0,05</b> | 42,4                                   | 25,0               | >0,05 | 86,7                                   | 46,2               | <b>&lt;0,05</b> |
| Инвалиды | 12,5                                   | 9,1                | >0,05           | 9,1                                    | 0                  | >0,05 | 20,0                                   | 23,1               | >0,05           |

( $p < 0,05$ ). Необходимо подчеркнуть, что наиболее глубокие отклонения в состоянии здоровья были выявлены у недоношенных детей с ЗВУР, рожденных ранее 32 недели гестации: частота регистрации III-V групп здоровья сохранялась на высоком уровне в течение первых 5 лет жизни (табл. 52).

Недоношенные группы наблюдения, рожденные на сроке гестации 22-31 недель, имели наиболее серьезные отклонения в состоянии здоровья: в возрасте 4-5 лет инвалидность имели 20,0% осмотренных. Структура инвалидности представлена заболеваниями центральной нервной системы (75,0%) и органов дыхания (25,0%) (рис. 5).

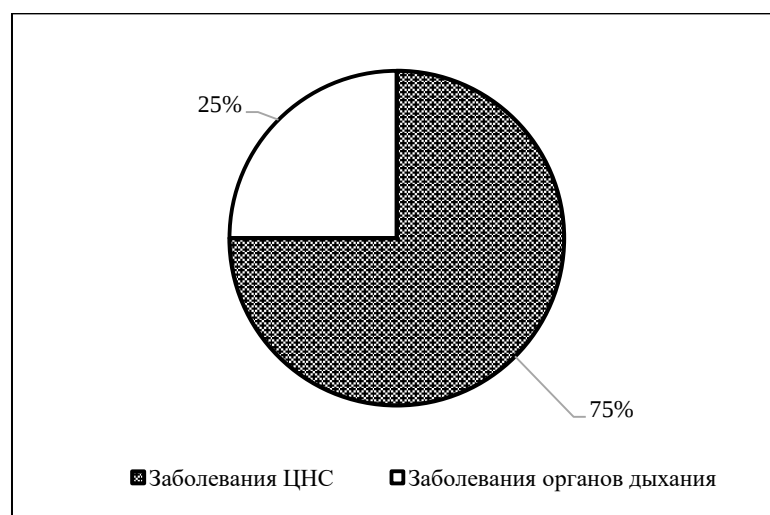


Рисунок 5 – Структура инвалидности в возрасте 5 лет у недоношенных детей группы наблюдения с гестационным возрастом 22-31 недель

На основании комплексного анализа состояния здоровья обследованных детей, разработан и внедрены рекомендации по специализированному медицинскому наблюдению недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития (табл. 53).

Таблица 53 – Схема рекомендаций по специализированному медицинскому наблюдению недоношенных детей с ЗВУР

| Возрастной период             | Группы                                     | Рекомендуемые диагностические мероприятия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Результат                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Неонатальный период           | Все недоношенные дети с ЗВУР               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Морфологическое исследование плаценты с оценкой плацентарных факторов риска неонатальной патологии</li> <li>2. Оценка комплекса гормонально-метаболических показателей постнатальной адаптации, включая уровни гликемии, кортизола, маркеров острого почечного повреждения</li> </ol>                                                                                                                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. При хронической плацентарной недостаточности высокой степени – обследование на выявление гормонально-метаболической дезадаптации (определение уровней кортизола, электролитов, белка в крови)<br/>При плацентитах с гематогенным или восходящим инфицированием – обследование, направленное на диагностику внутриутробных инфекций</li> <li>2. Своевременная диагностика состояний, требующих интенсивной и/или неотложной терапии: синдрома острого повреждения почек, синдрома острой надпочечниковой недостаточности, нарушений углеводного обмена</li> </ol> |
|                               | Недоношенные дети с ЗВУР (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 дети с ЗВУР               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Углубленное антропометрическое обследование:<br/>- измерение роста с расчетом SD<br/>- оценка нутритивного статуса (масса тела, SD массы тела, ИМТ, SD ИМТ)</li> <li>2. Определение уровня ИФР-1 в крови</li> <li>3. Составление индивидуального прогноза роста к возрасту 5 лет с использованием оригинальной прогностической модели</li> <li>4. Консультация невролога, нейровизуализация</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Выделение группы детей с нарушениями физического развития:<br/>- задержка роста (рост менее -2,0 SD)<br/>- гипотрофия (ИМТ менее -2,0 SD)<br/>- избыточная масса тела (ИМТ от +1,0 до +2,0 SD)</li> <li>2. Коррекция питания</li> <li>3. Консультация эндокринолога при неблагоприятном ростовом прогнозе к возрасту 5 лет</li> <li>4. Коррекция неврологических и соматических нарушений для профилактики инвалидности</li> </ol>                                                                                                                               |
| 4-5 лет                       | Все недоношенные дети с ЗВУР               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Углубленное антропометрическое обследование:<br/>- измерение роста с расчетом SD<br/>- оценка нутритивного статуса (масса тела, SD массы тела, ИМТ, SD ИМТ)</li> <li>2. Определение уровня ИФР-1 в крови</li> <li>3. Определение уровня инсулина в крови, расчет индекса HOMA-IR</li> <li>4. Консультация эндокринолога</li> </ol>                                                                     | <p>Персонифицированное решение вопроса о назначении терапии гормоном роста</p> <p>Формирование целевой группы детей для дальнейшего мониторинга метаболических показателей и выявления инсулинорезистентности.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование направлено на изучение различных аспектов клинико-метаболических исходов ЗВУР у недоношенных детей. В соответствии с целью и задачами исследования проведено обследование двух групп недоношенных – рожденных малыми к сроку гестации ( $n=100$ ) и имеющих массовые показатели, соответствующие гестационному возрасту ( $n=69$ ).

Одним из направлений исследования явилось изучение перинатальных и плацентарных факторов при задержке внутриутробного развития у недоношенных. Имеются убедительные данные о влиянии на рост и развитие плода фетальных, плацентарных, материнских факторов [67, 325]. Следует отметить, что в 40% случаев причина внутриутробной задержки развития остается невыясненной (идиопатическая ЗВУР) [10, 26, 314, 316, 339]. Спектр и степень значимости различных неблагоприятных перинатальных факторов у недоношенных с ЗВУР требуют дальнейшего анализа с учетом варианта, степени заболевания и гестационного возраста.

С учетом контингента обследованных – недоношенные дети – вполне прогнозируемой была высокая частота у матерей хронической экстрагенитальной и генитальной патологии, нарушений репродуктивной функции, гестационных осложнений и патологических родов. Полученные нами результаты согласуются с данными В.Е. Радзинского и соавт. [79], согласно которым более половины женщин, беременность у которых завершилась рождением недоношенного ребенка, имели хроническую соматическую патологию. Приведенные в вышеназванном исследовании сведения о преобладании в структуре патологии гестационного периода угрозы прерывания беременности (44%), хронической фетоплацентарной недостаточности (42%) и гестоза (30%) согласуются с результатами, полученными в нашей работе.

Следует акцентировать внимание, что в спектре неблагоприятных перинатальных факторов, отличающих недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, от недоношенных с нормальными антропометрическими

показателями определяющее значение, по нашим данным, имеет фетоплацентарная недостаточность (48,0% и 20,3% соответственно,  $p < 0,001$ ). Значимость ФПН в развитии задержки внутриутробного развития 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,  $p < 0,001$ ).

Среди факторов, определяющих задержку внутриутробного развития плода и новорожденного, значимая роль отводится морфофункциональному состоянию плаценты. Поддержание оптимального уровня обмена в системе «мать-плацента-плод» обеспечивается разнообразием физиологических функций плаценты: белково-синтетической, эндокринной, иммунорегулирующей, выделительной, барьерной и др. [40, 291]. Обладая широким спектром компенсаторно-приспособительных реакций, плацента обеспечивает не только рост и развитие плода, но и во многом определяет исход всей беременности и родов [47].

Научно-практическое значение морфологического исследования плаценты признается многими авторами, в том числе и при задержке внутриутробного развития [325, 343]. Это обусловлено возможностью выявления инфекционного поражения плаценты и плацентарной недостаточности с целью эффективного прогнозирования патологических состояний у новорожденных, прежде всего перинатальных инфекций и патологии ЦНС, и определения лечебно-диагностической тактики в неонатальном периоде [40, 98]. По данным В.А. Цинзерлинга и соавт. [98], прогнозирование возможного внутриутробного инфицирования новорожденного способствует снижению перинатальной и младенческой смертности. Эти сведения актуализируют изучение морфофункционального состояния плаценты при ЗВУР, которая является значимым фактором внутриутробной гибели плода, повышенной заболеваемости и смертности в неонатальном периоде [343]. Вместе с тем, плацентарные факторы при ЗВУР у недоношенных детей остаются малоизученными.

Морфологическое исследование плаценты, проведенное нами у недоношенных детей, выявило особенности на этапе оценки макроскопических признаков, которые при ЗВУР характеризовались дефицитом веса плаценты и низкими значениями плацентарно-плодного индекса. Плацентарно-плодный индекс служит объективным индикатором циркуляторно-метаболического равновесия фетоплацентарной системы. Снижение индекса расценивается как критерий гипопластического типа хронической плацентарной недостаточности, приводящей к ЗВУР плода [41, 47, 72].

Абсолютно короткая пуповина выявлена у 65,0% недоношенных с ЗВУР и 56,0% недоношенных с нормальными относительно срока гестации весо-ростовыми показателями. По литературным данным, абсолютно короткая пуповина может являться причиной преждевременной отслойки плаценты, преждевременных родов [278].

Полученные нами результаты свидетельствуют о значимой роли как гематогенных, так и восходящих плацентитов в генезе ЗВУР и недоношенности. 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, который отмечен с большей частотой у недоношенных с ЗВУР (40,0%,  $p < 0,05$ ).

Данные, полученные в ходе настоящего исследования, о значимости инфекционного фактора при ЗВУР и недоношенности в полной мере согласуются с литературными сведениями. С позиции отечественной и зарубежной неонатологии в формировании ЗВУР традиционно рассматривается роль внутриутробного инфицирования [54, 156]. Инфекционная патология плаценты по результатам морфологического исследования зарегистрирована у доношенных новорожденных с ЗВУР с частотой 47,8% [58].

Вместе с тем, инфицирование последа является также значимым фактором невынашивания беременности [331]. Исследования А.В. Колобова и соавт. [39] показали существенное значение как восходящей, так и гематогенной инфекции

последа в качестве ведущей причины невынашивания. Так, признаки восходящей амниотической инфекции (хориоамнионит) отмечены в 80,7% случаев при ранних преждевременных родах в 22-28 недель, в 51,5-58,6% при преждевременных родах в 28-36 недель в зависимости от характера родоразрешения в сравнении с 31,4% при срочных родах. Представленные данные аргументируют важность морфологического исследования плаценты для верификации инфекционных причин ЗВУР, особенно у недоношенных новорожденных.

Среди значимых патологических процессов, выявленных при морфофункциональном исследовании плаценты, следует отметить плацентарную недостаточность, зарегистрированную в 100,0% случаев в группе недоношенных с ЗВУР и в 84,0% - в группе недоношенных без ЗВУР. Характерными морфологическими признаками плацентарной недостаточности являлись нарушения созревания ворсин хориона и инволютивно-дистрофические изменения. Инфаркты, псевдоинфаркты в ворсинчатом хорионе плаценты, снижение васкуляризации ворсин как проявления инволютивно-дистрофических изменений [119] достоверно чаще выявлялись при ЗВУР.

Комплексная оценка морфологических признаков плацентарной недостаточности с использованием компьютерной программы показала, что степень ее выраженности была выше при ЗВУР. Так, высокая степень плацентарной недостаточности выявлена у 50,0% недоношенных с ЗВУР, тогда как в группе недоношенных без ЗВУР – у 12,0% ( $p < 0,05$ ).

В доступной литературе приводятся клинические данные относительно связи между фетоплацентарной недостаточностью, нарушением маточно-плацентарного кровотока и формированием ЗВУР плода [35, 58, 113, 343]. В меньшей степени это положение аргументировано морфофункциональными исследованиями плаценты, причем главным образом у доношенных новорожденных. Так, в работе А.М. Ожегова с соавт. [58] выявлены морфологические признаки плацентарной недостаточности при ЗВУР у доношенных новорожденных (в 95,6% случаев). В исследованиях Н.Ю. Калининой с соавт. [35] также показана высокая частота изменений, характерных

для плацентарной недостаточности, в плацентах доношенных детей с ЗВУР, что было отмечено в 91,0% наблюдений.

По мнению А.В. Колобова с соавт. [72], патологическая незрелость ворсин хориона, отражающая глубокую степень незрелости и недостаточности плаценты, приводит к преждевременным родам, ЗВУР и мертворождениям.

Плацентарная недостаточность как комплекс неспецифических изменений плаценты, приводящих к нарушению маточно-плацентарного и/или плацентарно-плодного кровообращения, обусловлена, как правило, хронической экстрагенитальной и генитальной патологией матери [12, 60, 109, 156, 248, 298, 304]. В нашем исследовании хронические соматические заболевания выявлены у 57,0% матерей недоношенных с ЗВУР и 46,3% - недоношенных новорожденных без ЗВУР. В структуре преобладали заболевания почек и мочевыводящих путей (27,0% и 21,7% в обследованных группах), сердечно-сосудистой системы (30,0% и 21,7%). Хронические генитальные заболевания отмечены у 29,0% и 40,6% женщин соответственно.

С учетом клинических критериев, фетоплацентарная недостаточность диагностирована достоверно чаще у матерей в группе недоношенных с ЗВУР (48,0%, в группе сравнения - 20,2%,  $p < 0,001$ ). Хронические заболевания женщин в сочетании с нарушениями морфофункционального состояния плаценты обусловили высокий процент осложнений гестационного периода, в числе которых угроза прерывания беременности (48,0% - в группе недоношенных с ЗВУР и 44,9% - в группе недоношенных, соответствующих гестационному возрасту), гестоз (44,0% и 44,9% соответственно), внутриутробная гипоксия плода (27,0% и 7,2%,  $p < 0,05$ ).

Важной особенностью морфофункционального состояния плаценты у недоношенных являются также признаки острой декомпенсации хронической плацентарной недостаточности в виде нарушений кровообращения с парезом сосудов и образованием гематом. При этом по одному из морфологических вариантов гематом получены достоверные различия с высокой частотой при ЗВУР (52,5%,  $p < 0,05$ ). Острая декомпенсация плацентарной недостаточности с

нарастанием внутриутробной гипоксии плода явилась показанием для преждевременного родоразрешения, что отражает высокую частоту оперативных родов: в группе недоношенных с ЗВУР – 72,0%, в группе недоношенных без ЗВУР – 63,8%).

По нашим данным, компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте в обеих группах соответствовали низкой или средней степени выраженности. Это позволяло расценивать плацентарную недостаточность как субкомпенсированную [41]. Однако имелись межгрупповые различия: средняя степень компенсации при ЗВУР регистрировалась достоверно реже (65,0%,  $p < 0,05$ ). По нашему мнению, недостаточность компенсаторно-приспособительных изменений способствовала формированию ЗВУР плода и новорожденного и развитию патологии перинатального периода. Полученные результаты согласуются с данными В.В. Зубкова и соавт. [27], согласно которым плацентарная недостаточность инфекционного генеза отягощает течение периода гестации, оказывает неблагоприятное влияние на внутриутробное развитие плода, показатели перинатальной заболеваемости.

В ходе исследования получены новые данные относительно морфологических характеристик плаценты при различных вариантах ЗВУР у недоношенных. По нашим данным, более выраженные изменения типичны для гипопластического варианта, 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, значительных инволютивно-дистрофических изменений в виде инфарктов (53,3%,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, исследования морфологических характеристик плаценты свидетельствуют о существенной роли плацентарных факторов при ЗВУР и недоношенности. Следует акцентировать внимание, что сочетание ЗВУР и недоношенности ассоциируется с более выраженными признаками плацентарного неблагополучия, особенно при гипопластическом варианте ЗВУР.

Изучение особенностей неонатального периода у недоношенных с ЗВУР имеет несомненную значимость, учитывая антенатальное воздействие комплекса неблагоприятных факторов в сочетании с морфофункциональной незрелостью при рождении. В нашем исследовании это положение аргументируется следующими результатами: хроническая соматическая патология выявлена у 57,0% матерей, хронические генитальные заболевания – у 29,0%, осложнения гестационного периода – у 100,0%, патологические роды – у 81,0%.

Анализируя сведения по обсуждаемому вопросу, представленные в доступной литературе, обращает внимание, что большинство исследований не носит системного и комплексного характера, ограничено изучением какого-либо узкого направления постнатальной адаптации, а полученные результаты неоднозначны [7, 8, 36, 42, 66, 120].

Авторы большинства опубликованных работ придерживаются мнения об определяющем влиянии гестационного возраста на характер постнатальной адаптации у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации [7, 8, 36, 66, 158]. Наиболее тяжелое течение постнатальной адаптации характерно для недоношенных с ЗВУР, рожденных ранее 32 недели гестации, и преимущественно обусловлено тяжелыми неврологическими нарушениями, нестабильностью гемодинамики, гипогликемией, патологией гемостаза, иммунного статуса и длительным метаболическим ацидозом [7, 8, 66]. По нашим данным, нарушения постнатальной адаптации зарегистрированы у всех недоношенных с ЗВУР, рожденных ранее 32 недели. При этом межгрупповые различия с недоношенными без ЗВУР этого же гестационного возраста касались частоты ряда состояний: синдрома острой надпочечниковой недостаточности (44,4%,  $p < 0,05$ ), патологической гипербилирубинемии (38,9%,  $p < 0,05$ ), отека (33,3%,  $p < 0,05$ ). Развитие острой надпочечниковой недостаточности аргументировано не только традиционными клинико-лабораторными данными, но и исследованием уровня кортизола. Полученные данные позволяют рекомендовать оценку кортизолемии в стандарты медицинской помощи недоношенным с ЗВУР.

Практическую значимость представляют полученные нами приоритетные данные о развитии острого повреждения почек у недоношенных с ЗВУР, частота которого в соответствии с диагностическими критериями по классификации KDIGO [69] позволяет отнести его к числу наиболее частых патологических состояний в раннем неонатальном периоде: при сроке гестации менее 32 недель – 61,1%, более 32 недель – 32,9%, причем в последнем случае получены статистически значимые различия с группой сравнения. Учитывая полученные нами данные, становится очевидной необходимость внедрения в клиническую практику современных маркеров (цистатин С, липокалин-2) для объективизации почечного повреждения [69].

Электролитные и метаболические нарушения различного характера в целом типичны для всей когорты недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. Это констатировано во многих исследованиях и обусловлено рядом факторов: дискоординацией и снижением резервных возможностей эндокринных желез, несовершенством почечной регуляции кислотно-основного состояния и электролитного состава крови, гломеруло-канальцевым дисбалансом, незрелостью канальцевого аппарата почек [30, 54, 63, 78, 100, 189]. Подобные изменения весьма разнородны, обычно носят транзиторный характер, однако могут являться и проявлениями патологических состояний с перманентным течением [30, 74, 100, 154, 322]. Наши данные в полной мере согласуются с литературными. В группе недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, электролитные и метаболические нарушения зарегистрированы в 75,0% случаев, а при сроке гестации менее 32 недель – в 100,0%. Спектр этих изменений разнообразен, но с наибольшим постоянством выявляются гипогликемия (45,0%), гипопроотеинемия (38,0%), гипонатриемия (30,0%) и гиперкалиемия (25,0%).

В практической неонатологии гипопластический вариант ЗВУР рассматривается как прогностически менее благоприятный для дальнейшего развития ребенка [195, 238]. Вместе с тем, высказывается точка зрения, что пролонгированное воздействие внутриутробной гипоксии позволяет достичь относительной стабилизации жизненных функций к моменту рождения и в

раннем неонатальном периоде с меньшей частотой синдрома дезадаптации [189]. По нашим данным, существенных различий в характере постнатальной адаптации недоношенных с различными вариантами ЗВУР не получено за исключением синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы и гипопроотеинемии, которые достоверно чаще регистрировались при гипопластическом варианте (76,3% и 100,0%,  $p<0,05$ ; 27,2% и 51,1%,  $p<0,05$  соответственно).

По проблеме интранатальной асфиксии у недоношенных с ЗВУР в доступной литературе имеются немногочисленные публикации. В исследовании M. Bickle Graz et al. [120] приведены данные об отсутствии влияния ЗВУР на частоту оценки по шкале Апгар менее 6 баллов на 5 минуте жизни у недоношенных, рожденных ранее 32 недели гестации. В работе отечественных ученых [66] также не получены достоверные различия оценок по шкале Апгар у глубоконедоношенных с ЗВУР в сравнении с недоношенными с массой, соответствующей сроку гестации. Результаты нашего исследования показали, что у недоношенных с гестационным возрастом менее 32 недель более высокая частота интранатальной асфиксии зарегистрирована при ЗВУР (88,9%,  $p<0,05$ ).

Доминирующая роль гормональных механизмов в ранней неонатальной адаптации новорожденных признается большинством исследователей [100]. Однако лишь небольшое число работ посвящено изучению данного аспекта у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации [42]. Е.А. Кириллова [36] отмечает, что у недоношенных с ЗВУР имеют место единичные клинические случаи гиперинсулинизма, гипотироксинемии, гипокортицизма. В нашей работе показано, что ЗВУР у недоношенных сопряжена с развитием гипокортизолемии в адаптационном периоде: медиана уровня кортизола на 5-7 сутки составила 124,0 [62,9; 152,0] нмоль/л ( $p<0,05$ ).

В литературе последних лет приводятся данные о неблагоприятном глюкозо-инсулиновом профиле у новорожденных с ЗВУР и обсуждается концепция развития инсулинорезистентности как основы формирования метаболического синдрома [51, 59, 239, 289, 336]. Ключевыми факторами, приводящими к изменению продукции и действия инсулина, являются

нутритивный и энергетический дефицит в период внутриутробного развития – с одной стороны, и ускоренный прирост массы тела с непропорциональным повышением удельного веса жировой ткани в постнатальный период – с другой стороны [21, 307, 329]. Низкий вес при рождении и последующий догоняющий рост на фоне высококалорийного питания сопряжены с гормональными сдвигами, ответственными за метаболические расстройства [31, 32, 68].

Вместе с тем, необходимо отметить противоречивость сведений об инсулиновом профиле у новорожденных с ЗВУР, особенно рожденных преждевременно [160, 217, 247]. Так, остается дискуссионным уровень инсулина у детей с ЗВУР при рождении. Негативное воздействие дефицита нутриентов в период внутриутробного развития связывают как со снижением, так, и напротив, со стимуляцией продукции инсулина [34, 160]. Авторы исследования, проведенного в США [123], констатировали отсутствие значимых отклонений в концентрации инсулина и индекса инсулинорезистентности на 1 сутки и 2 неделе жизни у «поздних» недоношенных с ЗВУР. До настоящего времени нет четких критериев оценки уровня инсулина и индекса инсулинорезистентности в неонатальном периоде у детей разного гестационного возраста, что еще более осложняет ситуацию. В период постнатального развития уровень инсулина при ЗВУР повышается [307, 329]. Инсулинорезистентность у детей, рожденных малыми к сроку гестации, может определяться уже с первого года жизни [34]. По нашим данным, у недоношенных с ЗВУР в раннем неонатальном периоде отмечается достоверно более высокий уровень инсулина (4,4 мкМЕ/мл;  $p < 0,05$ ) и индекса НОМА-IR (0,76;  $p < 0,05$ ) в сравнении с недоношенными без ЗВУР. Доказана взаимосвязь индекса массы тела 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.

В ходе исследования констатировано, что наиболее высокие значения инсулина в крови (5,6 [4,1; 9,1] мкМЕ/мл,  $p < 0,05$ ) и индекса инсулинорезистентности (1,32,  $p < 0,05$ ) характерны для недоношенных с гипотрофическим вариантом ЗВУР. В контексте теории «метаболического

программирования» полученные нами результаты позволяют отнести недоношенных с ЗВУР к группе риска долгосрочных метаболических нарушений. Среди факторов, определяющих риск метаболических сдвигов, следует учитывать степень и вариант ЗВУР.

Комплекс неблагоприятных перинатальных факторов и нарушений постнатальной адаптации определяет высокую вероятность патологических состояний у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации.

По результатам большинства исследований, наиболее значимой проблемой у недоношенных с ЗВУР являются неврологические нарушения, характер и частота которых определяются гестационным возрастом [124, 133, 253, 359, 361]. Это положение подтверждается и результатами нашего исследования: перинатальное поражение ЦНС является наиболее частой нозологией, диагностируемой у недоношенных с ЗВУР (71,0%). В нашей работе выявлена достоверно более высокая частота тяжелых ишемических поражений ЦНС (38,9%,  $p < 0,05$ ) и внутрижелудочковых кровоизлияний (33,3%,  $p < 0,05$ ) у недоношенных, рожденных ранее 32 недели гестации.

В настоящее время особенности респираторной патологии у недоношенных с ЗВУР изучены недостаточно, а ряд вопросов является предметом дискуссии. В структуре дыхательных нарушений у недоношенных с ЗВУР ведущее место отводится респираторному дистресс-синдрому, который также рассматривается как фактор риска ранней неонатальной смертности [273, 293, 361]. Вместе с тем, результаты проведенных в последние годы многоцентровых исследований и работ на большом числе наблюдений показали, что ЗВУР у недоношенных не оказывает влияния на риск развития РДС [349], однако причины этого до сих пор не ясны. В результате нашего исследования можно также резюмировать, что ЗВУР не оказывает непосредственного влияния на частоту РДС у недоношенных. Новыми являются данные о существенно более высокой частоте респираторных расстройств (73,3%,  $p < 0,01$ ), в том числе РДС, при гипопластическом варианте.

Негативное влияние ЗВУР на заболеваемость недоношенных, по нашим данным, становится очевидным при сроке гестации менее 32 недель. Помимо

тяжелого перинатального поражения ЦНС, респираторного дистресс-синдрома, отмечается более высокая частота перинатальных инфекций (77,8%,  $p<0,01$ ), в том числе с генерализованным поражением, некротического энтероколита (22,2%,  $p<0,05$ ), врожденной пневмонии (72,2%,  $p<0,05$ ), бронхолегочной дисплазии (50,0%,  $p<0,05$ ).

В контексте высокой частоты и тяжести патологии дыхательной системы при ЗВУР у недоношенных с гестационным возрастом менее 32 недель необходимо акцентировать внимание на методах и характере респираторной поддержки. Авторы большинства опубликованных по данной проблеме работ обращают внимание на бóльшую частоту и длительность ИВЛ у недоношенных с ЗВУР [8, 36, 330]. По нашим данным, хотя общая частота применения вентиляционной поддержки достоверно не отличалась, у недоношенных детей группы наблюдения имела место более пролонгированная аппаратная вентиляция (11,0 [9,0; 29,0] суток,  $p<0,01$ ). Достоверные различия в частоте проведения высокочастотной осцилляторной вентиляции легких (27,8%,  $p<0,01$ ) и традиционной ИВЛ (44,4%,  $p<0,01$ ), которые по мнению некоторых авторов трактуются как показатели тяжести врожденной пневмонии [36], зарегистрированы у недоношенных с ЗВУР, рожденных ранее 32 недели гестации.

Результаты исследований последних лет позволяют утверждать, что в первые недели жизни ЗВУР оказывает неблагоприятное влияние на физическое развитие недоношенных детей, что приводит к высокой частоте постнатальной гипотрофии [7, 8, 36, 56]. Частота постнатальной гипотрофии среди недоношенных с ЗВУР при достижении постконцептуального возраста 38-42 недели колеблется в широких пределах и составляет от 68,6 до 100%. Наиболее неблагоприятные тенденции наблюдаются у недоношенных с ЗВУР, рожденных ранее 32 недели гестации, среди которых частота постнатальной гипотрофии достигает 100% [7, 8, 36]. По нашим данным, к скорректированному возрасту 1 месяц дефицит массы у недоношенных с ЗВУР диагностирован у 31,0%, что превышало значения в группе сравнения (4,3%,  $p<0,05$ ). Частота дефицита массы

определялась гестационным возрастом, достигая 83,3% у недоношенных, рожденных ранее 32 недели.

Необходимо отметить, что в доступной литературе мы не встретили работ, посвященных анализу влияния перинатальных факторов на показатели физического развития недоношенных с ЗВУР в первые месяцы жизни. В работе И.А. Беляевой с соавт. [56] показано, что постнатальная гипотрофия у недоношенных с ЗВУР ассоциирована с более высокими показателями инсулина, С-пептида, кортизола, ИФР-1 и снижением концентрации соматотропного гормона по сравнению с контрольной группой.

Результаты корреляционного анализа показали, что физическое развитие недоношенных с ЗВУР в скорректированном возрасте 1 месяц определяется гестационным возрастом, антропометрическими показателями при рождении, а также рядом параметров, отражающих тяжесть патологических состояний неонатального периода: оценкой по шкале Апгар, продолжительностью проведения ИВЛ, парентерального питания и зондового кормления, длительностью лечения в реанимационном отделении.

Недоношенные дети представляют особую категорию новорожденных, имеющих целый ряд специфических проблем, связанных с морфофункциональной незрелостью, высокой частотой соматической и неврологической патологии, последствиями проводимой интенсивной терапии [52, 53, 85, 103]. Благодаря совершенствованию современных перинатальных технологий и улучшению показателей выживаемости недоношенных, актуализирована задача по изучению особенностей их развития, состояния здоровья, качества жизни в последующие возрастные периоды [13, 45, 52, 65, 78, 86]. Однако на сегодня в этом разделе педиатрии остается много нерешенных вопросов. Это в полной мере касается физического развития как важного интегративного показателя здоровья детей. Резюмируя достаточно противоречивые литературные данные, можно, тем не менее, констатировать, что определяющими факторами последующего физического развития недоношенных являются масса тела при рождении, гестационный возраст, сопутствующая

патология, рост матери [2, 52, 65, 259]. Доказано, что превалирующая роль в формировании антропометрического профиля у недоношенных отводится гестационному возрасту [65, 86, 103]. По мнению ряда исследователей, в первые два года жизни для недоношенных характерна задержка развития, затем к трем годам отмечается «скачок роста» [52, 65, 103]. Приводятся сведения о том, что недоношенные с массой тела при рождении менее 1000 г. догоняют своих доношенных сверстников по массо-ростовым показателям только к 6-7 годам [32]. Вместе с тем, показано, что рост недоношенных, относящихся к так называемой категории «средних», также не является оптимальным: в течение первых четырех лет жизни у 5,6% мальчиков и 3,8% девочек регистрировалась задержка роста [196]. В качестве близких к теме диссертации публикаций следует указать данные И.Е. Ивановой с соавт.: дети с ЭНМТ, родившиеся до 30-й недели гестации в 50% случаев имеют дефицит роста к 5 годам [32].

В современной литературе накапливаются данные относительно неблагоприятных краткосрочных и долгосрочных исходов ЗВУР, касающихся различных аспектов здоровья детей, с акцентом на задержку роста, нарушения со стороны нервной системы, метаболическую дисрегуляцию [4, 34, 37, 70, 136, 194, 225, 310]. В ряде исследований ЗВУР указывается как предиктор неблагоприятного ростового профиля у недоношенных детей в первые годы жизни [196, 209].

С учетом имеющихся литературных данных основной рабочей гипотезой настоящего исследования явилось предположение о неблагоприятном потенцирующем влиянии задержки внутриутробного развития 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 [162, 203, 250], а нередко и гестационный возраст [204].

В соответствии с поставленной целью в настоящем исследовании особое внимание уделялось динамике физического развития обследованных, включая первый год жизни, ранний и дошкольный возраст, и определяющим его факторам.

При сравнении антропометрических показателей с популяционными нормативами, рекомендованными ВОЗ, определялась частота клинически значимой задержки роста ( $-2,0$  SD).

По нашим данным, в группе недоношенных, рожденных соответствующими гестационному возрасту по массо-ростовым показателям, выраженный дефицит длины тела зарегистрирован лишь в корригированном возрасте 6 месяцев у глубоконедоношенных детей.

Динамика роста у недоношенных, рожденных с ЗВУР, существенно отличалась. Так, при гестационном возрасте 32-36 недель, обследованные обсуждаемой группы достигли средних показателей группы сравнения к 4 годам, однако при этом 24,2% из них имели выраженную задержку роста ( $\leq -2,0$  SD при сравнении с популяционными нормативами). Еще более отчетливые неблагоприятные тенденции отмечены в случае рождения ранее 32 недели гестации: межгрупповые различия сохранялись в течение всего периода наблюдения, причем более половины обследованных (53,3%) к 4 годам и 33,3% к 5 годам имели значительный дефицит роста. Таким образом, ЗВУР оказывает неблагоприятное влияние на темпы роста недоношенных детей и существенно пролонгирует период «догоняющего роста».

В доступной литературе данные относительно динамики роста недоношенных детей с ЗВУР в раннем детстве дискуссионны и ограничены. Наряду с данными о высокой частоте задержки роста среди недоношенных с ЗВУР - до 30-39% к 4 годам [204], имеются сообщения об отсутствии различий в динамике их роста и веса к 36 месяцам корригированного возраста в сравнении с недоношенными, рожденными соответствующими гестационному возрасту [332]. По мнению M.J. Finken et al. [162], профиль роста недоношенных с ЗВУР идентичен профилю недоношенных, рожденных без ЗВУР, но имеющих задержку роста в первые месяцы постнатальной жизни. I.M. Jordan et al. [203] показали, что в первые 3 года жизни темпы роста недоношенных с ЗВУР были более оптимальными, чем недоношенных без ЗВУР.

Результаты многоцентрового исследования, выполненного в Японии, основаны на обследовании наиболее значительного числа недоношенных с ЗВУР ( $n=235$ ) разного гестационного возраста и свидетельствуют о неблагоприятных тенденциях в их росте в возрасте 1, 3 и 5 лет, особенно у глубоконедоношенных детей [250]. Однако и в этом исследовании не отражена ежегодная динамика роста с регистрацией частоты клинически значимого его дефицита, зависимость от вариантов ЗВУР.

По нашим данным, среди факторов, определяющих динамику и формирование дефицита роста у недоношенных с ЗВУР, следует выделить:

- гестационный возраст;
- антропометрические показатели при рождении;
- наличие фетоплацентарной недостаточности;
- вариант задержки внутриутробного развития;
- перинатальную патологию ЦНС тяжелой степени (церебральная ишемия 3 степени, внутрижелудочковые кровоизлияния 3 степени);
- бронхолегочную дисплазию;
- низкий уровень ИФР-1 в 1 и 5 лет.

По мнению большинства исследователей, гестационный возраст считается определяющим фактором в последующем физическом развитии как недоношенных [2, 32, 65, 73, 86, 103], так и новорожденных с ЗВУР [70]. В этом контексте полученные нами данные являются вполне прогнозируемыми и ожидаемыми.

Результаты проведенного исследования показали, что дальнейшая динамика роста недоношенных с ЗВУР зависит от антропометрических показателей при рождении ( $r=0,35-0,40$ ;  $p<0,05$ ), сопряженных не только с гестационным возрастом, но и со степенью ЗВУР. В литературе обсуждается вопрос, что в большей степени определяет неудовлетворительный последующий рост новорожденных с ЗВУР – низкая масса или низкая длина тела при рождении. Результаты исследования J. Karlberg et al. [341] свидетельствуют, что чем больше

длина тела при рождении, тем ниже риск последующей задержки роста. В качестве возможных предикторов указывается также выраженность пренатальной задержки роста [Luo Z.C., 1998]. Эти литературные данные согласуются с полученными нами результатами. Что касается непосредственно недоношенных с ЗВУР, то в ряде исследований антропометрические показатели при рождении рассматриваются как предикторы неблагоприятного последующего роста детей [203, 223]. Вместе с тем, K. Itabashi et al. [250] доказали определяющую роль длины тела при рождении в качестве предиктора последующего роста недоношенных с ЗВУР лишь при гестационном возрасте менее 32 недель, а в исследовании I. Brandt et al. [132] вообще не выявлено предикторов из числа антропометрических показателей при рождении.

Еще одним новым аспектом проведенного исследования является установление факта наиболее неблагоприятного ростового прогноза при гипопластическом варианте ЗВУР ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ).

В настоящий момент причины, по которым недоношенные имеют разные темпы физического развития окончательно не ясны и дискутируются. Помимо тяжести состояния при рождении, проблем в организации вскармливания, рассматриваются эндокринные и наследственные факторы [52, 62, 64, 159, 162]. Риск отставания в физическом развитии значительно увеличивается при наличии у недоношенного некротизирующего энтероколита, мальабсорбции и бронхолегочной дисплазии [52]. Как показали наши исследования, у недоношенных с ЗВУР динамика последующего роста также определяется сопутствующей патологией – перинатальным поражением ЦНС тяжелой степени ( $r=0,35$ ;  $p<0,05$ ) и бронхолегочной дисплазией ( $r=0,36$ ;  $p<0,05$ ).

Признавая ведущую роль гормональных факторов в процессах роста, следует констатировать весьма неоднозначные мнения по этому вопросу у детей с ЗВУР. Указывается, что уровни гормона роста, ИФР-1, ИФР-связывающего белка-3 в циркулирующей крови не являются предикторами последующего роста детей, рожденных малыми к сроку гестации [199]. Одновременно приводятся данные о том, что уровни указанных гормонов у детей с ЗВУР существенно отличаются от

показателей у детей с массой и длиной тела, соответствующих сроку гестации [140, 235]. Установлено, что при задержке роста у детей, рожденных с низким ростом к сроку гестации, у 50-60% из них отмечается патологическая секреция гормона роста (пики низкой амплитуды в суточном профиле, субнормальный ответ при проведении стимуляционных тестов) и низкие уровни ростовых факторов (ИФР-1 и ИФР-2) [202, 279]. Подчеркивается возможная гетерогенность механизмов нарушения роста при ЗВУР – от недостаточного образования ИФР-1 до резистентности к ИФР-1 [125, 323]. Концептуальной является возможность генных аномалий при задержке роста у детей, рожденных малыми к сроку гестации, включая гены инсулина, рецептора ИФР-1 [111, 235]. В отечественной литературе имеются лишь единичные указания на особенности уровня ИФР-1 у доношенных детей с ЗВУР. По данным А.И. Игнаткевич и соавт. [64] уровень ИФР-1 в пуповинной крови у них достоверно ниже, в сравнении с здоровыми доношенными детьми, нарастая к возрасту 3 месяцев у детей с «ростовым скачком» по массе, в то время как у детей «без ростового скачка» снижается.

В доступной литературе представлено единственное наблюдение N. Ohkawa et al. [312], касающееся взаимоотношений между уровнем ИФР-1 и постнатальным ростом у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации. Выделена группа обследованных с постнатальной задержкой роста к возрасту 4 и 8 недель. В этом случае уровень ИФР-1 в плазме был ниже в сравнении с недоношенными, рожденными малыми к сроку гестации, но не имеющими постнатальной задержки роста. При этом никакого прогностического значения уровня ИФР-1 в пуповинной крови не отмечено.

По нашим данным, уровень ИФР-1 имеет несомненное значение, наряду с другими факторами, которые обсуждались выше, в профиле роста и формировании задержки роста у недоношенных с ЗВУР. Это аргументируется несколькими фактами:

- уровень ИФР-1 в возрасте 1 и 5 лет достоверно ниже у детей группы наблюдения;

- отмечена корреляция уровня ИФР-1 с показателями роста детей, рожденных недоношенными и малыми к сроку гестации, 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) отмечены у детей группы наблюдения с выраженной задержкой роста в возрасте 5 лет.

Полученные новые данные имеют существенную практическую значимость, аргументируя целесообразность мониторинга уровня ИФР-1 для формирования целевой группы детей, рожденных недоношенными с ЗВУР, нуждающихся в терапии препаратами гормона роста.

В соответствии с имеющимися рекомендациями, терапия гормоном роста при нанизме, обусловленном внутриутробной задержкой роста, должна назначаться в возрасте 2-4 лет при росте ниже  $-2,0$ - $2,5$  SD [49, 70, 130]. По нашим данным, в терапии гормоном роста к возрасту 5 лет могут нуждаться до 27,1% детей, рожденных недоношенными с ЗВУР. Первые публикации, представленные в литературе, показали сопоставимую эффективность терапии гормоном роста недоношенных и доношенных детей с ЗВУР [157, 182].

Прогнозирование неудовлетворительного роста недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации, рассматривалось в ходе исследования как практически значимое направление. Прогноз формирования задержки роста рассчитан методом бинарной логистической регрессии. 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 (Se) и специфичности (Sp), которые составили 80,0% и 85,7% соответственно. Для проверки качества разработанной модели использован метод ROC-анализа.

Касаясь вопроса динамики массы тела как у недоношенных, так и у детей с ЗВУР, можно выделить несколько наиболее актуальных направлений исследований: формирование постнатального дефицита или избытка массы тела с поиском предикторов и реализующих факторов; темпы и длительность, так

называемого «догоняющего роста»; концепция «метаболического программирования». К настоящему времени ни по одному направлению не достигнуто единой точки зрения [22, 62, 173, 17]. Наименее изученным этот вопрос остается у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации.

По данным А.В. Дегтяревой и соавт. [22] до 50% глубоконедоношенных с ЗВУР имеют дефицит массы тела к 3 годам, а темпы прибавки массы существенно замедленны. R.S. Strauss et al. приводят сведения данные о низких темпах прибавки массы тела у недоношенных с ЗВУР лишь до 40 недель скорректированного возраста, а к достижению возраста 3 лет достоверных различий в сравнении с недоношенными, соответствующими гестационному возрасту не отмечено [332].

Не достигнуто однозначного понимания оптимальной длительности и прогностической значимости «догоняющего роста» у недоношенных с ЗВУР [22]. С клинической точки зрения определение оптимальной прибавки массы тела у недоношенных с ЗВУР является сложной задачей, а тактика вскармливания остается предметом дискуссий [17, 33, 74, 170]. Усиленное обогащенное белком питание на первом году жизни с одной стороны позволяет снизить частоту постнатальной гипотрофии и улучшить прогноз со стороны нервно-психического развития, с другой – повышает вероятность развития метаболических нарушений в отдаленной перспективе, что может быть связано с особенностями эндокринного статуса и «метаболическим программированием» [17, 173]. С этих позиций дискутируются взаимоотношения между интенсивностью «догоняющего роста» на первом году жизни и формированием неблагоприятной направленности метаболического статуса [62, 80].

До настоящего времени частота постнатальной гипотрофии, как и избыточной массы тела у недоношенных 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%. Наибольший интерес представляют сведения о встречаемости этих состояний в зависимости от гестационного возраста: гипотрофия регистрировалась лишь при сроке гестации

менее 32 недель, тогда как избыточная масса тела – лишь при сроке гестации более 32 недель. Полученные нами данные являются приоритетными.

В доступной литературе мы не встретили работ, посвященных распространенности ожирения в последующие годы наблюдения у недоношенных, рожденных малыми к сроку гестации. По нашим данным, в течение 5 лет наблюдения у обследованных недоношенных ожирение зарегистрировано не было.

Проблема избыточной массы тела у детей с ЗВУР (как доношенных, так и недоношенных) привлекает внимание исследователей с позиции отдаленных метаболических нарушений [256, 336]. Согласно одной из гипотез, дефицит нутриентов у плода (прежде всего белка) в антенатальном периоде ведет к снижению количества и повреждению  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что в последующем нарушает их способность к адекватной продукции инсулина [51, 239, 309]. Согласно концепции «фетального программирования» D. Barker у маловесных детей развивается компенсаторная защитная инсулинорезистентность, которая позволяет экономнее использовать субстрат энергии – глюкозу – при ее недостаточном поступлении в организм [350]. В дальнейшем после рождения неполноценные  $\beta$ -клетки испытывают функциональное «перенапряжение», особенно в условиях «догоняющего роста» и прибавки массы тела и быстро истощаются. В конечном итоге это приводит к дефициту инсулина и высокому риску развития в более старшем возрасте гипергликемии и сахарного диабета 2 типа [219]. Еще одна гипотеза основана на взаимосвязи избыточного потребления белка новорожденными и в раннем постнатальном периоде (что в клинической практике очень характерно для недоношенных и детей с ЗВУР) и развитием у них в дальнейшем ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [289].

Большинство исследований относительно связи низкого веса при рождении с метаболическими заболеваниями в долгосрочной перспективе проведены у доношенных детей с ЗВУР [136, 213, 222, 265, 325]. Требуются дополнительные доказательства значения ЗВУР в развитии неблагоприятных метаболических

исходов у недоношенных [212]. Инсулинорезистентность как основной патогенетический механизм программирования метаболических нарушений у детей, рожденных недоношенными с ЗВУР, не является неопровержимой находкой в разных исследованиях. Приводятся аргументы как «за» [34, 152, 172, 299], так и «против» [223]. Кроме того, анализ литературных данных весьма затруднен, учитывая отсутствие четких критериев инсулинорезистентности по индексу HOMA-IR у детей в разные возрастные периоды. Нередко авторы обозначают понятием «инсулинорезистентность» лишь статистические различия в индексе HOMA-IR в сравниваемых группах.

Результаты собственного исследования показывают, что дети, рожденные недоношенными с ЗВУР, в возрасте 5 лет имеют достоверно более высокие показатели уровня инсулина и индекса HOMA-IR, чем дети группы сравнения. При этом отмечены значимые корреляции между этими показателями и индексом массы тела (коэффициенты корреляции от 0,67 до 0,76,  $p < 0,05$ ), что подчеркивает важность дальнейшего мониторинга метаболических показателей у этой категории детей, особенно при формировании избыточной массы тела. Тренд в сторону инсулинорезистентности более характерен для гипотрофического варианта ЗВУР.

Обсуждая показатели здоровья обследованных недоношенных детей в последующие годы жизни, использован комплексный подход с определением не только структуры патологии, но и группы здоровья в динамике. Опубликованные работы, посвященные анализу отдаленных исходов у недоношенных с ЗВУР, касаются частных вопросов определенных нозологий и не позволяют в полной мере дать комплексную характеристику состоянию здоровья данной категории детей [143, 186, 276, 305].

Известно, что в структуре заболеваний у детей, рожденных недоношенными, лидирующее место занимают последствия патологии центральной нервной системы перинатального генеза (внутрижелудочковые кровоизлияния, окклюзионная гидроцефалия, перивентрикулярная лейкомаляция), основными отдаленными исходами которых являются эпилепсия,

задержка интеллектуального развития и речи, нарушения зрения и слуха, детский церебральный паралич [83, 106, 161, 183, 292]. Другой значимой проблемой большинством авторов признается бронхолегочная дисплазия с развитием хронического облитерирующего бронхиолита [11, 57, 128, 149].

По нашим данным, последствия перинатального поражения центральной нервной системы выявлены у всех детей, рожденных недоношенными с ЗВУР, на первом году жизни, сохраняя в последующие возрастные периоды доминирующие позиции у обследованных с гестационным возрастом менее 32 недель и существенно превышая показатели у недоношенных без ЗВУР. С точки зрения синдромальной характеристики поражения ЦНС выявлены особенности у глубоконедоношенных детей: сочетание ЗВУР и недоношенности чаще сопровождалось формированием гипертензионно-гидроцефального синдрома и тенденцией к более высокой частоте эпилептического синдрома. Имеются сведения о большей частоте формирования двигательных нарушений в возрасте 3 лет у недоношенных с ЗВУР [175, 285], но публикаций по данной тематике в доступной литературе крайне мало.

Бронхолегочная дисплазия являлась второй по значимости нозологией у обследованных недоношенных детей. По нашим данным, данная патология была ассоциирована с гестационным возрастом менее 32 недель, что касалось как недоношенных с ЗВУР, так и соответствующих гестационному возрасту. Тем не менее, частота БЛД в раннем возрасте была выше у детей группы наблюдения. Публикации по данной проблеме преимущественно ограничиваются первым годом жизни ребенка и в большей степени отражают роль БЛД у недоношенных с ЗВУР как фактора риска младенческой смертности [110, 145, 181, 220, 330].

Итогом, характеризующим клинический статус пациентов, является определение группы здоровья. Во все периоды наблюдения более половины детей, рожденных недоношенными и малыми к сроку гестации, имели III-V группы здоровья. В возрасте 4-5 лет это реализовалось в статистически значимые различия в сравнении с недоношенными без ЗВУР, главным образом за счет детей с гестационным возрастом менее 32 недель. Тяжелая инвалидизирующая

патология, выявленная в возрасте 5 лет у 20,0% детей, рожденных глубоконедоношенными с ЗВУР, преимущественно представлена заболеваниями центральной нервной системы (75,0%), 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 задержки внутриутробного развития у недоношенных детей.

## 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, гипопроteinемия, гипокортизолеия (124,0 нмоль/л,  $p < 0,05$ ), а также повышение уровня инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-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 проводить 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.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВУИ – внутриутробная инфекция

ВЧОИВЛ – высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция легких

ГВ – гестационный возраст

ДЦП – детский церебральный паралич

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

ИФР-2 – инсулиноподобный фактор роста-2

МКБ – Международная классификация болезней

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

РДС – респираторный дистресс-синдром

СТ<sub>4</sub> – свободный Т<sub>4</sub>

ТТГ – тиреотропный гормон

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

CPAP – Constant Positive Airway Pressure

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: учебник / Г.М. Савельева [и др.]. – М.: ГЭОТАР, 2011. – 656 с.
2. Анализ физического развития детей, родившихся недоношенными, на первом году жизни / Е.Г. Новопольцева [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12, № 6. – С. 35-40.
3. Баев, О.Р. Особенности состояния венозной гемодинамики плода при нарушениях артериального кровотока в фетоплацентарной системе / О.Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 30-36.
4. Белоусова, Т.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. возможности нутритивной коррекции / Т.В. Белоусова, И.В. Андрюшина // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 23-30.
5. Белоусова, Т.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей [Электронный ресурс] / Т.В. Белоусова, И.В. Андрюшина // Лечащий врач. – 2018. – № 9. – С. 50. Доступно по: <https://www.lvrach.ru/2018/09/15437081>
6. Беляева, И.А. Физическое развитие и состав тела недоношенных младенцев на первом году жизни: связь потенциалов внутриутробного и постнатального роста / И.А. Беляева, М.В. Окунева, Е.П. Бомбардирова // Российский педиатрический журнал. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 132-138.
7. Блинецова, Е.А. Особенности неонатальной адаптации и показатели физического развития недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития / Е.А. Блинецова, Л.К. Антонова // Врач-аспирант. – 2018. – Т. 87, № 2. – С. 49-56.
8. Блинецова, Е.А. Особенности течения неонатального периода у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / Е.А. Блинецова,

Л.К. Антонова, Н.И. Кулакова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 83-88.

9. Блинецова, Е.А. Современные представления о задержке внутриутробного развития у недоношенных детей (обзор литературы) / Е.А. Блинецова, Л.К. Антонова, Н.И. Кулакова // Верхневолжский медицинский журнал. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 13-18.

10. Борисова, Л.Г. Синдром задержки внутриутробного роста плода как фактор риска формирования кардиоваскулярной патологии у детей (обзор литературы) / Л.Г. Борисова, С.Ю. Захарова // Уральский медицинский журнал. – 2012. – Т. 11, № 103, С. 21.

11. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией / А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 319–333.

12. Виноградова, И.В. Терапия нарушений сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела / И.В. Виноградова // Медицинский альманах. – 2011. – № 6. – С. 160-164.

13. Виноградова, И.В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни / И.В. Виноградова, М.В. Краснов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 20-25.

14. Влияние инсулиноподобного фактора роста-1 на внутриутробный и постнатальный рост у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития / К.Ф. Исламова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 6. – С. 36-39.

15. Внутриутробная задержка развития плода. Ведение беременности и родов / Г.М. Савельева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 3. – С. 10-15.

16. Володин, Н.Н. Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных гипоксически ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей и оптимизация их лечения / Н.Н. Володин, М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 2. – С.101-106.

17. Вскармливание и постнатальный рост недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / И.И. Рюмина [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1. – С. 98-107.
18. Гараева, С.З. Заболеваемость детей с задержкой внутриутробного развития на первом году жизни / С.З. Гараева // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 6. – С. 12-14.
19. Гольденберг, О.П. Особенности состояния здоровья детей с задержкой внутриутробного развития на первом году жизни : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Гольденберг О.П. – Астрахань, 2001. – 21 с.
20. Григорьев, С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 36-46.
21. Грошева, Е.В. Выбор энтерального продукта для вскармливания недоношенных детей / Е.В. Грошева, И.И. Рюмина, М.В. Нароган // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 2. – С. 49-52.
22. Дегтярева, А.В. Основные закономерности роста и принципы вскармливания глубоконедоношенных детей после выписки из стационара / А.В. Дегтярева, А.А. Пучкова, И.И. Рюмина // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 2. – С. 42-50.
23. Дементьева, Г.М. Клинико-патогенетическая характеристика и критерии диагностики задержки роста и развития новорожденных детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Дементьева Галина Михайловна. – М., 1984. – 41 с.
24. Деникина, О.А. Антропометрические особенности недоношенных новорожденных со сроком гестации до 32 недель / О.А. Деникина, А.И. Блохина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 718.
25. Детские болезни. Неонатология: учебник / под ред. Н. Н. Володина, Ю. Г. Мухиной. – М. : Династия, 2011. – 512 с.
26. Думова, С.В. Коррекция внутриклеточного энергообмена у недоношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития / С.В. Думова, О.Л. Чугунова [и др.] // Педиатрия. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 17-22.

27. Зубков, В.В. Особенности раннего неонатального периода и первого года жизни детей, родившихся у матерей с плацентарной недостаточностью инфекционного генеза / В.В. Зубков, О.И. Михайлова, В.Л. Тютюнник // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 13-17.

28. Иванов, Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных детей / Д.О. Иванов. – СПб. : Н-Л, 2011. – 99 с.

29. Иванов, Д.О. Нервно-психическое развитие у детей, имевших внутриутробную задержку роста, в первом полугодии жизни / Д.О. Иванов, Л.В. Козлова, В.В. Деревцов // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 1. – С. 40-49.

30. Иванов, Д.О. Практические аспекты водно-электролитных и эндокринных нарушений у детей раннего возраста: монография / Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, Т.К. Мавропуло. – СПб. : Информ-Навигатор, 2014. – 368 с.

31. Иванов, Д.О. Физическое развитие младенцев, имевших внутриутробную задержку роста / Д.О. Иванов, Л.В. Козлова, В.В. Деревцов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 44-49.

32. Иванова, И.Е. Физическое развитие недоношенных детей (лекция) / И.Е. Иванова // Здоровоохранение Чувашии. – 2014. – № 1. – С. 52-60.

33. Избранные клинические рекомендации по неонатологии / под ред. Н.Е. Байбариной, Д.Н. Дегтярева. – М. : ГЭОТАР, 2016. – 240 с.

34. Изменения в оси "Инсулиноподобный фактор роста-1-соматотропный гормон" и инсулиновой чувствительности тканей у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития / К.Ф. Исламова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 6. – С. 32-38.

35. Калинина, Н.Ю. Влияние гипоксии на сердечно-сосудистую систему у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Калинина Наталья Юрьевна. – Пермь, 2010. – 24 с.

36. Кириллова, Е.А. Особенности раннего физического и статомоторного развития недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития :

автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Кириллова Евгения Александровна. – М., 2017. – 30 с.

37. Кириллова, Е.А. Физическое и психомоторное развитие детей с задержкой внутриутробного роста / Е.А. Кириллова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. – С. 23-27.

38. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии: монография / Р.А. Жетишев [и др.]; под ред. Д.О. Иванова; М-во здравоохранения Российской Федерации. – СПб. : Информ-Навигатор, 2016. – 463 с.

39. Колобов, А.В. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности / А.В. Колобов, А.И. Меркулова, В.А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 47-52.

40. Колобов, А.В. Морфогенез плаценты человека и ее морфофункциональное состояние при патологии беременности / А.В. Колобов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2015. – № 2. – С. 5-18.

41. Концепция плацентарной недостаточности / В.Ф. Мельникова [и др.] // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 4. – С. 28-32.

42. Копцева, А.В. Клинико-функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 / Копцева Анна Валерьевна. – Тверь, 2007. – 18 с.

43. Кочерова, В.В. Соматотропный гормон и инсулиноподобные факторы роста в патогенезе задержки роста плода / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 5-8.

44. Кочерова, В.В. Соматотропный гормон и инсулиноподобный фактор роста-II у новорожденных с задержкой внутриутробного роста и их матерей / В.В. Кочерова, В.А. Щербак, П.П. Терешков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 7. – С. 422-425.

45. Краснов, М.В. Недоношенные дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. современные принципы интенсивной терапии

и выхаживания : монография / М.В. Краснов, И.В. Виноградова, В.М. Краснов. – Чебоксары: Изд-во Чувашского государственного университета, 2016. – 294 с.

46. Кулакова, Н.И. Особенности общей адаптации и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей различного гестационного возраста с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 20 с.

47. Милованов, А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей / А.П. Милованов. – М. : Медицина, 1999. – 446 с.

48. Нагаева, Е.В. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития / Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 6. – С. 32-40.

49. Нагаева, Е.В. Внутриутробная задержка роста / Е.В. Нагаева // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 140-146.

50. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие для вузов / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. - 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 214 с.

51. Недоношенность и ее отдаленные метаболические последствия у детей и подростков / Ю.С. Рафикова [и др.] // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 132-142.

52. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 2 / Е.С. Сахарова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 37-43.

53. Недоношенные дети: причины, последствия, прогноз: монография / Е.В. Михалев [и др.]. – Красноярск : Город, 2016. – 124 с.

54. Неонатология: нац. рук. / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 848 с. – (Национальные руководства).

55. Нетребенко, О.К. Программирование питанием (метаболическое программирование) на ранних этапах развития / О.К. Нетребенко // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 1. – С. 84-93.

56. Нутритивный и гормональный статус недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, при достижении ими постконцептуального возраста 38-42 недели / И.А. Беляева [и др.] // Вестник РАМН. – 2016. – Т. 71, № 6. – С. 436-445.

57. Овсянников, Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: рук. для практикующих врачей / Д.Ю. Овсянников. – М. : МДВ, 2010. – 156 с.

58. Ожегов, А.М. Состояние здоровья детей с врожденной инфекцией и задержкой развития / А.М. Ожегов, И.Н. Петрова, Т.Ю. Тарасова // Лечение и профилактика. – 2012. – Т. 3, № 4. – С. 6-13.

59. Окунева, М.В. Нутритивный статус и гормональная регуляция роста на первом году жизни у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Окунева Маргарита Валерьевна. – М., 2018. – 24 с.

60. Ордиянц, И.М. Морфофункциональные особенности фетоплацентарной системы при ЗРП и недонашивании беременности / И.М. Ордиянц, Ф.М. Курбанова // Вестник РУДН. – 2003. – № 1. – С. 86-95.

61. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у детей с задержкой внутриутробного развития / И.Н. Петрова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 40-45.

62. Особенности гормональной регуляции постнатального роста в первом полугодии жизни у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития / К.Ф. Исламова [и др.] // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 3. – С. 104-110.

63. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22-27 недель: монография / Д.О. Иванов [и др.]; под ред. Д.О. Иванова, Д.Н. Суркова. – СПб.: Информ-Навигатор, 2013. – 132 с.

64. Особенности постнатального роста у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития / А.И. Игнаткевич [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 6. – С. 26-32.

65. Особенности состояния здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни / О.М. Филькина [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 18-21.

66. Особенности течения неонатального периода у недоношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития / Т.С. Горбань [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 6, № 6. – С. 8-13.

67. Особенности течения родов у юных первородящих / Н.Б. Силиванова [и др.] // Материалы IX Всероссийского форума «Мать и дитя» (2-5 октября 2007 г.). – М., 2007. – С. 234.

68. Особенности физического развития и состава тканей тела недоношенных детей, получавших различные виды вскармливания (при выписке из стационара 2-го этапа выхаживания) / И.А. Беяева [и др.] // Актуальные вопросы педиатрии. – 2014. – Т. 5, № 6. – С. 71-80.

69. Острое повреждение почек у новорожденных (проект клинических рекомендаций от 29.04.2019) / О.Л. Чугунова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 68-81.

70. Петеркова, В.А. Опыт применения гормона роста при различных вариантах низкорослости у детей / В.А. Петеркова, Е.В. Нагаева // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 86-93.

71. Петрова, И.Н. Динамика распространенности задержки внутриутробного развития в Удмуртской Республике / И.Н. Петрова, Т.В. Коваленко, Н.Н. Ермолаева // Труды Ижевской государственной медицинской академии: сб. науч. статей. – Ижевск, 2015. – С. 86-87.

72. Плацента человека. Морфофункциональные основы / Колобов А.В. [и др.]. – СПб. : Элби-СПб, 2011. – 92 с.

73. Поздние недоношенные: оценка показателей с учетом расчетного возраста проводилась доовные факторы риска и исходы (обзор) / Л.А. Тимофеева [и др.]. – Сеченовский вестник. – 2016. – Т. 3, № 25. – С. 79-83.

74. Полин, Р.А. Секреты неонатологии и перинатологии / Р.А. Полин, А.Р. Спитцер. – М.: Бино, 2011. – 624 с.

75. Правила проведения патологоанатомических исследований плаценты Класс XV и XVI МКБ-10. Клинические рекомендации / Г.А. Франк [и др.]. – М., 2017. Доступно по: [http://www.old.patolog.ru/2017/placenta\\_study.pdf](http://www.old.patolog.ru/2017/placenta_study.pdf)

76. Приказ Минздрава России от 10.08.2017 N 514н "О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних" [Электронный ресурс]. Доступно по: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/50690.html>

77. Приказ Минздрава России от 30.12.2003 № 621 "О комплексной оценке состояния здоровья детей" (вместе с "Инструкцией по комплексной оценке состояния здоровья детей") [Электронный ресурс]. Доступно по: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_126812](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_126812).

78. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей: монография / под ред. Л. С. Намазовой-Барановой; Союз педиатров России, ФГБУ "Науч. центр здоровья детей" РАМН. – М. : ПедиатрЪ, 2013. – 240 с.

79. Радзинский, В.Е. Анте- и интранатальный токолиз при недоношенной беременности / В.Е. Радзинский, Ф.А. Курбанова, А.В. Мухтарова // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, № 1-2. – С. 35-38.

80. Ранняя диагностика инсулинорезистентности у детей с различными типами задержки внутриутробного развития / К.Ф. Исламова [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 21-28.

81. Риск развития плацентарной недостаточности при беременности, осложненной невынашиванием / И.В. Захарова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 4, Вып. 2. – С. 130-132.

82. Руководство по перинатологии / Д.О. Иванов [и др.]; под ред. Д.О. Иванова. – Санкт-Петербург : Информ-Навигатор, 2015. – 1214 с.

83. Смертность новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении / В.Ю. Альбицкий [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2010. – № 2. – С. 16-21.

84. Смирнова, М.В. Прогноз развития и диспансерное наблюдение за доношенными детьми, рожденными с задержкой внутриутробного развития:

автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Смирнова Мария Владимировна. – Ижевск, 2013. – 25 с.

85. Современное состояние проблемы выхаживания глубоконедоношенных детей / С.А. Хмилевская [и др.] // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 2. – С. 81-88.

86. Состояние здоровья детей, родившихся недоношенными: по данным городского центра катамнеза г. Казани / А.И. Сафина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 192-196.

87. Стандарты ВОЗ роста ребёнка, основанные на длине тела/росте, весе и возрасте // Acta Paediatrica. – 2006. – Suppl. 450. – С. 76-85.

88. Стрижаков, А.Л. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение / А.Л. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, О.Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 5. – С. 53-63.

89. Стрижаков, А.Н. Клиническое значение инсулиноподобного фактора роста при синдроме задержки развития плода / А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, Т.В. Тарабрина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 5-9.

90. Тарасова, Т.Ю. Влияние врожденных инфекций на здоровье детей с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Тарасова Татьяна Юрьевна. – Ижевск, 2012. – 24 с.

91. Фадеева, Т.Ю. Клинико-функциональные особенности развития плода и новорожденного с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Фадеева Татьяна Юрьевна. – Владивосток, 2012. – 23 с.

92. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – 442 с.

93. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью / О.В. Макаров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 22-29.

94. Филиппов Е.С., Перфильева Н.А. Задержка внутриутробного развития плода: современные аспекты проблемы / Е.С. Филиппов, Н.А. Перфильева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 69, № 2. – С. 9-14.
95. Филиппов, О.С. Плацентарная недостаточность / О.С. Филиппов. – М.: МЕДпрессинформ, 2009. – 160 с.
96. Хохлова, С.П. Оптимизация поликлинического этапа ведения детей с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Хохлова Светлана Павловна. – Екатеринбург, 2007. – 22 с.
97. Хурасева, А.Б. Современный взгляд на проблему синдрома задержки внутриутробного развития плода (обзор литературы) / А.Б. Хурасева // Гинекология. – 2007. – № 5. – С. 40-45.
98. Цинзерлинг, В.А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему / В.А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 5-12.
99. Черненко, Ю.В. Особенности новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития (по данным перинатального центра Саратовской области) / Ю.В. Черненко, В.Н. Нечаев, Е.С. Дудукина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 62-67.
100. Шабалов, Н.П. Неонатология: учебн. пособие: в 2 т. / Н.П. Шабалов. – Т. 1. – 5-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 735 с.
101. Щеголев, А.И. Клиническая значимость поражений плаценты / А.И. Щеголев, В.Н. Серов // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 3. – С. 54-62.
102. Щербаков, А.Ю. Морфофункциональные особенности плаценты при невынашивании беременности различной этиологии / А.Ю. Щербаков, Д.Г. Сумцов, В.Ю. Щербаков // Международный медицинский журнал. – 2003. – Т. 9, №2. – С. 76-80.
103. Щербатюк, Е.С. Особенности состояния здоровья и проблемы реабилитации детей раннего возраста, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела / Е.С. Щербатюк, С.А. Хмилевская, Н.И. Зрячкин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 245-251.

104. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Е.В. Грошева [и др.]. – М., 2015. – 28 с. Доступно по: [http://neonatology.pro/wp-content/uploads/2015/09/klinrec\\_enteral\\_preterm\\_2015.pdf](http://neonatology.pro/wp-content/uploads/2015/09/klinrec_enteral_preterm_2015.pdf)

105. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries / S. McIntyre [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2013. – Vol. 55, № 6. – P. 499-508.

106. Aarnoudse-Moens, C. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children / C. Aarnoudse-Moens, S. Hanan // *Pediatrics.* – 2009. – № 124. – P. 717.

107. Adiposity in small for gestational age preterm infants assessed at term equivalent age / M.L. Gianni [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2009. – Vol. 94, № 5. – P. 368-372.

108. Altered thyroid function in small for gestational age newborns: study based on screening test for congenital hypothyroidism / F. Bagnoli [et al.] // *J. Pediatr. Sci.* – 2010. – № 4. – P. 55.

109. Association between delivery of a small-for-gestational-age neonate and long-term maternal cardiovascular morbidity / G. Pariente [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 123, № 1. – P. 68-71.

110. Association between early postnatal weight loss and death or BPD in small and appropriate for gestational age extremely low-birth-weight infants / R. Wadhawan [et al.] // *J. Perinatol.* – 2007. – Vol. 27, № 6. – P. 359-364.

111. Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birthweight / N. Vaessen [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359, № 9311. – P. 1036-1037.

112. Association between small-for-gestational age and neurocognitive impairment at two years of corrected age among infants born at preterm gestational ages: a cohort study / A.I. Girsan [et al.] // *J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 37, № 8. – P. 958-962.

113. Associations of intrauterine growth restriction with placental pathological factors, maternal factors and fetal factors; clinicopathological findings of 257 Japanese cases / Y. Sato [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 127–132.

114. Aucott, S.W. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. / S.W. Aucott, P.K. Donohue, F.J. Northington // *J. Perinatol.* – 2004. – Vol. 24, № 7. – P. 435-440.

115. Aylott, M. The neonatal energy triangle. Part 1: Metabolic adaptation / M. Aylott // *Paediatr. Nurs.* – 2006. – Vol. 18, № 6. – P. 38-42.

116. Baschat, A.A. Intrauterine growth restriction / A.A. Baschat, H.L. Galan, S.G. Gabbe // *Obstetrics normal and problem pregnancies* / edit. S.G. Gabbe, J.R. Neibyl, J.L. Simpson. – Philadelphia: Elsevier, 2012. – p. 706-741.

117. Baschat, A.A. Neurodevelopment after fetal growth restriction / A.A. Baschat // *Fetal Diagn. Ther.* – 2014. – Vol. 36, № 2. – P. 136-142.

118. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity / J. Baird [et al.] // *BMJ.* – 2005. – Vol. 331, № 7522. – P. 929.

119. Benirschke, K. Pathology of the human placenta / K. Benirschke, P. Kaufmann, R. Baergen. – 5th ed. – NY.: Springer, 2006. – 1070 p.

120. Bickle, G.M. Being small for gestational age: does it matter for the neurodevelopment of premature infants? A cohort study [Электронный ресурс] / G.M. Bickle, J.F. Tolsa, C.J. Fischer Fumeaux // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, №5. – Доступно по: <http://doi:10.1371/journal.pone.0125769>.

121. Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment / D.V. D'Angelo [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 314-320.

122. Birth weight and postnatal growth in preterm born children are associated with cortisol in early infancy, but not at age 8 years / C.A. Ruys [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2017. – № 82. – P. 75-82.

123. Birth Weight, Insulin Resistance, and Blood Pressure in Late Preterm Infants / H. Aly [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2015. – Vol. 32, № 9. – P. 865-872.

124. Blair, E.M. Fetal growth restriction and risk of cerebral palsy in singletons born after at least 35 weeks' gestation [Электронный ресурс] / E.M. Blair, K.B. Nelson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212, № 4. – P. 520.e1-520.e7. – Доступно по: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(14\)02195-4/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(14)02195-4/fulltext)

125. Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth / S.J. Cianfarani [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, №6. – P. 2699-2705.

126. Blood glucose levels within 7 days after birth in preterm infants according to gestational age / J.Y. Yoon [et al.] // *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism.* – 2015. – Vol. 20, № 4. – P. 213-219.

127. Body proportions and early neonatal morbidity in small-for-gestational-age infants of successive births / T. Vik [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* – 1997. – № 165. – P. 76-81.

128. Bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: Outcome up to preschool age, in a single center of Austria / F. Reiterer [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2019. – Vol. 61, № 4. – P. 381-387.

129. Bursztyn, M. Maternal-fetal deprivation and the cardiometabolic syndrome / M. Bursztyn, I. Ariel // *J. Cardiometab. Syndr.* – 2006. – Vol. 1, № 2. – P. 141-145.

130. Cardoso-Demartini, A.A. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age / A.A. Cardoso-Demartini, M.C.S. Boguszewski, C.A.D. Alves // *J. Pediatr (Rio J).* – 2019. – № 95. – Suppl 1. – P. 23-29.

131. Carr, R. Neonatal thrombocytopenia and platelet transfusion - a UK perspective / R. Carr, A.M. Kelly, L.M. Williamson // *Neonatology.* – 2015. – Vol. 107, №1. – P. 1-7.

132. Catch-up growth of supine length/height of very low birth weight, small for gestational age preterm infants to adulthood / I. Brandt [et al.] // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 147, № 5. – P. 662-668.

133. Cerebral palsy among children born moderately and late preterm [Электронный ресурс] / M. Hirvonen [et al.] // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 134. – Issue

6. – P. e1584-e1593. Доступно по:  
<https://pediatrics.aappublications.org/content/134/6/e1584>

134. Cerebral palsy and neonatal death in term singletons born small for gestational age [Электронный ресурс] / M. Stoknes [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130, № 6. – Доступно по: <https://pediatrics.aappublications.org/content/130/6/e1629>

135. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study / B. Jacobsson [et al.] // *BJOG*. – 2008. – Vol. 115, № 10. – P. 1250-1255.

136. Children born small for gestational age (SGA) / A. Jancevska [et al.] // *Prilozi*. – 2012. – Vol. 33, №2. – P. 47-58.

137. Children born small for gestational age: do they catch up? / A. C. S. Hokken-Koelega [et al.] // *Pediatric Research*. – 1995. – Vol. 38, № 2. – P. 267-271.

138. Chisholm, K.M. Placental and clinical characteristics of term small-for-gestational-age neonates: a case-control study / K.M. Chisholm, A.K. Folkins // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2016. – Vol. 19, №1. – P. 37-46.

139. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study / M.K. La [et al.] // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111, № 3. – P. 483-487.

140. Circulating IGF-I, IGFBP-3 and the IGF-I/IGFBP-3 molar ratio concentration and height outcome in prepubertal short children on rhgh treatment over two years of therapy / M.G. Ballerini [et al.] // *Horm. Res. Paediatr.* – 2017. – Vol. 88, №5. – P. 354-363.

141. Classification of preterm birth with placental correlates / K.M. Chisholm [et al.] // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2018. – Vol. 21, №6. – P. 548-560.

142. Clausson, B. Preterm and term births of small for gestational age infants: a population-based study of risk factors among nulliparous women / B. Clausson, S. Cnattingius, O. Axelsson // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1998. – Vol. 105, № 9. – P. 1011-1017.

143. Cognitive and neurologic development of the premature, small for gestational age infant through age 6: comparison by birth weight and gestational age / C.M. McCarton [et al.] // *Pediatrics*. – 1996. – Vol. 98, № 6 Pt 1. – P. 1167-1178.

144. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth [Электронный ресурс] / E. Morsing [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127, № 4. – P. e874-e882. Доступно по: <https://pediatrics.aappublications.org/content/127/4/e874>
145. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants / P. Sharma [et al.] // *BMC Pediatr*. – 2004. – № 4. – P. 9.
146. Corpeleijn, W.E. Optimal growth of preterm infants / W.E. Corpeleijn, S.M. Kouwenhoven, J.B. van Goudoever // *World Rev. Nutr. Diet*. – 2013. – № 106. – P. 149-155.
147. Correlation of preterm infant illness severity with placental histology / K.M. Chisholm [et al.] // *Placenta*. – 2016. – Vol. 39. – P. 61-69.
148. D'Alton, M.E. Syndromes in twins / M.E. D'Alton, L.L. Simpson // *Semin. Perinatol*. – 1995. – № 19. – P. 375-386.
149. Day, C.L. Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! / C.L. Day, R.M. Ryan // *Pediatr Res*. – 2017. – Vol. 81, № 1-2. – P. 210-213.
150. de Onis, M. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries / M. de Onis, M. Blössner, J. Villar // *Eur. J. Clin. Nutr*. – 1998. – № 52. – Suppl 1. – S. 5-15.
151. Deorari, A.K. Management of infants with intrauterine growth restriction / A.K. Deorari, R. Agarwal, V.K. Paul // *Indian J. Pediatr*. – 2008. – № 75. – P. 171-174.
152. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children / R.A. Bazaes [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2004. – № 89. – P. 1267–1272.
153. Differences in insulin resistance markers between children born small for gestational age or born preterm appropriate for gestational age / A. Kistner [et al.] // *Acta Paediatr*. – 2012. – Vol. 101, № 12. – P. 1217-1224.
154. Diffuse nesidioblastosis of the pancreas in a neonate with seizures / M. Jain [et al.] // *Indian J. Pathol. Microbiol*. – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. 864-866.

155. Diminished beta-cell replication contributes to reduced beta-cell mass in fetal sheep with intrauterine growth restriction / S.W. Limesand [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2005. – Vol. 288, № 5. – P. 1297-1305.

156. Divon, M.Y. Fetal growth retardation: Causes and risk factors [Электронный ресурс] // M.Y. Divon, C.J. Lockwood, V. Barss. — 2014. — Режимдоступа: <http://www.uptodate.com>

157. Does preterm birth influence the response to growth hormone treatment in short, small for gestational age children? / S.W. de Kort [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2009. – Vol. 70, № 4. – P. 582-587.

158. Dogra, S. Feed intolerance and necrotizing enterocolitis in preterm small-for-gestational age neonates with normal umbilical artery Doppler flow / S. Dogra, K. Mukhopadhyay, A. Narang // *J. Trop. Pediatr.* – 2012. – Vol. 58, № 6. – P. 513-516.

159. Doyle, L.W. Improved neurosensory outcome at 8 years of age of extremely low birthweight children born in Victoria over three distinct eras / L.W. Doyle, P.J. Anderson // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – № 90. – P. 484-488.

160. Dullo, A.G. Thrifty energy metabolism in catch up growth trajectories to insulin and leptin resistance / A.G. Dullo // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – № 22. – P. 155-171.

161. Duncan, A.F. Effect of Ethnicity and Race on Cognitive and Language 5. Testing at 18—22 Months in Extremely Preterm Infants / A.F. Duncan, K.L. Watterberg, T.L. Nolen // *J. Pediatr.* – 2012. – № 21. – P. 146-151.

162. Dutch Project on Preterm and Small-for-Gestational-Age-19 Collaborative Study Group. Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallellism with the growth pattern of short children born small for gestational age / M.J. Finken [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118, № 2. – P. 640-643.

163. Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses / M. Damodaram [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – № 51. – P. 204-209.

164. Early developmental trajectories of preterm infants / M. Yaari [et al.] // Res. Dev. Disabil. – 2018. – № 81. – P. 12-23.
165. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small-for-gestational-age infants: implications of catch-up fat / T. Okada [et al.] // Pediatr Res. – 2015. – Vol. 77, № 1-2. – P. 136-142.
166. Early postnatal growth and neurodevelopment in children born moderately preterm or small for gestational age at term: A systematic review / M. Taine [et al.] // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. 268-280.
167. Effect of perinatal factors on cord blood thyroid stimulating hormone levels / Rashmi [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 59-64.
168. Ego, A. Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation / A. Ego // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2013. – Vol. 42, № 8. – P. 872-894.
169. Endocrine regulation in asymmetric intrauterine fetal growth retardation / S.D. Mahajan [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2006. – Vol.19, № 10. – P. 615-623.
170. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition / P. Roggero [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – № 50. – P. 1–9.
171. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets [Электронный ресурс] / A.C. Lee [et al.] // BMJ. – 2017. – № 358. – P. j3677. Доступно по: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j3677>
172. Evaluation of the auxological and metabolic status in prepubertal children born small for gestational age / M. Toumba [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2005. – № 18. – P. 677–688.
173. Evolution of obesity in a low birth weight cohort / P.H. Casey [et al.] // J. Perinatol. – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 91-96.

174. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study / R.H. Regev [et al.] // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 43, №2. – P. 186-191.

175. Extremely preterm infants small for gestational age are at risk for motor impairment at 3 years corrected age / T. Kato [et al.] // Brain Dev. – 2016. – Vol. 38, №2. – P. 188-195.

176. Extremely preterm infants who are small for gestational age have a high risk of early hypophosphatemia and hypokalemia / F. Boubred [et al.] // Acta Paediatr. – 2015. – Vol. 104, № 11. – P. 1077-1083.

177. Feeding infants below 29 weeks' gestation with abnormal antenatal Doppler: Analysis from a randomised trial [Электронный ресурс] / S. Kempley [et al.] // Arch. Dis Child-Fetal. – 2014. – Vol. 99, №1. – P. F6-11. Доступно по: [https://www.researchgate.net/publication/259476597\\_Feeding\\_infants\\_below\\_29\\_weeks'\\_gestation\\_with\\_abnormal\\_antenatal\\_Doppler\\_Analysis\\_from\\_a\\_randomised\\_trial](https://www.researchgate.net/publication/259476597_Feeding_infants_below_29_weeks'_gestation_with_abnormal_antenatal_Doppler_Analysis_from_a_randomised_trial)

178. Fenton, T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T.R. Fenton, J.H. Kim // BMC Pediatr. – 2013. – № 13. – P. 59.

179. Fetal Doppler velocimetry and bronchopulmonary dysplasia risk among growth-restricted preterm infants: an observational study [Электронный ресурс] / A. Lio [et al.] // BMJ. – 2017. – № 7. – P. e015232. Доступно по: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/7/e015232>

180. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia / J. Check [et al.] // J. Perinatol. – 2013. – № 33. – P. 553–557.

181. Fetal growth restriction is worse than extreme prematurity for the developing lung / S. Soudée [et al.] // Neonatology. – 2014. – Vol. 106, № 4. – P. 304–310.

182. First two years' response to growth hormone treatment in very young preterm small for gestational age children / R.A. Garcia [et al.] // Horm. Res. – 2009. – Vol. 72, №5. – P. 275-280.

183. Fjrtoft, T. Adaptive behavior in 10-11 year old children born preterm with a very low birth weight (VLBW) / T. Fjrtoft, K.H. Grunewaldt, K.A. Evensen // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2015. – Vol. 19, №2. – P. 2-9.

184. Flamant, C. Short-term outcome and small for gestational age newborn management / C. Flamant, G. Gascoin // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2013. – Vol. 42, № 8. – P. 985-995.

185. Freire, G. Cerebral palsy: phenotypes and risk factors in term singletons born small for gestational age / G. Freire, M. Shevell, M. Oskoui // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2015. – Vol. 19, № 2. – P. 218-225.

186. Functional outcomes at age 7 years of moderate preterm and full term children born small for gestational age / J.C. Tanis [et al.] // *J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 166, № 3. – P. 552-558.

187. Gardosi, J.O. Prematurity and fetal growth restriction / J.O. Gardosi // *Early Hum. Dev.* – 2005. – Vol. 81, № 1. – P. 43-49.

188. Gaudineau, A. Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for- gestational age / A. Gaudineau // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2013. – № 42. – P. 895–910.

189. Gleason, C.A. Avery's Diseases of the Newborn / C.A. Gleason, S.U. Devaskar. – 9th ed. – Saunders, 2011. – 1520 p.

190. Gluckman, P.D. Endocrine and nutritional regulation of prenatal growth / P.D. Gluckman // *Acta Paediatr. Suppl.* – 1997. – № 423. – P. 153-157.

191. Glucose and lipid metabolism in small for gestational age infants at 48 hours of age / R.A. Bazaes [et al.] // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111, № 4 Pt 1. – P. 804-809.

192. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age / M.A. Veening [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 10. – P. 4657-4661.

193. Goto, E. Maternal anthropometry to predict small for gestational age: a meta-analysis / E. Goto // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – № 203. – P. 193-198.
194. Growth and growth hormone treatment in short stature children born small for gestational age / J. Labarta [et al.] // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2009. – № 6. – Suppl. 3. – P. 350-357.
195. Growth and neurodevelopment outcome in symmetric versus asymmetric small for gestational age term infants / E. Maciejewski [et al.] // *J Perinatol.* 2016. – Vol. 36, № 8. – P. 670-675.
196. Growth and predictors of growth restraint in moderately preterm children aged 0 to 4 years [Электронный ресурс] / I.F. Bocca-Tjeertes [et al.] // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 128, №5. – e1187-e1194. Доступно по: [https://www.researchgate.net/publication/51707281\\_Growth\\_and\\_Predictors\\_of\\_Growth\\_Restraint\\_in\\_Moderately\\_Preterm\\_Children\\_Aged\\_0\\_to\\_4\\_Years](https://www.researchgate.net/publication/51707281_Growth_and_Predictors_of_Growth_Restraint_in_Moderately_Preterm_Children_Aged_0_to_4_Years)
197. Growth and sexual maturation of low birth weight infants at early adolescence / S. Chaudhari [et al.] // *Indian Pediatr.* – 2008. – № 45. – P. 191-198.
198. Growth and the premature baby / A.T. Gibson [et al.] // *Horm. Res.* – 2000. – № 53. – Suppl. 1. – P. 42-49.
199. Growth factors and intrauterine growth retardation. I. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, and IGF binding protein 3 levels in normally grown and growth-retarded human fetuses during the second half of gestation / J. Leger [et al.] // *Pediatr. Res.* – 1996. – Vol. 40, № 1. – P. 94-100.
200. Growth hormone treatment in small for gestational age children in Spain / J.M. Rial Rodríguez [et al.] // *An. Pediatr. (Barc).* – 2017. – Vol. 86, № 5. – P. 249-254.
201. Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age / H. Jung [et al.] // *Adv. Ther.* – 2008. – Vol. 25, № 10. – P. 951-978.
202. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial / M. Boguszewski [et al.] // *Acta Paediatr.* – 1998. – Vol. 87, №3. – P. 257-263.

203. Growth in extremely low birth weight infants up to three years / I.M. Jordan [et al.] // *Biol. Neonate.* – 2005. – Vol. 88, № 1. – P. 57-65.
204. Growth in small-for-gestational-age preterm-born children from 0 to 4 years: the role of both prematurity and SGA status / I.F. Bocca-Tjeertes [et al.] // *Neonatology.* – 2013. – Vol. 103, №4. – 293-299.
205. Growth Patterns in Small for Gestational Age Babies and Correlation with Insulin-like Growth Factor-1 Levels / D. Rustogi [et al.] // *Indian. Pediatr.* – 2018. – Vol. 55, № 11. – P. 975-978.
206. Hawdon, J.M. Metabolic adaptation in small for gestational age infants / J.M. Hawdon, M.P. Ward Platt // *Arch. Dis. Child.* – 1993. – № 68. – P. 262-268.
207. Hawkes, C.P. Insulin-Like Growth Factor-I is a Marker for the Nutritional State / C.P. Hawkes, A. Grimberg // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2015. – Vol.13, № 2. – P. 499-511.
208. Heck, L.J. Serum glucose levels in term neonates during the first 48 hours of life / L.J. Heck, A. Erenberg // *J. Pediatr.* – 1987. – Vol. 110, №1. – P. 119-122.
209. Height at 2 and 5 years of age in children born very preterm: the EPIPAGE study / V. Pierrat [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2011. – Vol. 96, № 5. – P. F348-F354.
210. Helgertz, J. Small for gestational age and adulthood risk of disability pension: the contribution of childhood and adulthood conditions / J. Helgertz, D. Vågerö // *Soc. Sci. Med.* – 2014. – № 119. – P. 249-257.
211. Hendrix, N. Non-placental causes of intrauterine growth restriction / N. Hendrix, V. Berghella // *Semin. Perinatol.* – 2008. – Vol. 32, № 3. – P.161-165.
212. Hofman, P.L. Insulin sensitivity in people born pre-term, with low or very low birth weight and small for gestational age / P.L. Hofman, W.S. Cutfield // *J. Endocrinol. Invest.* – 2006. – № 29. – Suppl. 1. – P. 2-8.
213. Hong, Y.H. Small for gestational age and obesity related comorbidities / Y.H. Hong, S. Chung // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 4-8.

214. Houk, C.P. Early diagnosis and treatment referral of children born small for gestational age without catch-up growth are critical for optimal growth outcomes / C.P. Houk, P.A. Lee // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* – 2012. – № 11. Доступно по: <https://link.springer.com/article/10.1186/1687-9856-2012-11>

215. Hyperglycaemia and preterm infants: a chapter of its own / K. Heimann [et al.] // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* – 2013. – № 217. – P. 50-55.

216. IGF1 molecular anomalies demonstrate its critical role in fetal, postnatal growth and brain development / I. Netchine [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 181-190.

217. Impact of birth weight and early infant weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence / S. Fabricius-Bjerre [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 6. – P. e20595. Доступно по: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020595>

218. Impact of intrauterine growth restriction on preterm lung disease [Электронный ресурс] / A. Sasi [et al.] // *Acta Pædiatrica.* – 2015. – P. e552–e556. Доступно по: <https://www.pubfacts.com/detail/26399475/Impact-of-intrauterine-growth-restriction-on-preterm-lung-disease>

219. Imprinted genes, placental development and fetal growth / A.L. Fowden [et al.] // *Horm. Res.* – 2006. – Vol. 65, №3. – P. 50–58.

220. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age / I. Reiss [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2003. – Vol. 269, № 1. – P. 40-44.

221. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults / J. Rotteveel [et al.] // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122, № 2. – P. 313-321.

222. Insulin resistance and adiponectin levels are associated with height catch-up growth in pre-pubertal Chinese individuals born small for gestational age / H.Z. Deng [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond.).* – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 107.

223. Insulin resistance and body composition in preterm born children during prepubertal ages / F. Darendeliler [et al.] // Clin. Endocrinol (Oxf). – 2008. – № 68. – P. 773–779.

224. Insulin resistance in pre-school very-low-birth weight pre-term children / S. Bo [et al.] // Diabetes Metab. – 2006. – Vol. 32, № 2. – P. 151-158.

225. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort / N. Soto [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, № 8. – P. 3645-3650.

226. Insulin-like growth factor I concentrations in infancy predict differential gains in body length and adiposity: the Cambridge Baby Growth Study / K.K. Ong [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 90, №1. – P. 156-161.

227. Insulin-like growth factors in embryonic and fetal growth and skeletal development / G.D. Agrogiannis [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2014. – Vol. 10, № 2. – P. 579-584.

228. Intrauterine growth and gestational age in preterm infants with cerebral palsy / M. Topp [et al.] // Early Hum. Dev. – 1996. – Vol. 44, № 1. – P. 27-36.

229. Intrauterine growth restriction in monochorionic-diamniotic twins / R.C.A. Machado [et al.] // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2014. – Vol. 60, №6. – P. 585-590.

230. Intrauterine growth restriction predicts lower lung function at school age in children born very preterm / E. Ronkainen [et al.] // Arch. Dis Childhood. – 2016. – № 101. – P. F412–417.

231. Intrauterine growth retardation and fetal cardiac function / F.M. Severi [et al.] // Fetal. Diagn. Ther. – 2000. – Vol. 15, №1. – P. 8-19.

232. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene / K.A. Woods [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335, № 18. – P. 1363-1367.

233. Intrauterine growth retardation at term: association between anthropometric and endocrine parameters / A. Nieto-Díaz [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1996. – Vol. 75, № 2. – P. 127-131.

234. Intrauterine growth retardation, body size, body composition and physical performance in adolescence / R. Martorell [et al.] // *Eur J. Clin. Nutr.* – 1998. – № 52. – Suppl. 1. – S. 43-52.

235. Intrauterine twin discordancy followed by partial postnatal catch-up growth in a girl with a pathogenic IGF1R mutation / P. Ocaranza [et al.] // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2019 [Epub ahead of print].

236. Iron status at birth and at 4 weeks in preterm-SGA infants in comparison with preterm and term-AGA infants / K. Mukhopadhyay [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – № 25. – P. 1474-1478.

237. Jarvis, S. Cerebral palsy and intrauterine growth / S. Jarvis, S.V. Glinianaia, E. Blair // *Clin. Perinatol.* – 2006. – Vol. 33, №2. – P. 285-300.

238. Kaur, H. Longitudinal growth of head circumference in term symmetric and asymmetric small for gestational age infants / H. Kaur, A.K. Bhalla, P. Kumar // *Early Hum Dev.* – 2012. – Vol. 88, № 7. – 473-478.

239. Kent, L.N. Akt1 and insulin-like growth factor 2 (Igf2) regulate placentation and fetal/postnatal development / L.N. Kent, S. Ohboshi, M.J. Soares // *Int. J. Dev. Biol.* – 2012. – Vol. 56, № 4. – P. 255-261.

240. Koibuchi, N. Regulation of brain development by thyroid hormone and its modulation by environmental chemicals / N. Koibuchi, T. Iwasaki. // *Endocr. J.* – 2006. – Vol. 53, № 3. – P. 295-303.

241. Laron, Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone / Z. Laron // *Mol. Pathol.* – 2001. – Vol. 54, № 5. – P. 311-316.

242. Laurini, R. Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation / R. Laurini, J. Laurin, K. Marsal // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1994. – №73. – P. 529e34.

243. Lavin, T. Timing and cause of perinatal mortality for small-for-gestational-age babies in South Africa: critical periods and challenges with detection / T. Lavin, D.B. Preen, R. Pattinson // *Matern. Health Neonatol. Perinatol.* – 2016. – № 2. – P. 11.

244. Lee, E. Thrombocytopenia in well small for gestational age neonates / E. Lee, Z. Lim, A. Malhotra // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 2019. – Vol. 30, № 3. — P. 104-110.
245. Lee, P.A. Hormone Treatment in Children Who Are Born Small for Gestational Age Persistent Short Stature, Other Potential Outcomes, and the Effect of Growth / P.A. Lee, J.W. Kendig, J.R. Kerrigan // *Pediatrics*. – 2003. – № 112. – P. 150-162.
246. Lin, C.C. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology / C.C. Lin, J. Santolaya-Forgas // *J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 92, №6. – P. 1044-1055.
247. Lin, Y.J. Metabolic syndrome in children and adolescents born premature and small-for-gestational age: A scenario of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) / Y.J. Lin. – *Pediatr. Neonatol.* – 2018. – Vol. 59, № 2. – P. 109-110.
248. Liu, J. Clinical analysis of 126 cases of severe precocious preeclampsia complicated with fetal growth retardation / J. Liu. – *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2014. – Vol. 94, № 37. – P. 2945-2947.
249. Liu, J. Intrauterine growth retardation and cerebral palsy / J. Liu, Z. Li, Q. Lin // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. – 2001. – Vol. 35, № 6. – P. 390-393.
250. Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age; comparison to full-term small for gestational age infants / K. Itabashi [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2007. – Vol. 83, № 5. – P. 327-333.
251. Longterm effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants / C.B. Duvanel [et al.] // *J. Pediatr.* – 1999. – № 134. – P. 492-498.
252. Low birth and catch-up growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review / V. Nobili [et al.] // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2008. – Vol. 6, № 2. – P. 241-247.
253. MacLennan, A.H. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants / A.H. MacLennan, S.C. Thompson, J. Gecz // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, № 6. – P. 779-788.

254. Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society / P.E. Clayton [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2007. – Vol. 92, № 3. – P. 804-810.

255. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study / A. Khalil [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 42, № 6. – P. 634-643.

256. Metabolic aspects of insulin resistance in individuals born small for gestational age / A. Vaag [et al.] // *Horm. Res.* – 2006. – № 65. – Suppl. 3. – P. 137-143.

257. Miller, J. Discordant twins: diagnosis, evaluation and management / J. Miller, S.P. Chauhan, A.Z. Abuhamad // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 1. – P. 10-20.

258. Miller, S.L. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome / S.L. Miller, P.S. Huppi, C. Mallard // *J. Physiol.* – 2016. – Vol. 594, № 4. – P. 807-823.

259. Monitoring the postnatal growth of preterm infants: a paradigm change / J. Villar [et al.] // *Pediatrics*. – 2018. – Vol. 141, № 2. – P. e20172467.

260. Morbidity and mortality in small-for-gestational-age infants: a secondary analysis of nine MFMU network studies / H. Mendez-Figueroa [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 34, № 4. – P. 323-332.

261. Morbidity and mortality patterns in small-for-gestational age infants born preterm / V. Giapros [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, №2. – P. 153-157.

262. Morgan, T.K. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review / T.K. Morgan // *Am. J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 33, № 3. – P. 258-266.

263. Mortality and morbidity in preterm small-for-gestational-age infants: a population-based study / S. Grisaru-Granovsky [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 2. – P. 150.e1-150.e7. Доступно по: <http://www.biomedsearch.com/nih/Mortality-morbidity-in-preterm-small/21982023>

264. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis / J. Katz [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382, № 9890. – P. 417-425.

265. Nam, H.K. Small for gestational age and obesity: epidemiology and general risks / H.K. Nam, K.H. Lee // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 9-13.

266. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010 / A.C. Lee [et al.] // *Lancet Glob. Health*. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. e26-e36.

267. Necrotizing enterocolitis in small-for-gestational-age neonates: a matched case-control study / M.C. Isabelle [et al.] // *Neonatology*. – 2014. – № 105. – P. 74-78.

268. Neonatal and infant mortality risk associated with preterm and small for gestational age births in Tanzania: individual level pooled analysis using the intergrowth standard / A. Sania [et al.] // *J. Pediatr.* – 2018. – № 192. – P. 66-72.

269. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction / M. Colella [et al.] // *Curr. Pediatr. Rev.* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 212-218.

270. Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study / E. Ginström Ernstad [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, №3. – P. 378.e1-378.e10.

271. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact / A. Malhotra [et al.] // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. – 2019. – № 10. – P. 55.

272. Neonatal mortality and morbidity in extremely preterm small for gestational age infants: a population-based study / S.H. Westby Wold [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*. – 2009. – № 94. – F363-F367.

273. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants / M.J. Simchen [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2000. – № 17. – P.187-192.

274. Neonatal short-term outcomes in infants with intrauterine growth restriction / M.G. Hasmasanu [et al.] // *Saudi Med. J.* – 2015. – Vol. 36, № 8. – P. 947-953.

275. Neu, J. Gastroenterology and nutrition neonatology. Questions and controversies: Translation from english / J. Neu. – Moscow : Logosfera, 2014. – Chapter 18. – P. 423–471.

276. Neurobehavior of preterm, small and appropriate for gestational age newborn infants / I.B.D. Silva [et al.] // Rev. Paul. Pediatr. – 2018. – Vol. 36, № 4. – P. 407-414.

277. Neuropsychologic development of small for gestational age preterm infants: follow up at 12-36 months of age / E. Fazzi [et al.] // Pediatr. Med. Chir. – 1992. – Vol. 14, №4. – P. 403-407.

278. Olaya-C, M. Clinical associations to abnormal umbilical cord length in Latin American newborns / M. Olaya-C, J.E. Bernal // J. Neonatal Perinatal Med. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 251-256.

279. Omar, A. Insulin-like growth factors and their binding proteins in children born small for gestational age: implication for growth hormone therapy / A. Omar, C. Pinchas // Hormone research. – 2003. – Vol. 60, № 2. – Suppl. 3. – P. 115-123.

280. Pallotto, E.K. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction / E.K. Pallotto, H.W. Kilbride // Clin. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 49, №2. – P. 257-269.

281. Patterns of Infancy Growth and Metabolic Hormonal Profile Are Different in Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants Born Small for Gestational Age Compared to Those Born Appropriate for Gestational Age / M.I. Hernandez [et al.] // Horm. Res. Paediatr. – 2018. – Vol. 89, № 4. – P. 233-245.

282. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction / A.K. von Beckerath [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 208, № 2. – P. 130.e1-130.e 6.

283. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia / L. Eriksson [et al.] // Acta Paediatr. – 2015. – Vol. 104, № 3. – P. 259-263.

284. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation / B.A. Doctor [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 185, № 3. – P. 652-659.

285. Perinatal factors affecting growth and development at age 3 years in extremely low birth weight infants born small for gestational age / N. Matsuda [et al.] // *Clin. Pediatr. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 27, № 1. – P. 31-38.

286. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards / B. Clausson [et al.] // *BJOG.* – 2001. – № 108. – P. 830–834.

287. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective IUGR compared with uncomplicated monochorionic twins. *Twin Res Hum Genet Off J. Int. Soc. Twin Stud.* – 2011. – № 14. – P. 457–462.

288. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group / U.B. Wennerholm [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28, № 9. – P. 2545-2553.

289. Placental adaptations to the maternal-fetal environment: implications for fetal growth and developmental programming / I. Sandovici [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 68–89.

290. Placental findings of IUGR and non-IUGR / D. İskender-Mazman [et al.] // *Turk. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 56, № 4. – P. 368-373.

291. Placental pathology in early intrauterine growth restriction associated with maternal hypertension / J.H. Veerbeek [et al.] // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35, № 9. – P. 696-701.

292. Platt, M. Trends in cerebral palsy among infants of very low birth weight (<1500g) or born prematurely (<32weeks) in 16 European centers: a data based study / M. Platt, C. Cans, A. Johnson // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 43-50.

293. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns / D.B. Bartels [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2005. – Vol. 90, № 1. – P. 53-59.

294. Population-based risks of mortality and preterm morbidity by gestational age and birth weight / R.J. Baer [et al.] // J. Perinatol. – 2016. – Vol. 36, № 11. – P.1008-1013.

295. Postnatal effects of intrauterine treatment of the growth-restricted ovine fetus with intra-amniotic insulin-like growth factor-1 / A.M. Spiroski [et al.] // J. Physiol. – 2018. – Vol. 596, № 23. – P. 5925-5945.

296. Postnatal growth in children born small and appropriate for gestational age during the first years of life / M. Valūniene [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2009. – Vol. 45, № 1. – P. 51-60.

297. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems / A.J. Barkovich [et al.] // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 1998. – Vol. 19, № 1. – P. 143-149.

298. Pregnancies complicated by both preeclampsia and growth restriction between 34 and 37 weeks' gestation are associated with adverse perinatal outcomes / K.J. Sharma [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2016. – № 10. – P. 1-4.

299. Premature birth and insulin resistance in infancy: A prospective cohort study / V. Payal [et al.] // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 497-505.

300. Premature, low birth weight, small for gestational age and childhood cerebral palsy / S. Li [et al.] // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2003. – Vol. 41, №5. – 344-347.

301. Prematurity is not associated with intra-abdominal adiposity in 5- to 7-year-old children / V. Huke [et al.] // J. Pediatr. – 2013. – Vol. 163, № 5. – P. 1301-1306.

302. Preterm birth and random plasma insulin levels at birth and in early childhood / G. Wang [et al.] // JAMA. – 2014. – Vol. 311, № 6. – P. 587–596.

303. Preterm Birth and Small Size for Gestational Age in Singleton, In Vitro Fertilization Births Using Donor Oocytes / S.L. Boulet [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2018. – Vol. 187, № 8. – P. 1642-1650.

304. Preterm birth, low birthweight, and small for gestational age among women with preeclampsia: Does maternal age matter? / X. Li [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – № 13. – P. 260-266.

305. Preterm small-for-gestational age children: predictive role of gestational age for mental development at the age of 2 years / S.C. Nögel [et al.] // *Brain Dev.* – 2015. – Vol. 37, № 4. – P. 394-401.

306. Prevalence of small-for-gestational-age and its mortality risk varies by choice of birth-weight-for-gestation reference population [Электронный ресурс] / J. Katz [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 3. – e92074. Доступно по: <https://archive.org/details/pubmed-PMC3958448>

307. Protein use and weight-gain quality in very-low-birth-weight preterm infants fed human milk or formula / L. Morlacchi [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 107, № 2. – P. 195-200.

308. Pune low birth weight study, growth from birth to adulthood / S. Chaudhari [et al.] // *Indian Pediatr.* – 2012. – № 49. – P. 727-732.

309. Randhawa, R.S. The insulin-like growth factor system and fetal growth restriction / R.S. Randhawa // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2008. – Vol. 6, № 2. – P. 235–240.

310. Ranke, M.B. Sensitivity to IGF-I in short children born small for gestational age / M.B. Ranke // *J. Endocrinol. Invest.* – 2006. – Vol. 29, № 1. – P. 21-26.

311. Reeves, S. Fetal growth restriction / S. Reeves, H.L. Galan // *Maternal-fetal evidence based guidelines* / edit. V. Berghella. – 2nd ed. – London : Informa Health Care, 2012. – p. 329-344.

312. Relationship between insulin-like growth factor 1, leptin and ghrelin levels and catch-up growth in small for gestational age infants of 27-31 weeks during neonatal intensive care unit admission / N. Ohkawa [et al.] // *J. Paediatr. Child Health.* – 2017. – Vol. 53, № 1. – P. 62-67.

313. Relationship of plasma ghrelin, IGF-1 and insulin with the growth and development of 2 -7 year-old children with small for gestational age at birth / Y. Cheng [et al.] // *Wei Sheng Yan Jiu.* – 2012. – Vol. 41, № 1. – P. 18-22.

314. Risk factors and adverse perinatal outcomes among term and preterm infants born small-for-gestational-age: secondary analyses of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health / E. Ota [et al.]. – PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e105155. Доступно по: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0105155>

315. Risk factors and neonatal/infant mortality risk of small-for-gestational-age and preterm birth in rural Nepal / N. Kozuki [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2015. – Vol. 28, № 9. – P. 1019-1025.

316. Risk factors for small-for-gestational-age and preterm births among 19,269 Tanzanian newborns / A. Muhihi [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2016. – № 16. – P. 110.

317. Risk for late onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multi-center study from the German neonatal network / B. Tröger [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2013. – 2014. – № 33. – P. 238-243.

318. Risk of cerebral palsy in relation to pregnancy disorders and preterm birth: a national cohort study / H. Trønnes [et al.] // Dev. Med. Child. Neurol. – 2014. – Vol. 56, №8. – P. 779-785.

319. Risk of diabetes among young adults born preterm in Sweden / C. Crump [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, № 5. – P. 1109-1113.

320. Rosenberg, A. The IUGR newborn / A. Rosenberg // Semin. Perinatol. – 2008. – Vol. 32, № 3. – P. 219-224.

321. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management [Электронный ресурс] / edit S.C. Robson. – RCOG Green-top Guideline № 31, 2015. – 34 p. Доступно по: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_31](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31)

322. Schweiger, B. Case report: severe neonatal hyperkalemia due to pseudohypoaldosteronism type 1 / B. Schweiger, M.W. Moriarty, M.A. Cadnapaphornchai // Curr. Opin. Paediatr. – 2009. – Vol. 21, №2. – P. 269-271.

323. Serum markers of GH and insulin action in 12-year-old children born small for gestational age / S. Tenhola [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 152, № 3. – P. 335-340.

324. SGA as a risk factor for cerebral palsy in moderate to late preterm infants: a system review and meta-analysis / M. Zhao [et al.] *Sci. Rep.* – 2016. – № 6. – P. 38853.

325. Sharma, D. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects / D. Sharma, S. Shastri, P. Sharma // *Clin. Med. Insights. Pediatr.* – 2016. – № 10. – P. 67-83.

326. Short maternal stature increases risk of small-for-gestational-age and preterm births in low- and middle-income countries: individual participant data meta-analysis and population attributable fraction / N. Kozuki [et al.] // *J. Nutr.* – 2015. – Vol. 145, № 11. – P. 2542-2550.

327. Small for gestational age and perinatal mortality at term: An audit in a Dutch national cohort study / M. Eskes [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – № 215. – P. 62-67.

328. Small for gestational age and risk of childhood mortality: A Swedish population study / J.F. Ludvigsson [et al.] // *PLoS Med.* – 2018. – Vol. 15, №12. –P. e1002717.

329. Small for gestational age preterm infants: nutritional strategies and quality of growth after discharge / P. Roggero [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2011. – № 24. – Suppl. 1. – P. 144-146.

330. Small for gestational age very preterm infants present a higher risk of developing bronchopulmonary dysplasia / G. Rocha [et al.] // *J. Neonatal Perinatal Med.* – 2019. [Epub ahead of print].

331. Stanek, J. Comparison of placental pathology in preterm, late-preterm, near-term, and term births / J. Stanek // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 210, № 3. – P. 234.

332. Strauss, R.S. Effects of intrauterine growth retardation in premature infants on early childhood growth / R.S. Strauss, W.H. Dietz // *J. Pediatr.* – 1997. – Vol. 130, №1. – P. 95-102.

333. Stunting mediates the association between small-for-gestational-age and postneonatal mortality / V.M. Oddo [et al.] // *J. Nutr.* – 2016. – Vol. 146, № 11. –P. 2383-2387.

334. Suhag, A. Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis / A. Suhag, V. Berghella // *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* – 2013. – № 2. – P. 102-111.

335. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) collaboration of European Cerebral Palsy Registers. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study / S. Jarvis [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362, № 9390. – P. 1106-1111.

336. Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes / E. Castanys-Muñoz [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2017. – Vol. 106, №8. – P. 1230-1238.

337. The association of cerebral palsy and death with small-for-gestational-age birthweight in preterm neonates by individualized and population-based percentiles / W.A. Grobman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 209, №4. – P. 340.e1-340.e15.

338. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis / N. Kozuki [et al.] // *BMC Public Health.* – 2013. – №13. – Suppl 3. – S2.

339. The maternal serum thiol/disulfide homeostasis is impaired in pregnancies complicated by idiopathic intrauterine growth restriction / O. Cetin [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2018. – Vol. 31, № 5. – P. 607-613.

340. The thrifty 'catch-up fat' phenotype: its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome / A.G. Dulloo [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond.).* – 2006. – № 30. – Suppl. 4. – S. 23-35.

341. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full term infants born short for gestation age / J.P. Karlberg [et al.] // *Horm. Res.* – 1997. – № 48. – P. 17-24.

342. Thompson, A.L. Necrotizing enterocolitis in newborns. Pathogenesis, prevention and management / A.L. Thompson, M.J. Bizarro // *Drugs.* – 2008. – № 68. – P. 1227–1238

343. Thorne, J. Placental pathology associated with small for gestational age infants / J. Thorne, P. Downey, E.E. Mooney // *Ir. Med. J.* – 2014. – Vol. 107, № 8. – P. 249-250.

344. Thrombocytopenia in small-for-gestational-age infants [Электронный ресурс] / R.D. Christensen [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136, №2. – e361-e370. Доступно по: <https://pediatrics.aappublications.org/content/136/2/e361>

345. Thyroid function in small for gestational age fetuses / J.G. Thorpe-Beeston [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 77, №5. – P. 701-706.

346. Thyroid function in small for gestational age newborns: a review / F. Bagnoli [et al.] // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2013. – № 5. – Suppl. 1. – P. 2-7.

347. Tin, W. Defining neonatal hypoglycaemia: a continuing debate / W. Tin // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2014. – № 19. – P. 27-32.

348. TSH, FT4 and T3T evaluation in normal and preterm hospitalized newborns / A. Cartault Grandmottet [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 2007. – Vol. 14, №2. – P. 138-143.

349. Turitz, A.L. Comparison of respiratory outcomes between preterm small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants / A.L. Turitz, C. Gyamfi-Bannerman // *Am J Perinatol.* – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 283-288.

350. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth / D.J. Barker [et al.]. – *Diabetologia.* – 1993. – Vol. 36, № 1. – P. 62-67.

351. Walfisch, A. Hypertension / A. Walfisch, M. Hallack // High risk pregnancy management options / D.K. James [et al.]. – Philadelphia: Elsevier, 2006. – p. 772–797.
352. Wang, D.H. Attention to nutrition and health of preterm infants: interpretation of The Global Consensus for Feeding the Preterm Infant / D.H. Wang [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2014. – Vol. 16, № 7. – P. 664-669.
353. Waters, M.J. The role of growth hormone in fetal development / M.J. Waters, P.L. Kaye // Growth Horm. IGF Res. – 2002. – Vol. 12, № 3. – P. 137-146.
354. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants / L.S. Pulver [et al.] // Pediatrics. – 2009. – № 123. – P. 1072-1077.
355. WHO Child Growth Standards / de Onis M. [et al.] // Acta Paediatrica. – 2006. – Suppl. 450. – P. 1–101.
356. WHO growth standards for infants and young children / de Onis M. [et al.] // Arch. Pediatr. – 2009. – Vol. 16, № 1. – P. 47-55.
357. WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network / E. Ota [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e105155.
358. WHO. Born too soon, The Global Action Report on Preterm Birth. WHO; 2012 [Электронный ресурс]. Доступно по: [https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm\\_birth\\_report/en/](https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/)
359. Why is there a modifying effect of gestational age on risk factors for cerebral palsy? / C. Greenwood [et al.] // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2005. – Vol. 90, № 2. – P. 141-146.
360. Yadav, S. Small for gestational age: Growth and puberty issues / S. Yadav, D. Rustogi // Indian pediatrics. – 2015. – Vol. 52, № 2. – P. 135-140.
361. Zaw, W. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards / W. Zaw, R. Gagnon, O. da Silva // Pediatrics. – 2003. – Vol. 111, № 6 Pt 1. – P. 1273-1277.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
о государственной регистрации программы для ЭВМ  
**№ 2019660773**

«Программа для прогнозирования задержки роста у детей,  
рожденных недоношенными и малыми к сроку гестации»

Правообладатель: *Юдицкий Антон Дмитриевич (RU)*

Автор: *Юдицкий Антон Дмитриевич (RU)*

Заявка № **2019619116**  
Дата поступления **24 июля 2019 г.**  
Дата государственной регистрации  
в Реестре программ для ЭВМ **13 августа 2019 г.**



Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Г.П. Иалиев* Г.П. Иалиев