

кириллова
евгения александровна

**особенности раннего физического и стато-моторного развития недоношенных детей с
задержкой внутриутробного развития**

14.01.08 - педиатрия

АФТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Рюмина Ирина Ивановна

Официальные оппоненты:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования, кафедра педиатрии, заведующая.

Дегтярева Мария Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, кафедра неонатологии факультета дополнительного профессионального образования

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Защита состоится « » 2017 г. в 12 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.050.02 при ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 117997 г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 117997 г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1., www.fnkc.ru.

Автореферат разослан « »

2017 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета,

кандидат медицинских наук,

Качанов Д.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Проблема выхаживания новорожденных с задержкой внутриутробного роста сохраняет свою актуальность в связи с довольно высокой превалентностью задержки внутриутробного развития (ЗВУР), как в РФ, так и в других странах 2,4 - 17% (Савельева Г.М., 2010; Серов В.Н., 2005; ACOG, 2001; Dessi A., 2015), а также высокими рисками развития перинатальных нарушений (Li-Yi T., 2015; Dessi A., 2011; Wang Y., 2016; Sharma D., 2016). Недоношенность является фактором, отягощающим течение неонатального периода у новорожденных с ЗВУР и дополнительным фактором риска развития патологических состояний.

На протяжении нескольких десятилетий остается открытым вопрос этиологических факторов ЗВУР, помимо известных социально-экономических. Выделяют фетальные, материнские, плацентарные и генетические факторы риска формирования задержки внутриутробного роста плода (Sharma D., 2016; Hendrix N., 2008; Tranquilli A.L., 2003; Coata G., 2002). Все больше внимания уделяется генетическим факторам формирования ЗВУР, в настоящее время удалось выделить плацентарные, материнские и фетальные гены, ассоциированные с повышенным риском развития задержки внутриутробного роста (Sharma D., 2016; Serin S., 2016; Laskowska M., 2011). Помимо генетических факторов, непосредственно участвующих в формировании ЗВУР, остается неизвестной роль полиморфизмов различных генов в развитии отдаленных осложнений, таких как метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение и сопутствующих им состояний.

С момента рождения недоношенные дети с ЗВУР требуют большего внимания со стороны медицинского персонала в связи с возможными осложнениями раннего неонатального периода: термоллабильностью (Lazić-Mitrović T., 2010), риском гипогликемии (Monica G. Hasmasanu, 2015), трудностями вскармливания (Ожегов А.М., 2011), высокой частотой инфекционной патологии (Batalle D., 2013), а также нарушениями со стороны ЦНС (Malhotra A., 2015).

По данным литературы известно, что дети с ЗВУР относятся к группе высокого риска по развитию различных патологий ЦНС, хотя в настоящее время нет убедительных доказательств того, что при задержке внутриутробного развития чаще отмечаются повреждения вещества головного мозга (A.Yerushalmy-Feler, 2014). Кроме того, исследований, посвященных функциональной оценке головного мозга, в частности биоэлектрической активности, у недоношенных детей с ЗВУР крайне мало, а

представленные в них результаты противоречивы (Schwindt E., 2015; Griesmaier E., 2015; Shah P., 2015).

Другой острой проблемой недоношенных новорожденных с ЗВУР является их вскармливание и физическое развитие (Kempley S., 2014). Попытки применения методики форсированного вскармливания могут быть сопряжены с непереносимостью энтерального субстрата, и проявлениями дискинезии ЖКТ (Bozzetti V., 2013; Fanaro S., 2012; Deoragi A.K., 2008), которые в некоторых случаях сложно дифференцировать с манифестацией некротизирующего энтероколита (НЭК) (Fitzgibbons SC, 2009; Dogra S., 2012). Недостаточное энергообеспечение приводит к плоской весовой динамике и усугублению гипотрофии, что может сказаться на дальнейшем психомоторном развитии.

Отсутствие единой концепции вскармливания таких детей, необходимого обследования и общей тактики их ведения обуславливают необходимость проведения дополнительных исследований в этой области, направленных на оптимизацию выхаживания детей с ЗВУР и снижение уровня заболеваемости и смертности в этой популяции.

Цель исследования

Выявить особенности раннего физического и стато-моторного развития недоношенных детей с ЗВУР и предложить алгоритм динамического наблюдения от рождения до достижения постменструального возраста 37 недель и более, с обоснованием необходимости индивидуального подхода к вскармливанию с расчетом питания на фактическую массу тела.

Задачи исследования

1. Провести анализ заболеваемости детей со ЗВУР и выявить особенности течения основных патологических состояний в неонатальном периоде.
2. Оценить динамику массы и длины тела у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития при расчете питания на фактическую массу тела в неонатальном периоде.
3. Провести анализ динамики фоновой электрической активности, циклов «сон-бодрствование» методом аЭЭГ для оценки становления функциональной зрелости головного мозга у недоношенных детей с ЗВУР.
4. Выявить взаимосвязь между диффузным повышением интенсивности сигнала от белого вещества головного мозга, зарегистрированного с помощью магнитно-

резонансной томографии и темпами стато-моторного развития у недоношенных детей с ЗВУР на стационарном этапе.

5. Оценить клиническую и патогенетическую значимость полиморфизма генов, участвующих в жировом метаболизме (гены *LEP*, *LEPR*, *FTO*, *IL6*, *CYP19*), влияющих на физическое развитие недоношенных детей с ЗВУР.
6. Обосновать необходимость индивидуального подхода к вскармливанию детей с ЗВУР, с использованием максимальных доз нутриентов, и с учетом комплексной оценки соматического статуса у недоношенных новорожденных с ЗВУР на стационарном этапе наблюдения.

Научная новизна

Установлено, что доля жировой массы в составе тела у детей с ЗВУР до ПКВ 38-39 недель ниже, чем у детей, соответствующих сроку гестации, однако в скорректированном ПМВ 40-41 неделя доля жировой массы не зависела от наличия ЗВУР.

Впервые выявлена, прямая взаимосвязь между частотой встречаемости генотипа С/С полиморфного локуса гена *IL6174CgtG* и задержкой внутриутробного развития у недоношенных детей, что, возможно, влияет на формирование метаболического синдрома в дальнейшем. Наличие генотипа А/А полиморфного локуса rs2414096 в гене *CYP19A1*, регулирующего синтез фермента ароматазы, участвующего в обмене половых гормонов, у детей с ЗВУР может быть причиной большего прироста жировой массы по сравнению с детьми, соответствующими сроку гестации.

Практическая значимость

Снижение показателей количества лейкоцитов и тромбоцитов, а также слабо выраженный ответ показателей остроты воспалительного процесса диктует необходимость усиления контроля динамики клинических проявлений заболеваний инфекционно-воспалительного генеза.

Высокая частота метаболических нарушений в виде остеопении, гипомагниемии, гипокальциемии требуют регулярного контроля уровня электролитов (не реже 1 раза в неделю). При выявлении патологических отклонений этих показателей от нормы необходимо проведение ранней коррекции выявленных нарушений с контролем в динамике. У детей с ЗВУР, находящихся на полном энтеральном питании, высокая

частота выявленных метаболических нарушений может служить показанием для более длительного использования обогатителя грудного молока.

Процесс формирования циклов «сон-бодрствование» и постоянного характера паттерна биоэлектрической активности головного мозга у глубоко недоношенных новорожденных с ЗВУР до достижения ПМВ 37-40 недель позволяет оценить степень зрелости БЭА головного мозга.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка физического и психомоторного развития недоношенных детей с ЗВУР в динамике неонатального периода требует комплексного подхода с определением антропометрических данных, состава тела, нейромышечной зрелости, и показателей биоэлектрической активности головного мозга.
2. Относительно большой прирост жировой массы по сравнению с детьми, соответствующими сроку гестации, у недоношенных детей с ЗВУР, возможно, связан с наличием генотипа А/А полиморфного локуса *rs2414096* в гене *CYP19A1*, регулирующего синтез фермента ароматазы, участвующего в обмене половых гормонов.
3. В неонатальном периоде для недоношенных детей с ЗВУР характерна высокая частота таких состояний, как врожденная пневмония, некротизирующий энтероколит, нарушения углеводного обмена, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, остеопения, постнатальная гипотрофия и отставание в развитии.
4. Вскармливание недоношенных детей с ЗВУР, учитывая заболевания, свойственные этим детям, должно отличаться от вскармливания недоношенных, соответствующих гестационному возрасту – они нуждаются в максимально высоких допустимых дозах белка и энергии, рассчитанных на фактическую массу тела, что является безопасным, и обеспечивает среднюю суточную прибавку массы тела, близкую к аналогичному показателю у детей без ЗВУР.

Внедрение в практику

Практические рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены в клиническую практику отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Апробация работы

Материалы и основные положения исследования доложены на VIII Регионарном научно-образовательном форуме "Мать и дитя" (29 июня - 1 июля 2015 года); VIII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (23–25 ноября 2015 года, Москва); 3rd International Conference on Nutrition & Growth (17-19 марта 2016 года, Вена, Австрия); IX Регионарном научно-образовательном форуме "Мать и дитя" и пленум правления РОАГ (28-30 июня 2016 года); IX Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (23–25 ноября 2016 года, Москва).

Личное участие диссертанта

В качестве врача-неонатолога принимала непосредственное участие в организации и проведении лечебно-диагностических мероприятий, сформулировала цель, задачи, дизайн исследования и этапы выполнения работы, осуществляла сбор первичных клинико-лабораторных данных, проводила обработку, анализ, интерпретацию и обсуждение полученных данных.

Публикации

По теме диссертации имеется 10 публикаций, в том числе 5 в журналах, рекомендуемых в перечне ВАК РФ.

Объем и структура диссертации: диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения, выводов и двух приложений. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 30 рисунками. Библиография содержит 277 литературных источников, из них 36 отечественных и 241 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России с 2013 по 2016 г.г., на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и патологии новорожденных и недоношенных детей. В исследование было включено 227 новорожденных, удовлетворяющих критериям включения. Запланированное обследование проводилось всем вошедшим в исследование детям с момента рождения до выписки из стационара.

Критерии включения:

- Все новорожденные, родившиеся на сроке гестации менее 37 недель
- Новорожденные с антенатально установленной задержкой внутриутробного роста плода

Критерии исключения:

- Отечная форма гемолитической болезни новорожденных
- Врожденные пороки развития головного мозга
- Генетические заболевания
- Хромосомная патология
- Некротизирующий энтероколит II и III стадии;
- Масса-ростовые показатели ≥ 50 перцентилей;

Группы пациентов

В зависимости от масса-ростовых показателей все включенные в исследование недоношенные новорожденные были разделены на 2 группы. Исследуемую группу (I группу) составили 70 новорожденных, с масса-ростовыми показателями при рождении ниже 10 перцентилей по шкале Fenton (2013). В группу сравнения (II группу) вошли 157 новорожденных детей с масса-ростовыми показателями при рождении, соответствующими гестационному возрасту. Для проведения детального анализа и равномерного распределения детей по гестационному возрасту в каждой группе были сформированы по 2 подгруппы в зависимости от гестационного возраста при рождении. В I группе подгруппу Ia составили 20 новорожденных с гестационным возрастом при рождении 25-32 недели, в подгруппу Ib вошли 50 недоношенных новорожденных, родившихся на сроке гестации 33-36 недель. Во II группе в подгруппу IIa были включены 71 новорожденных, родившихся с гестационным возрастом 25-32 недели, подгруппу IIб

составили 86 новорожденных детей со сроком гестации при рождении 33-36 недель. Проводился сравнительный анализ I и II групп, а также Ia и IIa, Ib и IIb подгрупп.

Общая характеристика недоношенных новорожденных детей

Сравнительный анализ соматического, акушерского-гинекологического и анамнеза матерей новорожденных детей, достоверных различий между группами не выявил. Анализ течения беременности показал, что преэклампсия, маловодие и плацентарная недостаточность достоверно чаще встречались у матерей, дети которых родились с признаками задержки внутриутробного развития вне зависимости от срока гестации.

При проведении анализа способов родоразрешения статистически достоверной разницы в группах получено не было ($p > 0,05$). В основной группе путем операции кесарево сечение родилось 60% детей, в контрольной - 63,1%. Родоразрешение через естественные родовые пути было выбрано в 40% случаев в группе детей с ЗВУР и в 36,9% в группе новорожденных, соответствующих сроку гестации.

Средний гестационный возраст детей, включенных в исследование, статистически не различался ($p > 0,05$) и составил: $29,3 \pm 0,47$ недель в подгруппе Ia, $30,3 \pm 0,18$ недели в подгруппе IIa; $34,9 \pm 0,14$ недели и $34,3 \pm 0,11$ недели в подгруппах Ib и IIb соответственно. При проведении анализа оценки по шкале Апгар при рождении на первой и 5 минуте жизни статистически достоверных различий в группах получено не было ($p > 0,05$). На первой минуте дети из группы с ЗВУР набрали в среднем $6,8 \pm 0,16$ баллов, на пятой минуте $7,78 \pm 0,1$ баллов. В группе новорожденных без ЗВУР показатели были схожи: $6,56 \pm 0,1$ баллов на первой минуте и $7,53 \pm 0,07$ баллов на пятой минуте.

В распределении по массе тела при рождении в группе детей с задержкой внутриутробного развития доля новорожденных с экстремально низкой массой тела была достоверно выше ($p = 0,0001$), чем в группе детей, соответствующих сроку гестации, и составила 30% и 4,5% соответственно. Доля детей с очень низкой массой тела при рождении была выше в группе детей, соответствующих сроку гестации, и составила 22,9%, в сравнении с группой детей с ЗВУР, где доля таких новорожденных составила 15,7%, однако выявленные различия не достигли степени статистической значимости.

Методы исследования

Клинические методы:

- оценка антропометрических показателей (массы и длины тела, окружностей головы и груди) и их соответствия нормам для гестационного возраста (шкала Fenton в зависимости от пола, 2013) при рождении и далее 1 раз в 2 недели
- оценка психоневрологического развития по шкалам J.Ballard и Dubowitz при рождении и далее 1 раз в 2 недели

- ежедневный расчет суточного объема жидкости и нутриентов (белков, жиров, углеводов и энергии), поступающих с энтеральным и парентеральным питанием
- анализ клинического статуса ребенка за все время наблюдения, результата клинического исхода к моменту выписки, подсчет продолжительности госпитализации, длительности зондового вскармливания, парентерального питания

Лабораторно-инструментальные методы

- биохимический и клинический анализ крови, при подозрении на инфекционный процесс или с целью контроля динамики его течения и оценки эффективности проводимой терапии - СРБ и ПКТ
- рентгенологическое исследование
- нейросонография
- магнитно-резонансная томография головного мозга при наличии показаний (судорожный синдром, несоответствие клинической симптоматики и степени структурных повреждений, определяемых при НСГ; задержка психомоторного развития, несоответствующая клинико-anamnestическим данным неонатального периода и дети, родившиеся с ЭНМТ в связи с высоким риском структурных и очаговых нарушений)

Специальные методы исследования:

- метод определения состава тела с помощью воздухозамещающей плетизмографии с помощью анализатора состава тела PEAPOD (Life Measurementinc., USA). Данный анализатор дает возможность измерить состав тканей - жировой и тощей массы - у детей с весом менее 18 кг. Аппарат вычисляет массу ребенка, затем при размещении младенца в капсуле, масса тела ребенка замещает объем воздуха в капсуле и по принципам газовых законов (закон Бойля-Мариотта) при определении разницы в давлении воздуха между заполненным и пустым пространством в капсуле проводится вычисление объема и плотности тела. Затем с помощью 2-х компонентной модели проводится вычисление доли тощей и жировой массы тела.
- мониторинг церебральных функций (ЦФМ) проводился методом амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) аппаратом «Энцефалан» (ООО НПКФ «Медиком МТД», Россия). Запись аЭЭГ велась в течение 3 и более часов.
- методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилось определение полиморфизмов генов ароматазы (*CYP19A1*), ИЛ-6, лептина и рецептора лептина (*LEP* и *LEPR*), гена *FTO*, имеющих взаимосвязь с развитием метаболического синдрома.

Статистические методы

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием критерия Стьюдента (Т-критерия) для нормально распределенных показателей и статистического непараметрического критерия - точного метода Фишера, не зависящего от характера распределения показателя. Вычисляется также относительный риск каждой градации факторов риска (признаков) с доверительным 95% интервалом. Для формирования графиков, а также для проверки нормальности распределения количественных признаков, получения описательной статистики и проведения сравнения сформированных групп пациентов с использованием критериев Стьюдента (Т-критерия) и Манна-Уитни (для признаков, имеющих отличное от нормального распределение) использованы пакеты программ EXCEL 2010 и STATISTICA 6.0.

2. Результаты исследования

Структура заболеваемости и клинические особенности патологии неонатального периода у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития

По результатам проведенного анализа структуры клинических диагнозов при выписке детей из стационара было выявлено, что наиболее часто ($p=0,02$) в группе новорожденных с ЗВУР встречались метаболические нарушения (остеопения, гипوماгнемия, гипокальциемия) - в 12,9% случаев, против 4,5% в группе контроля (рисунок 1). Однако в структуре этих состояний достоверные различия отмечались лишь в частоте встречаемости метаболической болезни костей – в I группе у 11,4% детей, во II группе у 3,2% ($p=0,01$). Среди нарушений углеводного обмена только у новорожденных с ЗВУР встречались эпизоды гипергликемии – в 5,7% случаев, когда как в контрольной группе уровень глюкозы не повышался за все время наблюдения ($p=0,0028$). Частота гипогликемии в обеих группах статистически не различалась, однако отмечалась тенденция к ее преобладанию у детей с ЗВУР (2,9% против 0,6% в контрольной группе).

Заболевания дыхательной системы, включающие в себя как заболевания инфекционно-воспалительного характера (врожденная и неонатальная пневмония), так и другие дыхательные расстройства (респираторный дистресс-синдром, транзиторное тахипноэ), напротив, достоверно чаще ($p=0,005$) наблюдались у детей, соответствующих сроку гестации (в 84,7%) случаев против 68,6%) (рисунок 1).

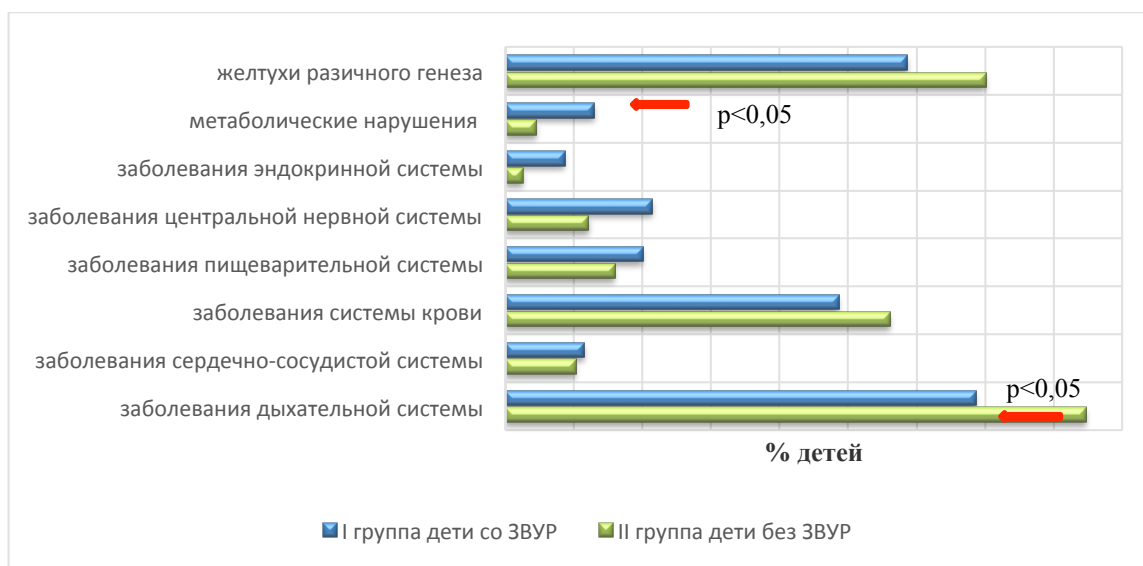


Рисунок 1. Анализ частоты встречаемости различных групп заболеваний у детей с ЗВУР и без ЗВУР

В структуре заболеваний органов дыхания достоверные различия были получены только в частоте встречаемости респираторного дистресс-синдрома. В основной группе она составила всего 5,7%, тогда как в группе контроля 42% ($p=0,003$).

В структуре всех зарегистрированных неврологических диагнозов (ВЖК I, II, III степени, церебральная ишемия, ПВЛ, неонатальные судороги, гемипарез, гидроцефалия) статистической значимости достигли различия только в частоте встречаемости внутрижелудочковых кровоизлияний I степени – они преобладали у детей с ЗВУР (21,4% и 11,5% соответственно; $p=0,048$). Перевентрикулярная лейкомаляция в качестве исхода перенесенных ишемических нарушений была отмечена у 4,3% детей с ЗВУР и у 1,3% без ЗВУР, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в этих показателях, обращает на себя внимание общая тенденция к большей частоте ПВЛ у новорожденных, малых к сроку гестации. Частота встречаемости остальных неврологических диагнозов была незначительной и различия не достигли статистической достоверности.

При анализе структуры заболеваний пищеварительной системы (НЭЖ, дискинезия ЖКТ, неонатальный холестаз) у новорожденных статистически достоверные различия были выявлены только в частоте встречаемости некротизирующего энтероколита – его доля составила 14,3% в группе детей с ЗВУР и 3,8% в контрольной группе ($p=0,04$).

В структуре гематологических нарушений (анемии недоношенных, тромбоцитопении, полицитемия, кровоизлияния в кожу, легочное кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение) статистическая достоверность была получена лишь в частоте тромбоцитопении, случаи которой были зарегистрированы только у детей с ЗВУР (4,3% случаев) ($p=0,009$).

Частота патологий со стороны сердечно-сосудистой системы (недостаточность кровообращения, ФФК, ГЗФАП, врожденные пороки сердца, легочная гипертензия) достоверно не различалась у детей с ЗВУР и без ЗВУР.

Из эндокринологических заболеваний у всех наблюдаемых детей встречались гиперинсулинизм, гипотироксинемия, гипокортицизм, однако все случаи были единичными, и статистически достоверных различий выявлено не было.

В группе детей с ЗВУР частота инфекционной патологии составила 51,4%, когда как в группе без ЗВУР 56,7%. По частоте встречаемости заболеваний инфекционной этиологии, включающих в себя такие заболевания как неонатальный сепсис, неонатальная пневмония, неонатальная инфекция мочевых путей, инфекция, специфичная для перинатального периода, достоверных различий выявлено не было. Однако, среди новорожденных детей из I группы достоверно чаще ($p=0,01$) встречался кандидоз различной локализации (4,3%), при этом среди пациентов из контрольной группы данной патологии выявлено не было.

Наиболее часто тяжесть состояния недоношенных новорожденных определялась течением врожденной пневмонии. В группе глубоко недоношенных детей частота врожденной пневмонии составила 45% среди детей с ЗВУР и 60,6% среди новорожденных без ЗВУР. Среди детей, родившихся на сроке гестации 33-36 недель 36% в подгруппе детей с ЗВУР и 34,9% без ЗВУР. Различия не достигли степени статистической достоверности ($p>0,05$). Всем недоношенным новорожденным детям с диагнозом врожденная пневмония был проведен анализ лабораторных показателей на 1 и 3 сутки жизни.

В первые сутки жизни у глубоко недоношенных детей с ЗВУР достоверно чаще, чем в контрольной подгруппе встречались: лейкопении (46,7% против 11,1%; $p=0,006$), нейтропении (100% против 75,6%; $p=0,045$) и тромбоцитопении (80% против 20%; $p=0,000$). Повышения лейкоцитов в подгруппе глубоко недоношенных с задержкой внутриутробного развития в первые сутки жизни не отмечалось, в контрольной группе его доля также была незначительной (2,2%) ($p>0,05$).

На третьи сутки жизни у глубоко недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития достоверно чаще встречались лейкопении (46,7% и 13,3% соответственно; $p=0,01$), нейтропении (53,3% и 22,2% соответственно; $p=0,045$) и тромбоцитопении (66,7% и 26,7% соответственно; $p=0,01$) несмотря на проводимую антибактериальную терапию.

Помимо клинического анализа крови, на 3 сутки жизни новорожденным детям из всех подгрупп контролировались концентрация С-реактивного белка (СРБ) и

прокальцитониновый тест (ПКТ). У глубоко недоношенных детей из подгруппы Ia достоверно реже отмечалось повышение ПКТ (50%), чем в контрольной группе (83,3%,) ($p=0,045$). Частота повышения СРБ в ответ на инфекционный процесс статистически не различалась в обеих группах ($p>0,05$) и составляла 40% и 15,9% соответственно.

В подгруппе недоношенных детей, родившихся на сроке гестации 33-36 недель, с течением врожденной пневмонии в клиническом анализе крови в первые сутки жизни лейкопении встречались только у детей с ЗВУР (12,5%) ($p=0,006$). В большинстве случаев уровень лейкоцитов соответствовал норме в обеих подгруппах (87,5% у детей с ЗВУР и у 95% без ЗВУР) и статистически не различался ($p>0,05$). Количество нейтрофилов в первые сутки жизни статистически не различалось ($p>0,05$), однако в подгруппе Ib отмечалась тенденция к большей частоте нейтропений, чем в контрольной подгруппе (62,5% и 42% соответственно). Изменения в количестве тромбоцитов в первые сутки жизни были также статистически не значимы ($p>0,05$). Однако отмечалась тенденция к большей частоте тромбоцитопений в подгруппе детей с задержкой развития (37,5% и 10% соответственно).

На третьи сутки жизни у детей с ГВ 33-36 недель с ЗВУР и без ЗВУР уровень лейкоцитов в 100% и в 90% случаев соответствовал норме ($p>0,05$). Уровень нейтрофилов в подгруппе Ib также у 100% детей был нормальным, в контрольной же подгруппе лишь в 50% ($p=0,03$). По количеству тромбоцитов клинически значимых достоверных различий получено не было ($p>0,05$): нормальный уровень тромбоцитов встречался у 50% детей с ЗВУР и у 80% детей без ЗВУР, тромбоцитопении отмечались у 50% детей с ЗВУР и у 15% без ЗВУР. Реактивность СРБ и ПКТ в обеих подгруппах не различалась ($p>0,05$): ПКТ повышался у 100% детей в основной подгруппе и 94,4% в контрольной; СРБ в 50% и в 30% случаях соответственно.

Анализ частоты потребности в респираторной терапии показал, что у глубоко недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития врожденная пневмония протекала тяжелее, чем у детей из контрольной группы. Об этом свидетельствует достоверно большая частота потребности в проведении ВЧОВЛ (35% против 8,5%; $P=0,07$), традиционной искусственной вентиляции легких (60% против 28,2%; $p=0,02$) и неинвазивной вентиляции методом *ViPhasic* в данной группе детей (95% против 70,4%; $p=0,04$). Так же в группе Ia достоверно чаще требовалась дотация дополнительного кислорода (95% против 71,8%; $p=0,04$).

Новорожденных с ЗВУР, чей гестационный возраст составлял 33-36 недель, реже нуждались в проведении респираторной терапии, чем дети из контрольной подгруппы. (рисунок 2).

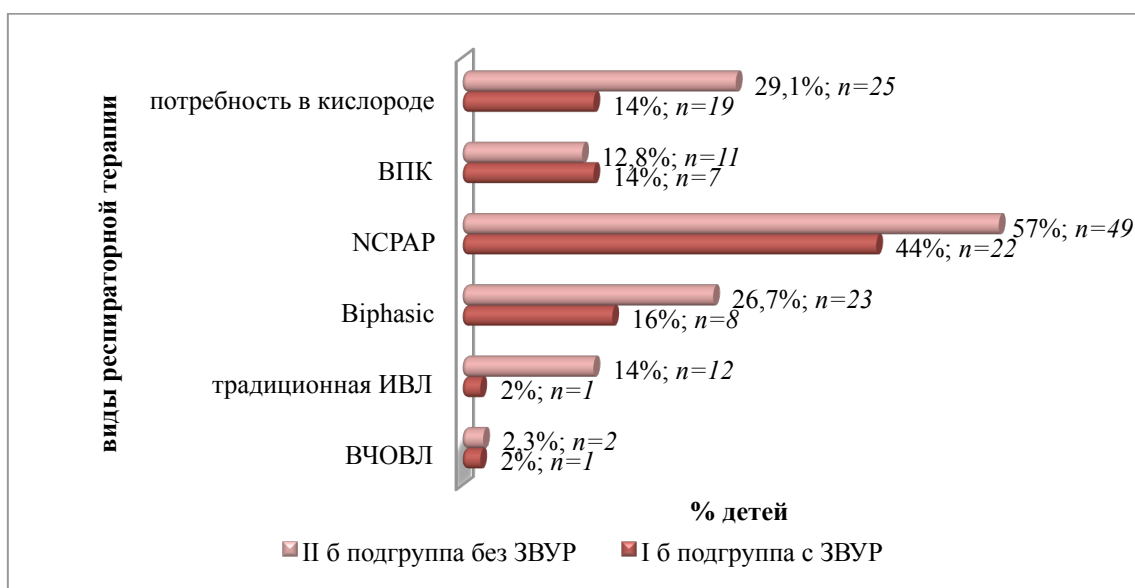


Рисунок 2. Доля различных методов респираторной терапии у недоношенных детей с ГВ 33-36 недель с ЗВУР и без ЗВУР с врожденной пневмонией.

В ходе исследования было выявлено, что у детей с ЗВУР был достоверно больше койко-день ($36,9 \pm 3,88$ против $29,8 \pm 1,62$; $p=0,045$) и, соответственно, был выше ПКВ на момент выписки (таблица 1). Данный факт был связан с более медленным формированием навыка нутритивного сосания (таблица 1), сложностями в наращивании объема энтерального питания при наличии дискинезии ЖКТ и большей частотой НЭК, описанных выше.

Таблица 1. Длительность койко-дня, зондового вскармливания и общая динамика массы тела у новорожденных с ЗВУР и без ЗВУР

Признак	Исследуемые группы		P
	I группа	II группа	
Средний возраст на момент выписки (недели)	$38,48 \pm 0,3$	$36,65 \pm 0,13$	0,000
Средняя длительность зондового вскармливания (сутки)	$27,21 \pm 3,6$	$18,61 \pm 1,41$	0,008
Кормление из соски в полном объеме, (сутки жизни)	$26,92 \pm 3,5$	$21,26 \pm 1,49$	0,08
День максимальной потери веса (сутки жизни)	$3,97 \pm 0,23$	$4,98 \pm 0,15$	0,000
Потеря веса более 10%, %	10,1	19,7	0,05
Средний день достижения массы при рождении, (сутки жизни)	$8,36 \pm 0,43$	$11,16 \pm 0,41$	0,000

Оценка функционального состояния ЦНС методом аЭЭГ

При анализе результатов данных аЭЭГ, проведенной на первой неделе жизни, в подгруппах глубоко недоношенных детей было выявлено, что у детей с ЗВУР достоверно чаще отмечаются признаки функциональной незрелости ЦНС в виде отсутствия циклов «сон-бодрствование» (SWC) и прерывистости паттерна. По амплитудным характеристикам БЭА различия не достигли степени статистической значимости (таблица 2).

В подгруппах недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 33-36 недель по результатам мониторинга церебральных функций методом аЭЭГ, проведенного в течение первой недели жизни, не было выявлено статистически достоверных различий в степени функциональной зрелости БЭА (таблица 2).

Таблица 2. Характеристики паттерна аЭЭГ при проведении мониторинга церебральных функций в раннем неонатальном периоде

Показатель	Исследуемые подгруппы		P
	Ia подгруппа	IIa подгруппа	
Сформированные циклы «сон-бодрствование», %	0	18,8	0,009
Непрерывность паттерна, %	47,4	76,8	0,01
Амплитуда максимальная, мкВ	31,4±3,47	29,31±1,45	0,5
Амплитуда минимальная, мкВ	4,3±0,36	4,88±0,17	0,1
Показатель	Iб подгруппа	IIб подгруппа	P
Сформированные циклы «сон-бодрствование», %	36,7	47,5	0,7
Непрерывность паттерна, %	87,8	85	0,7
Амплитуда максимальная, мкВ	27,44±1,08	30,87±1,18	0,05
Амплитуда минимальная, мкВ	5,69±0,26	5,46±0,16	0,5

Пик активного формирования циклов «сон-бодрствование» у детей с ЗВУР с ГВ 25-32 недели происходил позже, чем у детей из контрольной подгруппы (к 37,75±0,65 нед. против 34,33±0,39 нед.; p=0,003). Постоянный паттерн также формировался позднее у новорожденных с ЗВУР (35,25±0,87 нед. против 32,54±0,29 нед.; p=0,0006).

Среди детей с ГВ 33-36 недель были получены схожие данные: цикл "сон-бодрствование" в подгруппе ЗВУР формировался позднее, чем в группе контроля (36,08±0,3 нед. против 34,97±0,3 нед.; p=0,006), а постоянный паттерн аЭЭГ определялся

лишь с 35 недели в основной подгруппе ($35,79 \pm 0,17$), что было достоверно позже ($p=0,0002$), чем в контрольной ($34,75 \pm 0,1$).

Несмотря на выявленные различия по скорости формирования БЭА, к постменструальному возрасту 37 недель новорожденные с ЗВУР по степени зрелости не отличались от детей из контрольной группы.

Для квантификации зрелости паттерна аЭЭГ у недоношенных новорожденных была проведена оценка по шкале В.Бурджалова (рисунок 3 и 4). Было выявлено, что все наблюдаемые недоношенные новорожденные отставали от нормативных показателей для своего возраста в течение всего периода пребывания в стационаре. Однако глубоко недоношенные новорожденные с ЗВУР имеют достоверно более низкую оценку как при первом осмотре ($3,79 \pm 2,5$ против $5,93 \pm 2,40$; $p=0,001$), так и на момент выписки в ПМВ 37 недель и более ($6,58 \pm 2,34$ против $7,93 \pm 1,51$ $p=0,004$) (рисунок 3).

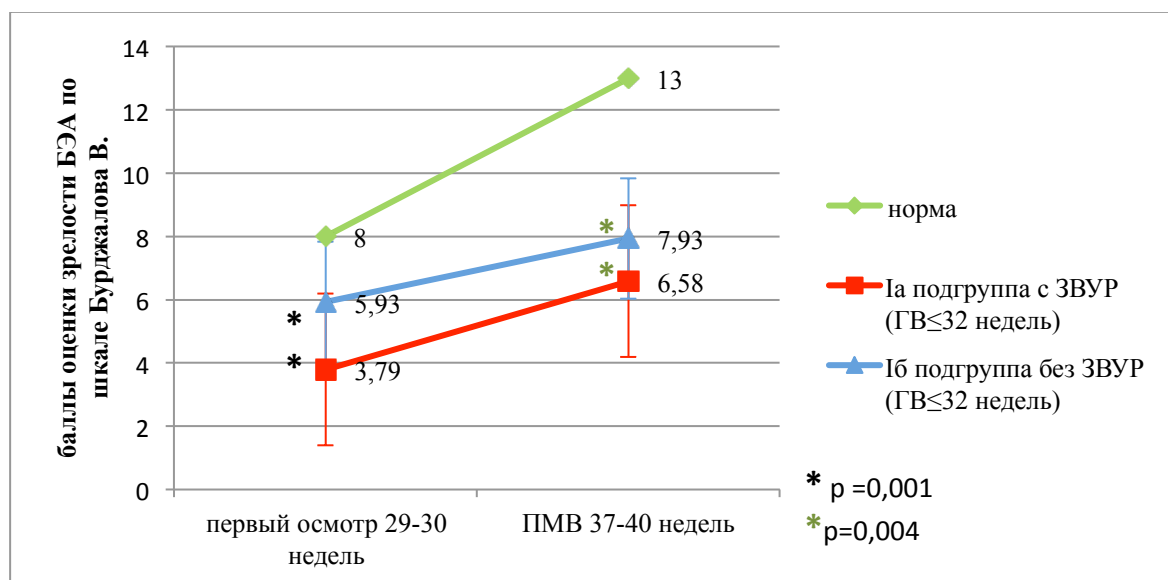


Рисунок 3. Квантификация изменений зрелости аЭЭГ паттерна на момент первого осмотра и на момент выписки у глубоко недоношенных новорожденных с ЗВУР и без ЗВУР.

Среди детей с ГВ 33-36 недель в обеих подгруппах отмечалось отставание от нормативных показателей, однако статистической достоверности выявленные различия не достигли (рисунок 4).

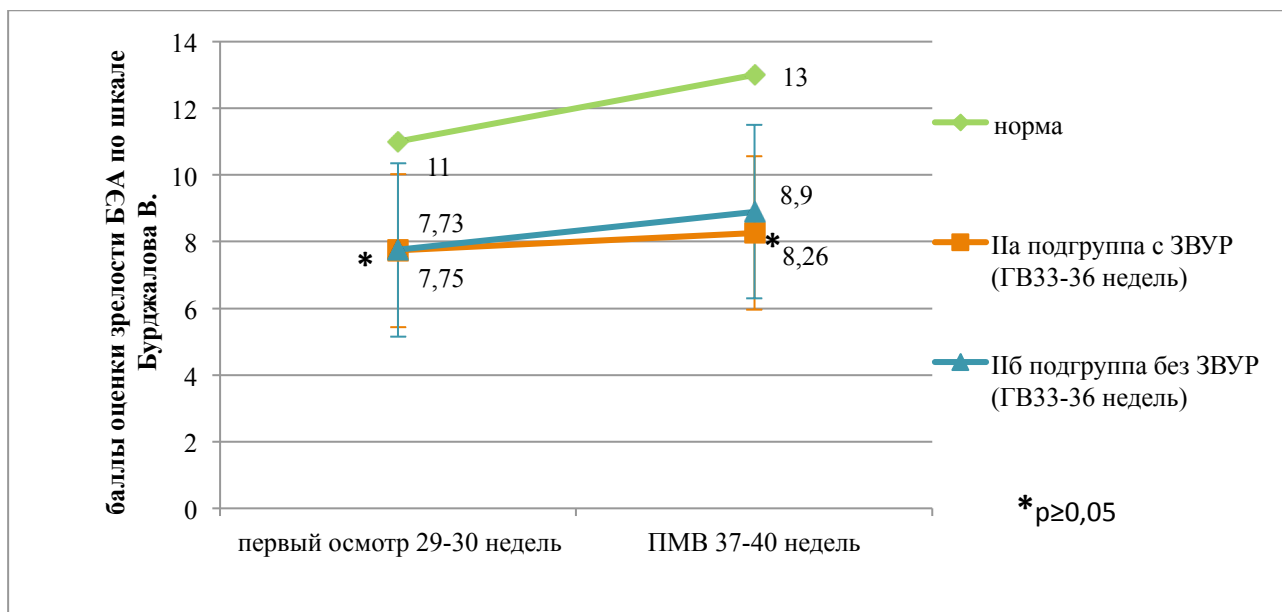


Рисунок 4. Квантификация изменений зрелости аЭЭГ паттерна на момент первого осмотра и на момент выписки в когорте недоношенных новорожденных с ГВ 33-36 недель с ЗВУР и без ЗВУР.

Структурная оценка головного мозга

Гиперэхогенность в ПВ областях является наиболее часто встречаемым неспецифическим ультразвуковым признаком и связано с незрелостью белого вещества. Однако, при сравнении частоты ее встречаемости у детей с ЗВУР и без ЗВУР как при рождении, так и на момент выписки достоверных различий выявлено не было.

Внутрижелудочковые кровоизлияния были выявлены у 15,4% детей, включенных в исследование. Из 35 случаев ВЖК (15,4%) антенатально выявленными и, соответственно, врожденными, были 10,6%, а 4,8% ВЖК были диагностированы постнатально. Наиболее часто отмечались ВЖК I степени, причем преобладали они среди глубоко недоношенных детей. Так, в подгруппе глубоко недоношенных новорожденных с ЗВУР было выявлено достоверно большее ($p=0,01$) количество детей с ВЖК I степени - 45% (против 16,9% в контрольной группе). ВЖК II и III степени носили лишь эпизодический характер, и частота их встречаемости достоверно не различалась между подгруппами.

С целью оценки структуры головного мозга, выявления очагов с высокой интенсивностью сигнала и их взаимосвязи с неврологическим развитием детей, при наличии показаний в ПМВ 37-40 недель дополнительно новорожденным из обеих групп проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга. Анализ данных инструментального и клинического обследования глубоко недоношенных детей (15 детей

с ЗВУР - подгруппа Ia и 12 без ЗВУР - подгруппа Па) показал, что частота встречаемости чрезмерно высокой интенсивности сигнала различных степеней выраженности по данным МРТ головного мозга не различается у детей с ЗВУР и без ЗВУР.

По результатам МРТ головного мозга было выявлено, что DEHSI наблюдалось у большинства глубоко недоношенных новорожденных (рисунок 5). Нормальный сигнал от белого вещества, достоверно чаще отмечался в подгруппе детей с ЗВУР ($p=0,001$) (рисунок 5). DEHSI I, II, III степени встречалось с примерно одинаковой частотой в обеих подгруппах и выявленные различия не достигли степени статистической достоверности (рисунок 5).

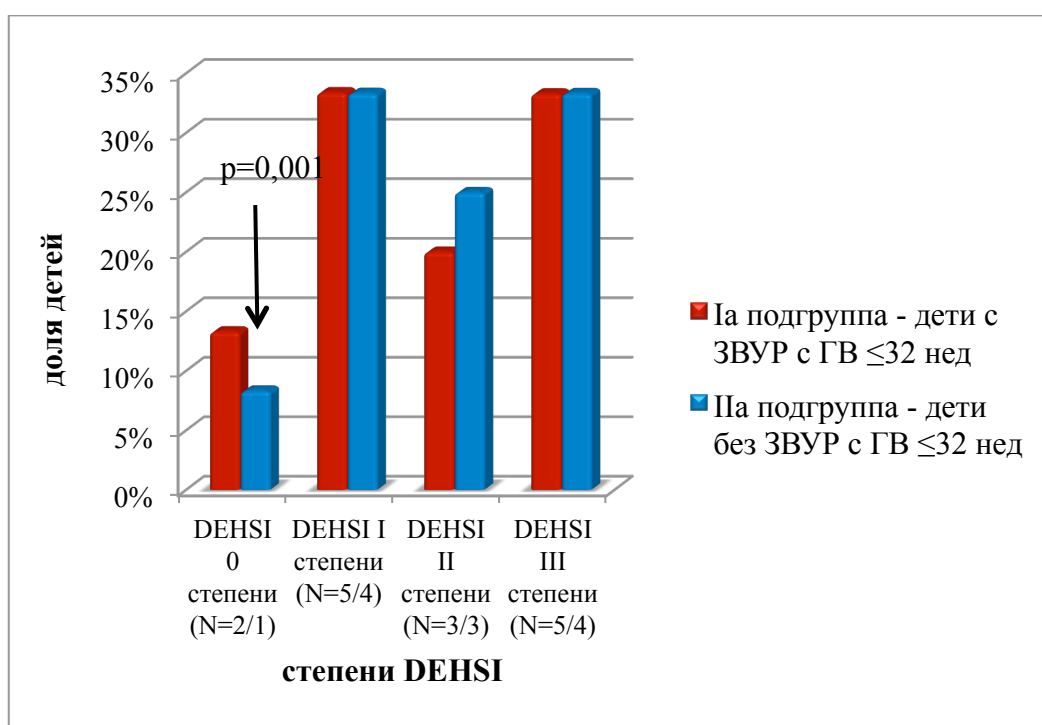


Рисунок 5 - Доля детей с различными степенями DEHSI в группе глубоко недоношенных новорожденных с ЗВУР и без ЗВУР.

По данным МРТ головного мозга в когорте глубоко недоношенных новорожденных были выявлены также такие патологии, как внутрижелудочковые кровоизлияния I, II, III степеней, ПВЛ, однако частота встречаемости данных патологий в сформированных подгруппах не отличалась.

Для достоверной оценки взаимосвязи чрезмерно высокой интенсивности сигнала и темпов физического и неврологического развития, все дети, вошедшие в данное исследование, были оценены по шкалам Ballard и Dubowitz, а для функциональной оценки состояния ЦНС было проведено ЦФМ методом аЭЭГ. Было выявлено, что на момент

выписки доля детей с отставанием физической и нервно-мышечной зрелости статистически не различалась. Результаты оценки становления зрелости биоэлектрической активности головного мозга у глубоко недоношенных новорожденных также продемонстрировало отсутствие статистически достоверных различий.

На момент выписки заболевания ЦНС (ВЖК I, II, III степени, церебральная ишемия, церебральная депрессия, церебральная возбудимость, ПВЛ, неонатальные судороги, гемипарез и гидроцефалия) были диагностированы с одинаковой частотой у глубоко недоношенных детей, статистически достоверных различий в частоте встречаемости той, или иной патологии выявлено не было.

Таким образом, было выявлено, что частота встречаемости чрезмерно высокой интенсивности сигнала различных степеней выраженности по данным МРТ головного мозга не различается у детей с ЗВУР и без ЗВУР. Также не было выявлено взаимосвязи с результатами оценки нервно-мышечной зрелости по шкалам Ballard и Dubowitz и со степенью задержки по данным аЭЭГ.

Особенности физического развития недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития

При анализе динамики массы тела новорожденных, было выявлено, что ранняя постнатальная убыль массы тела более 10% от массы тела при рождении у детей с ЗВУР происходила реже, чем у детей без ЗВУР (10,1% против 19,7%; $p=0,045$), а убыли массы более 15% не отмечалось вовсе. Процесс восстановления массы тела до исходной при рождении после постнатальной потери в группе детей с задержкой внутриутробного развития происходил достоверно быстрее ($p=0,000$) и завершался к 8,4 дню жизни, что было в среднем на 3 дня раньше, чем в контрольной группе.

Среднесуточная прибавка в массе тела не различалась у детей с ЗВУР и без ЗВУР, однако, по линейному графику видно, что линейный тренд динамики веса у новорожденных с задержкой развития имеет более уплощенный вид, чем в контрольной группе (рисунок 6).

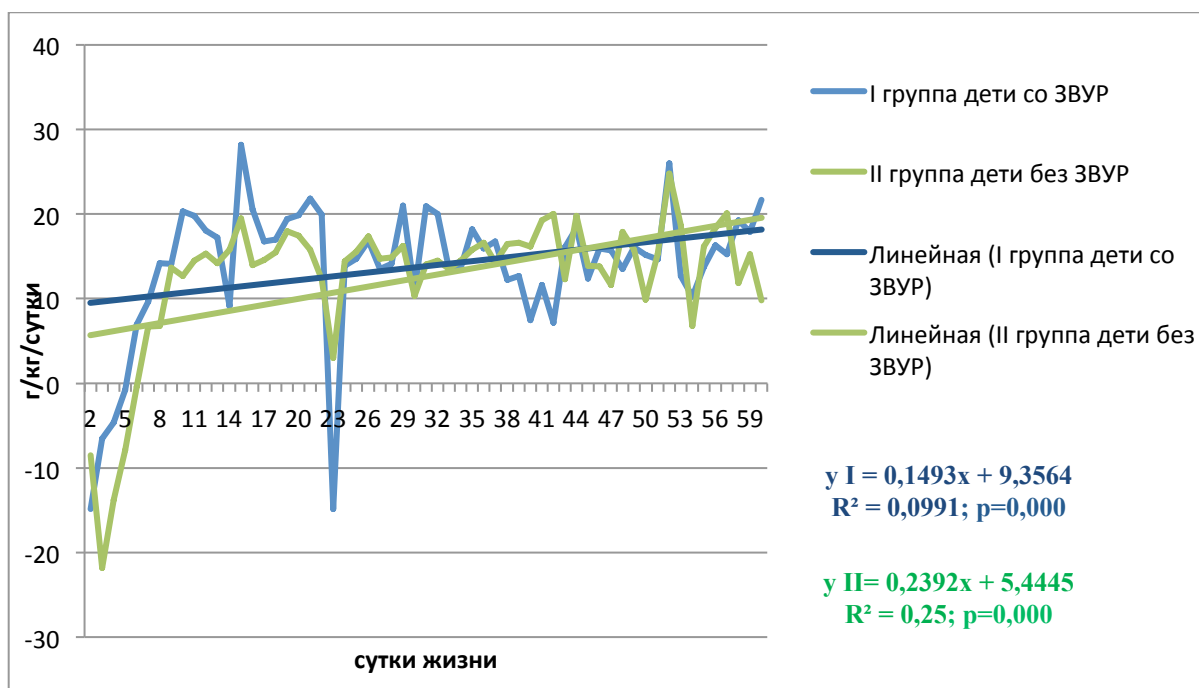


Рисунок 6. Динамика среднесуточной прибавки в весе (г/кг/сут) в I и II группах

Средняя прибавка длины тела статистически не различалась и составила $1,04 \pm 0,34$ см/нед в группе детей с ЗВУР и $0,96 \pm 0,08$ см/нед в группе новорожденных, соответствующих гестационному возрасту.

При исследовании состава тела методом воздухозамещающей плетизмографии (PeaPod), начиная с ПКВ 34 недели до 39 недели ПКВ, доля жировой массы у детей со ЗВУР была достоверно ниже, чем в группе детей, соответствующих сроку гестации (рисунок 7).

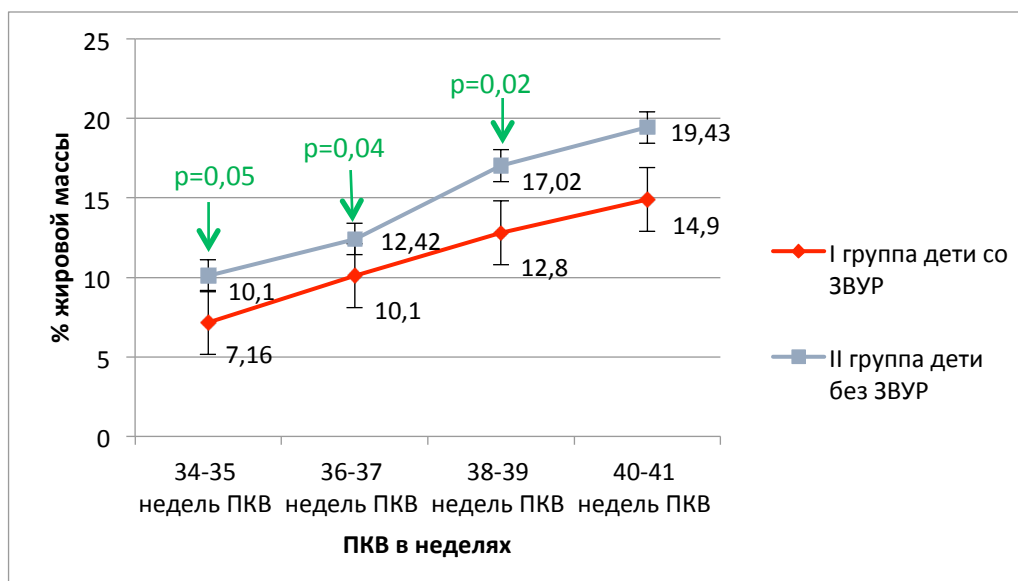


Рисунок 7. Динамика прироста жировой массы (%) в I и II группах

При анализе частоты постнатальной гипотрофии в группе недоношенных новорожденных, родившихся на 32 и менее неделе гестации было выявлено, что дефицит массы тела на момент выписки из стационара отмечался у 100% детей со ЗВУР и у 25,3% детей, соответствующих сроку гестации ($p=0,000$). У новорожденных с ГВ 33-36 недель частота постнатальной гипотрофии была чуть ниже и составила 90% у детей с ЗВУР и 26,7% у детей, соответствующих сроку гестации ($p=0,000$).

Стато-моторное развитие недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития

При проведении первой оценки новорожденных по шкалам Ballard и Dubowitz в первые 42 часа жизни среди глубоко недоношенных новорожденных отставание от своего ГВ чаще отмечалось у детей с ЗВУР (94,7% против 48,6%; $p=0,000$). Средний срок отставания от ГВ составлял $2,8\pm 0,38$ недель среди новорожденных с ЗВУР и $1,01\pm 0,15$ недель у детей, соответствующих сроку гестации ($p=0,000$). На момент выписки из стационара в ПМВ 37-40 недель преобладание детей с отставанием от ПМВ была также выше среди новорожденных с ЗВУР (47,4% против 16,9%; $p=0,004$).

Среди детей, родившихся на сроке гестации 33-36 недель, результаты обследования продемонстрировали схожую тенденцию – преобладание отставания степени физической и нервно-мышечной зрелости в подгруппе новорожденных с ЗВУР. При первичном обследовании отставали от нормативов для своего возраста 58% детей с ЗВУР и 25,6% в контрольной подгруппе ($p=0,0002$), средний срок отставания составил $1,62\pm 0,25$ недель и $0,47\pm 0,11$ недель соответственно ($p=0,0001$). В ПМВ 37-40 недель 50% детей с ЗВУР и 16,9% без ЗВУР отставали от нормативных показателей нервно-мышечной и физической зрелости ($p=0,001$).

Частота полиморфизмов генов жирового метаболизма у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития

111 недоношенным новорожденным детям от одноплодных беременностей был проведен анализ полиморфизма генов лептина и рецептора лептина (*LEP*, *LEPR*), гена *FTO*, ассоциированного с жировой массой, гена *IL6*, связанного с развитием метаболических нарушений, в том числе ожирения и сахарного диабета и гена ароматазы *CYP19*, влияющего на синтез эстрогенов и, следовательно, на жировой обмен. Были выявлены статистически значимые различия в распределении аллелей в полиморфном локусе гена *CYP19A1AgtGrs2414096*. В генотипе детей с ЗВУР преобладала встречаемость

аллеля А, когда как у детей без ЗВУР аллеля G. При этом у новорожденных с ЗВУР генотип А/А встречался у 51,5% детей, генотип А/Г у 33,3%, генотип G/G у 15,2% (Рисунок 8).

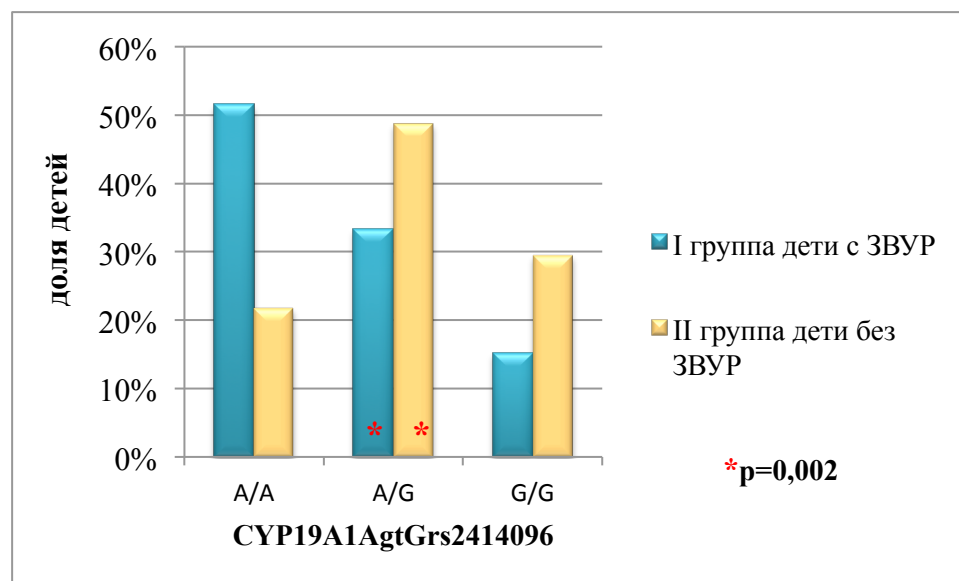


Рисунок 8. Распределение генотипов полиморфного локуса *rs2414096* в гене *CYP19A1* у детей с задержкой внутриутробного развития и соответствующих сроку гестации

Чаще всего в исследуемой группе детей встречались два гаплотипа: AAC (45%) и GGC (33,3%), первый из которых ассоциирован со ЗВУР, а второй является протективным. Распространенность любого из остальных гаплотипов не превышала 10%. Таким образом, достаточно определения только одного маркера *rs2414096* для идентификации гаплотипа риска.

На основании полученных результатов, можно сделать вывод, что наличие генотипа А/А полиморфного локуса *rs2414096* в гене *CYP19A1*, регулирующего синтез фермента ароматазы, участвующего в обмене половых гормонов, у детей с задержкой внутриутробного развития может быть причиной постнатальной гипотрофии и динамики кривой увеличения массы счет большего прироста жировой массы по сравнению с детьми, соответствующими сроку гестации (χ^2 с поправкой Бонферрони, $p=0,002$; ОШ=3,8 (95% ДИ 1,6-9,09)).

Вскармливание глубоко недоношенных новорожденных с задержкой внутриутробного роста

Необходимость проведения парентерального питания отмечалась у всех глубоко недоношенных новорожденных, однако его продолжительность была достоверно выше в подгруппе детей с ЗВУР ($26,25 \pm 2,95$ дней против $15,25 \pm 0,95$ дней; $p=0,0007$). Среди детей с ГВ при рождении 33-36 недель потребность в проведении ПП отмечалась чаще у новорожденных с ЗВУР (93% против 73%; $p=0,01$), однако не смотря на тенденцию к большей продолжительности проведения ПП у исследуемой подгруппы, выявленные различия не достигли степени статистической достоверности ($7,55 \pm 0,78$ дней против $6,74 \pm 0,38$; $p>0,05$).

Основным питательным субстратом во всех подгруппах являлось грудное молоко, и частота его применения превышала 50%, а выявленные различия не достигали статистической достоверности. Обогачитель грудного молока среди глубоко недоношенных детей с ЗВУР применялся чаще, чем у детей из контрольной подгруппы (91,7% против 58,5%; $p=0,0002$). У новорожденных с ГВ 33-36 недель фортификатор грудного молока использовался в 1,5 раза чаще в подгруппе детей с ЗВУР по сравнению с подгруппой детей без ЗВУР (16,2% и 10,8%, соответственно, $p=0,035$).

Все новорожденные, вошедшие в исследование, получали суточную дотацию жидкости, соответствующую рамкам физиологической потребности. Дотация белка в первые сутки жизни в обеих группах была выше у новорожденных с ЗВУР (Таблица 3).

Таблица 3. Дотация белка у недоношенных новорожденных с ЗВУР и соответствующих сроку гестации с ГВ 25-32 недели (г/кг/сутки)

Возраст	Обеспечение жидкостью, г/кг/сутки в исследуемых подгруппах		P
	Ia подгруппа	IIa подгруппа	
1 сутки	$94,73 \pm 1,59$	$84,92 \pm 0,96$	0,000005
7 сутки	$160,7 \pm 6,56$	$165,17 \pm 1,87$	$>0,05$
14 сутки	$178,25 \pm 3,59$	$171,71 \pm 1,73$	$>0,05$
21 сутки	$168,36 \pm 3,07$	$168,16 \pm 1,58$	$>0,05$
28 сутки	$167,7 \pm 4,02$	$167,27 \pm 1,44$	$>0,05$
35 сутки	$172,26 \pm 2,52$	$166,80 \pm 1,80$	$>0,05$
42 сутки	$171,19 \pm 3,04$	$167,34 \pm 1,94$	$>0,05$
56 сутки	$172,5 \pm 2,90$	$165,96 \pm 2,22$	$>0,05$
	IIa подгруппа	IIб подгруппа	P
1 сутки	$1,78 \pm 0,16$	$1,43 \pm 0,08$	0,05
7 сутки	$3,57 \pm 0,09$	$3,19 \pm 0,06$	0,001
14 сутки	$3,70 \pm 0,11$	$3,56 \pm 0,09$	$>0,05$

21 сутки	4,08±0,19	3,53±0,22	>0,05
----------	-----------	-----------	-------

Основная доля белка у детей с ЗВУР в течение первых 3 недель обеспечивалась за счет парентерального введения, это было связано с более щадящим темпом увеличения объема энтерального питания.

Дотация энергии в 1-е сутки жизни не различалась между новорожденными с ЗВУР и без ЗВУР (у глубоко недоношенных новорожденных: 45,9±1,4 и 45,5±0,8 ккал/кг/сут; у детей с ГВ возрастом 33-36 недель: 36,4±2,2 и 39,2±1,4 ккал/кг/сут соответственно). Однако в течение первой недели жизни энергообеспечение у глубоко недоношенных новорожденных с ЗВУР было достоверно меньше, чем в подгруппе контроля (81,73±3,88 и 100,32±1,82 ккал/кг, соответственно, $p < 0,0001$). Это было обусловлено меньшей дотацией жиров и углеводов при парентеральном питании, в связи с более частым развитием гипергликемии у детей с ЗВУР. В течение 2-х – 6-ти недель жизни статистически значимых различий по энергообеспечению в этих подгруппах не отмечалось.

У детей с ЗВУР, родившихся на 33-36 неделе гестации, энергообеспечение на 1-й неделе было выше, чем в контрольной подгруппе (111,08±2,46 ккал/кг/сут против 103,41±1,69 ккал/кг/сут, $p=0,01$). В дальнейшем на 2-3 неделе жизни достоверных отличий выявлено не было.

Выводы

1. Средняя суточная прибавка массы тела у недоношенных детей с ЗВУР и у детей, соответствующих сроку гестации, достоверно не отличается, однако, темпы прибавки массы тела у новорожденных с ЗВУР недостаточны, что является причиной высокой частоты постнатальной гипотрофии у этих детей.
2. Доля жировой массы у детей с ЗВУР ниже, чем у детей, соответствующих сроку гестации и, в среднем, составляет в ПМВ 34-35 недель 7,16±1,15%, по сравнению с 10,1±0,4% у детей, соответствующих сроку гестации, эти различия сохраняются до ПКВ 38-39 недель.
3. В структуре заболеваний у недоношенных детей с ЗВУР преобладает врожденная пневмония, тяжелое течение которой требует длительной респираторной терапии, однако воспалительная реакция характеризуется угнетением белого и мегакариоцитарного ростков кроветворения, что, с учетом неспецифичности симптомов инфекционного токсикоза, может затруднять выявление инфекционно-воспалительного процесса.

4. Для недоношенных детей с ЗВУР характерна высокая частота развития таких заболеваний, как некротизирующий энтероколит, нарушения углеводного обмена, анемии, тромбоцитопении, лейкопении, остеопении, которые вносят существенный вклад в формирование постнатальной гипотрофии и отставание в развитии у детей с ЗВУР.
5. Для глубоко недоношенных новорожденных с ЗВУР в раннем неонатальном периоде свойственна задержка становления биоэлектрической активности головного мозга, которая характеризуется множественными признаками незрелости (отсутствие циклов «сон-бодрствование», прерывистый характер паттерна) однако, к ПМВ 37-40 недель показатели зрелости БЭА головного мозга не отличаются от таковых у детей без ЗВУР. Чрезмерно высокий сигнал от белого вещества головного мозга характерен для глубоко недоношенных детей, независимо от ЗВУР, и отражает незрелость ЦНС и организма ребенка в целом.
6. Установлена прямая взаимосвязь между частотой встречаемости генотипа С/С полиморфного локуса гена IL6174CgtG и задержкой внутриутробного развития у недоношенных детей, что, возможно, влияет на формирование метаболического синдрома в дальнейшем. Наличие генотипа А/А полиморфного локуса rs2414096 в гене СYP19A1 у детей с задержкой внутриутробного развития может быть причиной большего прироста жировой массы по сравнению с детьми, соответствующими сроку гестации.
7. Вскармливание детей с ЗВУР с использованием максимальных доз нутриентов в расчете на фактическую массу тела является безопасным, обеспечивает средне суточную прибавку массы тела, близкую к аналогичному показателю у детей без ЗВУР, хотя и не предотвращает развитие постнатальной гипотрофии.

Практические рекомендации

1. В связи со снижением количества лейкоцитов и тромбоцитов, а также слабо выраженная реакция маркеров воспаления в ответ на инфекционный процесс рекомендуется усиление контроля динамики клинических проявлений заболеваний инфекционно-воспалительного генеза.
2. В связи с большей частотой метаболических нарушений у детей с ЗВУР в виде остеопении, гипомагниемии, гипокальциемии рекомендуется регулярный контроль концентрации электролитов (не реже 1 раза в неделю). При выявлении патологических отклонений этих показателей от нормы необходимо проведение

ранней коррекции выявленных нарушений, длительное использование обогатителя грудного молока.

3. Вскармливание недоношенных детей с ЗВУР, в отличие от вскармливания недоношенных, соответствующих гестационному возрасту, рекомендуется проводить с использованием максимально высоких допустимых доз белка и энергии, рассчитанных на фактическую массу тела, с учетом осложнений, свойственных этим детям, (высокой частоты нарушений углеводного обмена и дисфункций желудочно-кишечного тракта).
4. Детям с задержкой внутриутробного развития рекомендуется проводить оценку нервно-мышечной зрелости по шкалам Ballard и Dubowitz не только при рождении, но и 1 раз в каждые последующие две недели до достижения постменструального возраста 37-40 недель.

Список сокращений

АБЧН	абсолютное число нейтрофилов
аЭЭГ	амплитудно-интегрированная электроэнцефалография
БЛД	бронхо-легочная дисплазия
БЭА	биоэлектрическая активность головного мозга
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВПК	высокопоточные канюли
ВЧОВЛ	высокочастотная осцилляторная вентиляция легких
ГВ	гестационный возраст
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЗВУР	Задержка внутриутробного развития
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИЛ 6	интерлейкин 6
НСГ	нейросонография
НЭК	некротизирующий энтероколит
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОНМТ	очень низкая масса тела при рождении
ОРИТН	отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПВ	перивентрикулярные области
ПВЛ	перивентрикулярная лейкомаляция
ПКВ	Постконцептуальный возраст

ПКТ	прокальцитониновый тест
РДС	Респираторный дистресс синдром
РФ	Российская Федерация
СРБ	С-реактивный белок
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦНС	центральная нервная система
ЦФМ (CFM)	мониторинг церебральных функций (cerebral function monitoring)
ЭНМТ	экстремально низкая масса тела при рождении
ЭЭГ	элеткроэнцефалография
Biphasic	Biphasic Positive Airway Pressure двухфазное постоянное положительное давление в дыхательных путях
CYP 19	ген ароматазы
DEHSI	чрезмерно высокая интенсивность сигнала
FTO	ген ассоциированный с ожирением (fat mass and obesity-associated)
LEP	лептин
LEPR	рецептор к лептину
NCPPAP	постоянное положительное давление в дыхательных путях через назальные канюли
SWC	циклы "сон-бодрствование"

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Кириллова Е.А.**, Орловская И.В., Рюмина И.И. Взаимосвязь темпов физического развития и особенностей вскармливания недоношенных детей с задержкой внутриутробного роста. //Материалы VIII Регионарного научно-образовательного форума "Мать и дитя" М.2015. - С.144-146
2. **Кириллова Е.А.**, Рюмина И.И. Особенности физического развития недоношенных детей с задержкой внутриутробного роста. //Материалы VIII Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» М.2015. - С.62-63
3. **Кириллова Е.А.**, Рюмина И.И. Вскармливание недоношенных новорожденных с задержкой внутриутробного роста. // Материалы IX Регионарного научно-образовательного форума "Мать и дитя" и пленума правления РОАГ М. 2016. - С.152-153;
4. **Кириллова Е.А.**, Ушакова Л.В., Рюмина И.И. Особенности амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития. // Материалы IX Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» М. 2016. -С.26-27
5. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография и селективная церебральная гипотермия в неонатологической практике: пособие для врачей /Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Никифоров Д.В., Ушакова Л.В., Амирханова Д.Ю., **Кириллова Е.А.**, Т.Boone. – М. 2013. - с.10-14. - с.38-41
6. **Кириллова Е.А.**, Рюмина И.И. Особенности физического развития недоношенных детей с задержкой внутриутробного роста. //Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015.-№4. -С.23-24
7. **Кириллова Е.А.** Физическое и психомоторное развитие детей с задержкой внутриутробного роста. //Научно-практический журнал Акушерство и гинекология. 2015.-№11. -С.23-27
8. **Кириллова Е.А.**, Ушакова Л.В., Быченко В.Г. Оценка психоневрологического статуса детей с задержкой внутриутробного развития в неонатальной практике. // Научно-практический журнал Акушерство и гинекология. 2016.-№1. -С.22-27
9. **Кириллова Е.А.**, Ушакова Л.В., Рюмина И.И., Амирханова Д.Ю. Особенности амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у недоношенных детей с

задержкой внутриутробного развития. //Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016.-№3. -С.46-51.

10. Рюмина И.И., **Кириллова Е.А.**, Нароган М.В., Грошева Е.В., Зубков В.В. Вскармливание и постнатальный рост недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития. //Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017.-№1. - С.98-107.