

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мустафина Мария Юрьевна

**ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ, ОТДЕЛЬНЫХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЗМА И КЛЕТОЧНОГО
ЭНЕРГООБМЕНА В ДИНАМИКЕ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ У
ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ В СРОКЕ СВЕРХРАННЫХ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

14.01.08. – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор С.Ю. Захарова

Екатеринбург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Современные аспекты клинической адаптации, метаболизма и клеточного энергообмена у детей, родившихся в сроках сверххранних преждевременных родов (обзор литературы)	10
1.1. Сверххранние преждевременные роды и их влияние на состояние здоровья детей в неонатальный период	10
1.2. Современные стратегии энтерального питания как основа развития детей первого года жизни, родившихся в сроке СПР ...	18
1.3. Характеристика метаболизма и клеточного энергообмена у детей младенческого возраста, родившихся в сроке сверххранних преждевременных родов	24
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	32
Глава 3. Клиническая характеристика наблюдаемых ДЕТЕЙ и результаты лабораторного обследования в периоде новорождённости и по достижению постконцептуального возраста 38-40 недель	39
3.1. Состояние здоровья и особенности течения беременности у матерей, родивших в сроке СПР	39
3.2. Особенности течения неонатального периода детей, родившихся в сроке СПР	44
3.3. Оценка здоровья и физического развития наблюдаемых детей при достижении постконцептуального возраста 38 – 40 недель	48
3.4. Результаты исследования показателей метаболизма и клеточного энергообмена у детей, родившихся в сроке СПР, в периоде новорождённости и по достижению ими ПКВ 38 - 40 недель	53
Глава 4. Оценка здоровья и результаты лабораторного обследования детей, родившихся в сроке СПР, на первом году жизни	65

4.1	Состояние здоровья, оценка физического и нервно-психического развития детей, родившихся в сроке СПР, на первом году жизни.....	65
4.2.	Структура инвалидизации наблюдаемых детей.....	73
4.3.	Результаты исследования показателей метаболизма и клеточного энергообмена у детей, родившихся в сроке СПР, в скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев	74
4.4.	Прогнозирование формирования гипотрофии, длительного энергодефицита и ДЦП у детей, родившихся в сроке СПР, на первом году жизни.....	78
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
	ВЫВОДЫ	92
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	95
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Выхаживание глубоко недоношенных детей в последние годы стало приоритетным направлением деятельности отделений реанимации и интенсивной терапии, отделений патологии новорождённых и недоношенных детей. Это связано с введением рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения критериев живорождения и мертворождения. С 1 января 2012 года регистрации подлежат дети с массой тела при рождении от 500 грамм (или менее 500 грамм при многоплодных беременностях) и сроком гестации от 22 недель (Приказ МЗ РФ № 1687н от 27 декабря 2011г.) [12].

Большое количество современных работ посвящено сверхранным преждевременным родам в сроке от 22 до 28 недель, которые в среднем составляют 5% от всех преждевременных родов и заканчиваются рождением детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Внедрение новых технологий в оказание медицинской помощи недоношенным новорождённым обусловило снижение младенческой смертности [12, 31, 161]. С другой стороны, повышение выживаемости детей с ЭНМТ привело к росту заболеваемости и увеличению числа детей с тяжелой неврологической патологией, которая составляет от 12 до 50% [135, 166]. Именно недоношенные дети, родившиеся в сроке сверхранных преждевременных родов, составляют основную группу риска инвалидизации в детском возрасте и в последующей жизни, что определяет актуальность изучения проблемы [67]. Одним из основных направлений современной неонатологии является улучшение исходов у выживших глубоко недоношенных детей.

После рождения в организме недоношенного ребенка продолжается активное созревание важнейших органов и систем, вследствие интенсивного основного обмена и деления клеток, что увеличивает потребность недоношенных детей в питательных веществах и энергии. Вместе с тем, повышаются и энергетические затраты, причем, чем меньше ребенок, тем энергетические

расходы больше. Также стоит отметить, что у данной категории детей процессы ассимиляции преобладают над процессами диссимиляции.

Таким образом, выше перечисленные особенности глубоко недоношенных детей диктуют необходимость изучения состояния метаболизма и клеточного энергообмена у детей младенческого возраста, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, равно как и необходимость подбора оптимального вскармливания.

Цель работы

На основании результатов клинико-лабораторного обследования детей, родившихся в сроке СПР, оценить состояние здоровья и определить отдельные показатели метаболизма и клеточного энергообмена для прогнозирования формирования гипотрофии, длительного клеточного энергодефицита и инвалидизирующей патологии на первом году жизни.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения анте -, интра- и неонатального периодов у детей, родившихся в сроке СПР.

2. Изучить состояние здоровья, в том числе, физического и нервно – психического развития, особенности неврологического статуса, структуру заболеваемости у детей, родившихся в сроке СПР, на протяжении первого года жизни.

3. Выявить динамику отдельных показателей метаболизма и клеточного энергообмена у детей, родившихся в сроке СПР, в неонатальном периоде, по достижении постконцептуального возраста 38 – 40 недель и до скорректированного возраста одного года.

4. Определить информативные признаки, позволяющие прогнозировать длительный клеточный энергодефицит, формирование гипотрофии, тяжёлой соматической и неврологической патологии на первом году жизни у детей, родившихся в сроке СПР.

Научная новизна

Проведено изучение отдельных параметров метаболизма и клеточного энергообмена у детей, родившихся в сроке сверхранных преждевременных родов, в динамике первого года жизни. Показано, что в возрасте 1 месяца жизни и по достижении постконцептуального возраста (ПКВ) 38 – 40 недель у детей формируется белково-энергетическая недостаточность, показатели обмена углеводов соответствуют показателям доношенных детей и отмечается повышенный уровень триглицеридов.

Установлено, что с 6 месяцев жизни и по достижении 12 месяцев скорректированного возраста у недоношенных детей наблюдается повышение показателей обмена белков до значений доношенных детей, показатели углеводного обмена соответствуют группе сравнения, сохраняется повышенный уровень триглицеридов. Показатели клеточного энергообмена приближаются к показателям доношенных детей, однако остаются сниженными, что свидетельствует о длительно текущем клеточном энергодефиците у глубоко недоношенных детей. Наиболее выраженными эти изменения остаются у детей, родившихся с массой тела от 500 до 749 грамм.

Определены информативные признаки, позволяющие на доклиническом этапе прогнозировать развитие гипотрофии, длительный клеточный энергодефицит и формирование инвалидизирующей патологии у детей, родившихся в сроке СПР.

Доказано, что, несмотря на крайнюю морфологическую и функциональную незрелость органов и систем, принимающих участие в обмене веществ, у детей, родившихся в сроке сверхранных преждевременных родов, с 6 месяцев жизни течение метаболических процессов соответствует общей концепции метаболизма у доношенных детей.

Практическая значимость

Практическому здравоохранению предложены способы прогнозирования развития гипотрофии, длительного клеточного энергодефицита и формирования инвалидизирующей патологии ЦНС (ДЦП - детский церебральный паралич) у глубоко недоношенных детей. Разработано пособие для врачей «Особенности клеточного энергообмена и прогнозирование его нарушений у детей первого года жизни, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов».

Положения, выносимые на защиту

1. В неонатальном периоде и по достижении ПКВ 38 – 40 недель у детей, родившихся в сроке СПР, формируется белково-энергетическая недостаточность, в виде снижения показателей белкового обмена и клеточного энергодефицита, и соответствие показателей углеводного обмена доношенным детям при повышенном уровне триглицеридов.

2. С 6 месяцев жизни скорректированного возраста у детей, родившихся в сроке СПР, наблюдается повышение показателей обмена белков до значений здоровых доношенных детей, сохраняется повышенный уровень триглицеридов и сниженная активность митохондриальных ферментов, свидетельствующая о сохраняющемся клеточном энергодефиците.

3. Выявленные клинические и лабораторные информативные признаки позволяют прогнозировать длительный клеточный энергодефицит и формирование гипотрофии и ДЦП у глубоко недоношенных детей.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого Совета ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, научно - практической конференции «Нерешенные вопросы акушерства и гинекологии» (Екатеринбург, 2014), Третьем Уральском Медицинском Форуме «Здоровая семья – Здоровая Россия» (Екатеринбург, 2014), IV Международном

конгресс акушеров-гинекологов УФО, посвященном 70-летию Победы в Великой Отечественной войне «Репродуктивный потенциал семьи – гарантия безопасности государства» (Екатеринбург, 2015), научно - практической конференции «Перинатальная медицина: новые технологии и междисциплинарные подходы» (Екатеринбург, 2016), III Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (Екатеринбург, 2017), всероссийском научно-практическом форуме «Материнство и детство без границ» (Екатеринбург, 2017), научно-практической конференции «Перинатальная медицина – от истоков к современности» (Екатеринбург, 2017), межрегиональной научно-практической конференции «Участковый педиатр – герой нашего времени» (Екатеринбург, 2018), научно-практической конференции «Современные тренды развития репродуктивной и перинатальной медицины» (Екатеринбург, 2018). Материалы диссертации удостоены II места в конкурсе молодых учёных, проводимом в рамках научно - практической конференции «Нерешенные вопросы акушерства и гинекологии» (2014 год).

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 5 статей в печатных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведённых исследований внедрены в работу отделения патологии новорождённых и недоношенных детей № 1 и отделения патологии детей раннего возраста ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России, а также на кафедре госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, где используются при чтении лекций и проведении практических занятий с клиническими ординаторами и на циклах повышения квалификации врачей.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 180 источников, в том числе 41 иностранных. Работа иллюстрирована 4 рисунками, 31 таблицей, 3 формулами. Приведено 4 клинических примера.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ, МЕТАБОЛИЗМА И КЛЕТОЧНОГО ЭНЕРГООБМЕНА У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ В СРОКЕ СВЕРХРАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (обзор литературы)

1.1. Сверххранние преждевременные роды и их влияние на состояние здоровья детей в неонатальном периоде

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и соцразвития Российской Федерации (РФ) от 27.12.2011 г. № 1687н 2012 год явился рубежным годом в переходе РФ на современные технологии выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела. В этот период началась государственная регистрация детей с массой тела от 500 грамм и более в соответствии с критериями живорождения, рекомендованными ВОЗ. Данное событие стало закономерным результатом развития неонатологии в России, совершенствования качества пренатального наблюдения за беременными женщинами и внедрения организационных, медицинских технологий в выхаживании глубоко недоношенных детей [95].

В последнее время преждевременные роды стали одной из основных проблем современного здравоохранения. Частота преждевременных родов в развитых странах колеблется от 6 до 12 % [26, 61], из них 1-1,8% составляют дети, родившиеся с очень низкой массой тела, и 0,4 – 0,5% - дети с ЭНМТ при рождении.

По данным Росстата, число детей, родившихся с ЭНМТ, возросло на 105000 с 2011 года по 2012 год. Среди детей, с массой тела менее 1000 грамм, живыми родились 6262 младенца, или 0,33% от всех живорождённых. В связи с переходом на новые критерии живорождения вырос уровень репродуктивных потерь (младенческой и перинатальной смертности) вследствие крайне низкой жизнеспособности детей ЭНМТ: показатель младенческой смертности в России

по данным Росстата в 2012 году составил 8,64 на 1000 родившихся живыми, что на 17,6% превышает показатель в 2011 году [114].

Согласно классификации преждевременных родов, принятой в 1993 году в Российской Федерации в соответствии с требованиями ВОЗ по срокам гестации различают:

- сверхранние преждевременные роды – 22-27 недель (масса ребенка в пределах 500-999 г);
- ранние преждевременные роды – 28-33 недели (вес ребенка 1000-2000 г);
- преждевременные роды в сроке 34-37 недель (вес новорожденного до 2500 г).

Среди причин преждевременных родов наблюдается неблагополучие, как со стороны матери, так и со стороны плода, приводящее к замедлению созревания всех органов и систем ребёнка [28]. К рождению детей с ЭНМТ может привести совокупность таких факторов, как возраст женщины (старше 35-ти лет), осложненный соматический анамнез (анемия, эндокринные нарушения, артериальная гипертензия, инфекционные заболевания), экстрагенитальная патология матери, отягощенный акушерский и гинекологический анамнез, многоплодная беременность, фето-плацентарная недостаточность, преэклампсия, отслойка плаценты, хориоамнионит, вредные привычки [28, 37, 72]. Зарубежные авторы, такие как Traisrisilp K. и Dietl A. отметили, что с увеличением возраста женщины возрастает шанс рождения маловесных детей [169, 176].

Успехи современной перинатальной помощи в Российской Федерации и в мире привели к значительному увеличению (45%) выживаемости детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, однако перинатальная смертность остаётся высокой и в 20 раз превышает данный показатель среди доношенных детей [122].

В связи с ростом процента выживаемости недоношенных детей увеличивается и число современных научных работ, посвященных выхаживанию младенцев, родившихся с экстремально низкой массой тела [12, 16, 18, 102, 112, 128, 168].

По данным исследования K.Costeloe и соавторами, проведённого в Великобритании, выживаемость детей, рождённых в сроке гестации от 22 до 25 недель составила от 1% до 44% соответственно [28]. Учёным В.Soll в 2015 году были опубликованы данные 20-летнего (1993-2012 гг.) проспективного исследования в США 34636 детей, которые родились в сроке менее 28 недель гестации, согласно которым выживаемость недоношенных детей возросла до 33% с 2009 по 2012 года [175]. Ещё по данным другого исследования определено, что выживаемость детей с массой тела от 750 до 900 грамм увеличилась в более чем в 2 раза (с 20% до 52%) за период с 2006 по 2013 года. Согласно результатам исследования, проведённого в Швеции к возрасту одного года показатель выживаемости у детей, родившихся в сроке от 22 до 26 недель, составил 70%, из них около 10% родились в 22 недели и 85% – в 26 недель гестации [152].

В среднем частота неблагоприятных исходов среди выживших детей, родившихся с массой до 1000 грамм, достигает 40-50% и повышается до 70-90% при рождении детей с меньшей массой (500-750 грамм). В многочисленных публикациях указывается, что дети с массой от 500 до 749 грамм находятся в «зоне предела жизнеспособности» и являются наиболее уязвимой категорией детей в выживании и выхаживании [174].

По литературным данным и по данным отчёта ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России (2016 г.), лидирующее место в причинах смертности глубоко недоношенных детей занимает инфекционная патология. Она определяется и как важнейший прогностический фактор в отношении неблагоприятных отдаленных результатов у данной категории детей [16]. Среди значимой инфекционной патологии выделяются внутриутробные генерализованные и грибковые инфекции, бактериальный сепсис, некротический энтероколит [71, 124]. Незрелая иммунная система у недоношенного ребёнка, высокая частота инвазивных манипуляций, длительное нахождение в условиях отделения реанимации являются предрасполагающими факторами развития генерализованного инфекционного процесса [20, 64].

Известно, что летальность недоношенных детей от инфекции в 5-10 раз превышает уровень этого показателя у доношенных новорожденных и достигает 25–65% [34].

Процент здоровых детей, среди родившихся с ЭНМТ, не превышает 10-25%, а число тяжелых инвалидизирующих отклонений, таких, детский церебральный паралич, слепота, глухота, умственная отсталость, составляет 12 - 32% [6, 7, 15, 34, 79, 164]. Нельзя не отметить, что показатели смертности недоношенных новорождённых не являются адекватными критериями оценки конечных результатов их выхаживания, вследствие высокой вероятности отсроченной и долгосрочной заболеваемости и инвалидности в дальнейшем [7, 110]. В течение последующих 2 лет после выписки от 2 до 5% детей умирают вследствие осложнений, связанных с преждевременным рождением и незрелостью организма [121].

Главные принципы выхаживания глубоко недоношенных детей основываются, прежде всего, на морфофункциональных особенностях и функциональной незрелости организма ребёнка [75, 93]. Дети с экстремально низкой массой тела особенно предрасположены к осложнениям, которые связаны именно с их крайней незрелостью, а выхаживание данной категории новорожденных относится к высокотехнологичной медицинской помощи, (которая) должна оказываться в условиях специализированных центров (III уровня), оснащенных современным техническим оборудованием и обученным медицинским персоналом [10, 39, 89]. Так в крупных мировых современных перинатальных центрах около 80-85 % детей, родившихся с экстремально и очень низкой массой тела при рождении, выживают и выписываются домой [174].

В Российской Федерации разработана и принята трехэтапная система выхаживания недоношенных детей в условиях перинатальных центров для повышения показателей выживаемости и минимизации отдалённых последствий у данной категории детей:

I этап — оказание первичной реанимационной помощи в родильном зале, с последующим выхаживанием в условиях ОРИТН;

II этап — выхаживание в специализированных отделениях патологии недоношенных детей перинатальных центров (этап ранней реабилитации);

III этап — диспансерное наблюдение в условиях детской поликлиники, реабилитации в ранний восстановительный период в условиях дневного и круглосуточного стационаров.

В структуре заболеваемости глубоко недоношенных детей в неонатальном периоде преобладает множественная и сочетанная патология. Лидирующие места занимают респираторный дистресс-синдром (РДС), асфиксия и гипоксия. На третьем месте традиционно находится инфекционная патология [17].

Респираторный дистресс-синдром связанный с незрелостью легочной ткани и дефицитом сурфактанта является наиболее частой причиной дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных [99]. Сурфактант начинает синтезироваться альвеолоцитами II типа легких только с 26 недели гестации. Отмечается, что развитие РДС при сроке гестации 23–25 недель – 91%, 26–27 недель – 88%, 28 - 29 недель - 74% [33, 37, 163]. Из этого можно сделать вывод о том, что частота возникновения РДС увеличивается с уменьшением гестационного срока. Показатели неонатальной смертности недоношенных детей от РДС варьируются в среднем от 20 до 95% [33]. Также РДС, возникший вследствие незрелости лёгочной ткани, в последующем может привести к инвалидизирующей патологии [71, 80].

С целью профилактики респираторного дистресс синдрома недоношенного новорождённого в настоящее время применяются стероиды антенатально беременным женщинам. В развитых странах глюкокортикостероиды антенатально получают около 92–97% женщин с угрозой преждевременных родов, вследствие этого отмечается снижение частоты РДС и неонатальной смертности от него [48, 115].

При общих тенденциях снижения неонатальной смертности маловесных детей на прогнозирование их дальнейшего здоровья влияет бронхолегочная дисплазия (БЛД), впервые описанная в 1976 году W.H. Northway [167]. Частота формирования БЛД, как и РДС, обратно пропорциональна гестационному

возрасту и массе тела при рождении. Так, у детей с массой при рождении от 501 до 750 грамм БЛД отмечается в 35-67%, а у детей с массой тела 1251–1500 грамм уже снижается в несколько десятков раз (1-3,6%) [26]. П.В. Панов и соавторы (2014) установили тенденцию к снижению формирования бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных младенцев и связывали это с усовершенствованием методов респираторной поддержки, интенсивного ухода и изменением критериев диагностики данного заболевания.

К основным факторам неблагоприятного прогноза БЛД и последующих осложнений, приводящих к инвалидизации, относятся: хроническая и острая дыхательная недостаточность на фоне хронической легочной гипертензии, формирование легочного сердца, внутрижелудочковые кровоизлияния, системная артериальная гипертензия, гипотрофия [41, 91, 92].

Большое внимание уделяется проблеме респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции у недоношенных детей. Особенно тяжелое, жизнеугрожающее течение РСВ-инфекции отмечается в период раннего возраста. Имеются данные, что госпитализация по поводу тяжелого течения РСВ-инфекции на первом полугодии жизни у детей с БЛД возрастает более, чем в 10 раз, по сравнению с недоношенными детьми с большим гестационным возвратом и детьми без БЛД. Летальность от осложнений РСВ-инфекции среди недоношенных детей составляет около 5% [13]. Согласно стандарту Минздрава РФ (от 5 февраля 2013 года) о первичной медико-санитарной помощи по профилактике респираторных инфекций у недоношенных детей, в настоящее время проводится пассивная иммунизация для предотвращения РСВ [113, 129].

Дети, рожденные на сроке менее 28 недель гестации с массой тела от 500 до 999 граммов, имеют ряд анатомо-физиологических особенностей центральной нервной системы, которые непосредственно связаны с их незрелостью. Дифференцировка нейронов происходит с 20 по 23-ю неделю гестации, а формирование извилин больших полушарий головного мозга завершается лишь к 25-26 неделям внутриутробного развития [90]. Соответственно перенесённая перинатальная гипоксия и крайняя морфофункциональная незрелость определяют

тяжесть состояния недоношенных детей и отдаленный прогноз для дальнейшей жизни [157]. Однако, нельзя не отметить, что наиболее высокие компенсаторные возможности имеет именно незрелый головной мозг, который находится в процессе активного созревания и внеутробно [76, 133].

В настоящее время практически нельзя представить ребенка с ЭНМТ без перинатального поражения ЦНС [76]. Перинатальная патология ЦНС среди глубоко недоношенных детей диагностируется в 46 - 60% случаев [159, 162], в дальнейшем на первом году жизни в 60-70% [2, 74, 78, 133], являясь также одной из причин инвалидизации и смертности [6, 7, 37, 62, 81]. Вследствии перенесённой тяжёлой гипоксии происходит формирование перивентрикулярных лейкомаляций, которые имеют мультифакторный генез: инфекционная патология, колебания артериального давления и метаболические нарушения [103, 118, 139]. Перивентрикулярная лейкомаляция развивается у 10-15% детей с экстремально низкой массой тела и может провоцировать в будущем формирование церебрального паралича в сочетании со зрительными и слуховыми нарушениями [75, 76, 159].

Тяжелой инвалидизирующей патологией для детей с ЭНМТ являются и массивные внутрижелудочковые кровоизлияния с последующим формированием окклюзионной гидроцефалии, которая требует незамедлительного оперативного лечения [71]. Внутрижелудочковые кровоизлияния развиваются преимущественно у недоношенных детей, а их частота и тяжесть обратно пропорциональна гестационному возрасту. По данным исследования Алиевой Л.Б. с соавторами, частота встречаемости ВЖК среди детей, родившихся с массой тела от 750 до 999 граммов, составляет 20-25%, а среди новорожденных от 500 до 749 граммов уже возрастает в 2 раза и составляет около 45% [1]. Массивные ВЖК в структуре перинатальной смертности недоношенных детей находятся в диапазоне от 8,5 до 25% случаев [103].

Основными неблагоприятными исходами поражения центральной нервной системы у недоношенных детей являются внутрижелудочковые кровоизлияния III

– IV степени и кистозная форма перивентрикулярной лейкомаляции, приводящие к инвалидизирующей патологии у данной категории детей [34, 54].

Учитывая высокий риск инвалидизации у глубоко недоношенных детей, в последнее время значительное внимание уделяется разработке новых подходов в ведении детей с перенесенным тяжёлым перинатальным поражением головного мозга [78, 133]. Стоит отметить, что оказание адекватной своевременной медицинской помощи новорожденным, родившимся в сроке СПР, способствует улучшению неврологического прогноза [36].

В структуре причин возникновения слепоты у детей, родившихся с массой тела менее 1000 граммов, лидирующее место занимает ретинопатия недоношенных. Частота возникновения нарушений со стороны органов зрения различной степени тяжести составляет от 3 до 26 % у детей с ретинопатией тяжёлой степени, что в дальнейшем приводит к формированию слепоты в 47% случаев [170]. По исследованиям Сайдашевой Э.И. установлено, что данное заболевание недоношенных с гестационным возрастом менее 27 недель формируется у 99% детей, с последующим прогрессированием до тяжёлых форм 42,2% случаев и формированием слепоты у 8% детей [105].

У глубоко недоношенных детей также часто встречается патология со стороны органов слуха (тугоухость), чаще в сочетании с такими заболеваниями, как ДЦП и слепота [172]. Детям показано исследование слуховой функции с помощью вызванных потенциалов либо отоакустической эмиссии [75] и наблюдение у сурдолога.

В последнее время увеличивается и число недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком (ГЗ ФАП). Количество случаев с клиническими проявлениями функционирующего артериального протока также увеличивается пропорционально уменьшению гестационного возраста [51]. Наиболее длительное сохранение ГЗ ФАП отмечается преимущественно у детей с массой тела при рождении менее 1000 грамм и гестационным возрастом менее 28 недель. Воздействие ГЗ ФАП негативно влияет на легочную ткань, приводит к

«обкрадыванию» мезентериального кровотока и гипоперфузии желудочно-кишечного тракта, что является одним из факторов риска формирования некротизирующего энтероколита [32]. У детей с ЭНМТ НЭК развивается в 13,6% случаев, в 2 раза чаще, чем у недоношенных детей с ОНМТ при рождении [93].

1.2. Современные стратегии энтерального питания как основа развития детей первого года жизни, родившихся в сроке СПР

Среди выживших глубоко недоношенных детей наблюдается высокий рост заболеваемости в младенческом и раннем возрасте, обусловленный, в том числе, формированием постреанимационных осложнений. Внедрение новых методов интенсивной терапии и реанимации новорожденных, включающих применение современной дыхательной аппаратуры, использование инвазивных диагностических и лечебных процедур, «агрессивной» медикаментозной терапии, привело к появлению ряда заболеваний: бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных, некротизирующего энтероколита, которые не наблюдались в «дореанимационную эру», т.е. вплоть до середины XX столетия. Они существенно ухудшают состояние ребенка в остром и отдаленном периодах [78].

В многочисленных современных публикациях уделяется большое внимание анализу состояния здоровья, показателей физического и нервно-психического развития детей, рожденных в сверхранних сроках [4, 5, 8, 10, 16].

Для процессов роста и дифференцировки тканей и органов недоношенного ребёнка необходимо рациональное вскармливание, обеспечивающее адекватный энергетический баланс, уровень обменных процессов и постоянство внутренней среды организма.

Отметим, что недоношенность оказывает прямое влияние на уровень физического и нервно-психического развития у данной категории недоношенных детей [4, 5, 8, 14, 43, 79].

От создания оптимальных внешних условий, проведения лечебных мероприятий и обеспечения адекватного питания зависит успешное выхаживание недоношенных новорожденных. При разработке принципов адекватного

вскармливания детей с экстремально низкой массой тела необходимо учитывать особенности незрелого организма, его органов и систем, наряду с высокими потребностями в питательных веществах [109, 130]. Поэтому во многих современных работах большое значение отведено энтеральному и парентеральному питанию глубоко недоношенных детей, которые оказывают значительное влияние на дальнейший рост и развитие [44, 47, 94, 165]. Увеличение темпов роста и массы недоношенного ребенка в первые месяцы жизни имеют большое значение для долгосрочного неврологического прогноза, развития и снижения формирования хронических заболеваний [27, 144, 145]. Так, по мнению R.Ehrenkrantz (2011), питание детей с ЭНМТ в раннем неонатальном периоде является модеатором, определяющим взаимосвязь критического состояния в первые несколько недель жизни с ростом и состоянием здоровья в последующем [151]. Показатели прибавки массы тела у недоношенных детей являются важным прогностическим признаком в оценке состояния их здоровья и физического развития [82].

Cooke R.J. и соавторами была отмечена взаимосвязь между физическим и психомоторным развитием, так у 67 % детей, которые имели значительную задержку физического развития, в 2 и более раза чаще отмечался риск неврологических нарушений на протяжении первого года жизни [149]. Также имеются данные, согласно которым количество неблагоприятных исходов психомоторного развития у недоношенных детей (ДЦП, нарушения интеллекта, расстройство психики) находится в обратной корреляционной зависимости с прибавкой веса на первом году жизни [145].

Адекватное и сбалансированное питание недоношенного ребенка в неонатальном периоде позволяет обеспечить его оптимальный рост и развитие в дальнейшем. В последние годы произошли коренные изменения в представлениях о методах вскармливания недоношенных новорожденных, о роли грудного вскармливания не только в жизни ребенка, но и всей семьи, в связи, с чем появлялись новые, все более адаптированные и современные формулы для искусственного вскармливания. Представления о потребности недоношенного

ребенка в питательных веществах и энергии менялись на протяжении достаточно длительного времени и продолжают меняться [142]. Современные отечественные (2015) и зарубежные [143] рекомендации по вскармливанию новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении основаны на принципе раннего форсированного введения питательных веществ с целью коррекции дефицита питания сразу после рождения недоношенного ребенка.

Обеспечить организм недоношенного ребёнка необходимым количеством пищевых веществ достаточно сложно и вследствие анатомо-физиологических особенностей: в неонатальном периоде малый объем желудка, замедлена эвакуация его содержимого и перистальтика кишечника, снижена активность ферментных систем, резко ограничен запас всех питательных веществ [111]. Также дети с ЭНМТ в силу тяжести состояния в первые сутки и недели жизни могут испытывать недостаток нутриентов и получать неадекватную нутритивную поддержку даже в условиях инфузионной терапии и зондового дробного кормления. Поэтому первоочередная цель специалистов, занимающихся интенсивным выхаживанием недоношенных детей, является как можно более быстрое воссоздание «фетального типа» полного парентерального питания для адекватного обеспечения организма недоношенного ребёнка всеми необходимыми веществами с обязательным постепенным переходом на полное энтеральное питание [68, 101, 111].

Согласно «Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ» (2015), естественное вскармливание является самым оптимальным способом кормления недоношенного ребёнка, который нуждается в материнском молоке ещё в большей степени, чем зрелый, доношенный ребёнок. Ряд авторов сравнивают грудное молоко с сильнодействующим лекарственным средством с большим содержанием биологически активных веществ (комплекс защитных факторов, гормонов, ферментов, цитокинов, факторов роста, антиоксидантный комплекс). Однако, в отличие от последних, грудное молоко не имеет побочных эффектов [19, 111, 130].

Несмотря на то, что женское молоко имеет преимущества перед адаптированной молочной смесью, дети, находящиеся на грудном вскармливании, имеют большой дефицит питательных веществ [100]. Это связано с тем, что без дополнительного обогащения грудное молоко не соответствует особым повышенным потребностям недоношенного ребёнка. Грудное молоко только до первых двух недель содержит большее количество белка с последующим снижением нутритивных компонентов. Поэтому для обеспечения адекватного роста преждевременно рождённых детей в целях удовлетворения особых потребностей, при назначении питания грудным молоком и сохранении всех уникальных свойств грудного вскармливания, женское молоко следует обогащать (фортифицировать) [59, 116, 150, 180].

Всем известно, что белок – важнейший компонент питания, оказывающий влияние на скорость роста и формирования мозговой ткани, который участвует во всех функциях человеческого организма. Усвоение белков зависит от биологической целостности потребляемых белковых продуктов, пищевого статуса, роста, гормонального фона, клинического состояния и соотношения белок/калорийность [98, 142].

По данным W.W.Nau (2009), у недоношенного ребёнка в возрасте 23-26 недель гестации потребность в белке в 2 - 3 раза выше, чем у недоношенных с большим гестационным сроком и доношенных детей. Поэтому поступление белка менее, чем 4 г/кг/сутки лишь предотвращает катаболизм белка, но не стимулирует анаболизм и не обеспечивает адекватные темпы физического развития [177]. Однако необходимо избегать и чрезмерного накопления потенциально опасных конечных продуктов разрушения белков.

Углеводы – основной источник энергии для организма, а глюкоза главный источник энергии для головного мозга. Вместе с тем, следует отметить, что глюкоза является важным источником углерода для синтеза *de novo* жирных кислот и некоторых аминокислот [98, 142].

Липиды выполняют 2 основные функции в организме: они представляют структурный компонент биологических мембран клеток и, наряду с углеводами,

являются основными источниками энергии. У детей первых дней жизни потребность в энергии покрывается за счёт жиров на 80-90%, у детей первых месяцев жизни на 50 % [21, 77]. В питании недоношенных детей качество и количество пищевых липидов особенно важно, поскольку внутренние резервы в виде подкожно-жировой клетчатки, которая активно образуется в последнем триместре беременности, недостаточно сформированы, а эндогенный синтез длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот несовершенен [49, 116]. Следовательно, для обеспечения адекватного мембраногенеза и стабильности клеточных мембран, жиры должны поступать из внешней среды [68, 69, 77]. Поэтому особенно важно подобрать индивидуальный алгоритм вскармливания недоношенных детей.

У глубоко недоношенных детей низкие темпы прироста показателей физического развития отмечаются с первых недель жизни. Это обусловлено тяжестью состояния ребёнка в перинатальном периоде в связи с выраженной морфологической, метаболической и функциональной незрелостью всех органов и систем в условиях стресса, что значительно затрудняет процесс адаптации в неонатальном периоде и требует больших энергетических затрат. В сочетании с трудностями вскармливания, особенностями всасывания и усвоения питательных веществ в кишечнике, с первых дней жизни формируется энергетический дефицит, одним из проявлений которого может быть низкий прирост показателей физического развития в периоде адаптации и более поздние сроки [4, 7]. Так, например, возраст достижения антропометрических показателей доношенного ребёнка (массы тела 3200-3500 и длины тела 50-51 см) составляет для детей с массой 1000-1500 - 3-3,5 месяца, а для детей менее 1000 грамм – 4-7 месяцев [58].

Постнатальный дефицит роста глубоко недоношенных новорожденных во время пребывания в неонатальных отделениях является общераспространённым осложнением и, нередко, основным сдерживающим фактором выписки из стационара, увеличивающим длительность госпитализации и экономические затраты на дальнейшее выхаживание ребенка (Clark RH. и соавт., 2002.; De Curtis

M, Rigo J., 2004; Kalhan S.C., 2007; Ehrenkranz R.A., 2007; Horemuzova E. и соавт., 2012).

Однако, хронический дефицит питания с признаками отставания в росте, массе и долгосрочным неврологическим дефицитом у недоношенных детей может сформироваться как в условиях интенсивного ухода и лечения в неонатальном периоде, так и после выписки из стационара [160]. Меньше известно о пищевых потребностях растущих недоношенных детей после выписки из стационара. Если в постгоспитальном периоде данная категория детей переводится на частичное или полное искусственное вскармливание, то, как правило, специализированные смеси постепенно заменяются на стандартные смеси для недоношенных детей. При этом длительное использование смесей для недоношенных детей может быть избыточным, а стандартных – недостаточным. Поэтому ключевая роль в адекватном росте и развитии в первый год жизни должна отводиться индивидуализированному сбалансированному подходу к питанию и правильному выбору молочной смеси [59, 100, 108].

Для недоношенных детей «золотым стандартом» роста является внутриутробный рост плода. Однако достичь внутриутробного темпа роста недоношенному ребёнку после рождения не всегда удаётся. Это связано с большой убылью массы тела после рождения, длительным её восстановлением, вплоть до 1 месяца [4], нарушением адаптации, метаболическими нарушениями, болезнями неонатального периода [58]. После стабилизации состояния и выписки из стационара у недоношенных детей отмечается феномен «догоняющего роста», который требует адекватной нутритивной поддержки на амбулаторном этапе выхаживания [58]. Наиболее высокие темпы догоняющего роста приходятся на срок между 28-ми сутками жизни и первыми двумя месяцами скорректированного возраста и далее сохраняются на протяжении всего первого года жизни. Критический период для догоняющего роста считают первые 6 месяцев жизни [70].

По данным Фарейтор Е.В., среди детей с ОНМТ и ЭНМТ 62 % к ПКВ 38 – 40 недель не достигают антропометрических показателей доношенных, что

предопределяет уровень физического развития данной категории детей на первом году жизни [125].

Сочетание оптимальных условий выхаживания в неонатальном периоде, адекватного вскармливания недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм позволяет улучшить показатели здоровья у большинства из них и достичь к концу первого года жизни соответствующих возрасту показателей физического и психомоторного развития [5].

Согласно В. Koletzko и соавт. (2013), темпы физического развития ребенка в первые месяцы и годы жизни определяются множеством факторов – пищевых, эндокринных, генетических, при этом каждый фактор играет важную роль в различные возрастные периоды [158]. В зависимости от сроков воздействия, можно выделить пренатальные (наследственно обусловленные) и постнатальные факторы, влияющие на темпы прироста показателей физического развития у глубоко недоношенных детей. Наличие нозокомиальной инфекции, некротизирующего энтероколита, тяжелое течение бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочковые кровоизлияния тяжелой степени являются факторами риска нарушения физического развития у недоношенных детей с малой массой тела. Эти заболевания определяют патофизиологические механизмы задержки физического развития, поскольку при тяжелом воспалении в организме протекают катаболические процессы, сопровождающиеся поражением центральной нервной системой [140].

И несмотря на современные принципы интенсивной терапии и выхаживания глубоко недоношенных детей, характер их вскармливания не предотвращает формирование отставаний массы тела и роста данной категории детей на первом году жизни [4, 41, 53].

1.3. Характеристика метаболизма и клеточного энергообмена у детей младенческого возраста, родившихся в сроке сверхранных преждевременных родов

В организме ребёнка существует ряд особенностей, как качественных, так и количественных, отличающих его от взрослого человека. У детей в процессе роста и развития происходят значительные изменения химического состава и метаболизма тканей. А в организме недоношенного ребёнка эти процессы идут более интенсивно и длительно.

Основным критерием адекватности вскармливания, особенно недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, служит динамика массы тела. Однако наиболее информативными являются биохимические показатели состояния обмена веществ [11].

Одним из главных вопросов в выхаживании недоношенных детей является сохранение адекватного энергетического баланса, который занимает центральное место в процессах роста и дифференцировки тканей и органов. Прибавка массы тела у недоношенных детей является не только важным показателем состояния их здоровья и физического развития, но и ведущим прогностическим признаком [82].

Адаптация недоношенных новорожденных (неонатальная и постнеонатальная) характеризуется большим напряжением процессов метаболизма. Данная особенность вызвана насыщенным структурным и функциональным созреванием, ростом органов и систем, которая требует адекватного энергетического обеспечения [141].

В сравнении с доношенными сверстниками недоношенные дети имеют более длительное течение постнеонатальных адаптационных процессов [136]. В течение неонатального периода проходит активное функциональное созревание органов и систем, становление клеточного и гуморального иммунитета, физического и нервно-психического развития, а также формирование микробного сообщества кишечника [38, 69, 146], что влечет за собой потребление большого объема энергии [13, 38]. К моменту рождения доношенный ребенок функционально

готов перейти от амниотрофного питания к лактотрофному [38]. Напротив, недоношенный ребенок, родившись, не готов к жизни вне утробы, так как с преждевременными родами ограничивается приток питательных веществ и энергии. Соответствующего запаса нутриентов у недоношенных детей значительно меньше, чем у зрелых новорожденных детей [148].

Исходя из этого можно сделать вывод о том, что повышение потребности в нутриентах и энергии обосновано активным ростом недоношенного ребенка и высоким уровнем его основного обмена. Это создает некую зависимость от обеспечения питательными веществами в связи с значительным недостатком их накопления при рождении [44].

Критерий здоровья растущего организма ребёнка является положительный азотистый баланс. Причем чем меньше возраст ребенка, тем значительнее у него выражена ретенция азота. Высокому уровню ее соответствует большая степень всасывания белков в желудочно-кишечном тракте. Положительный азотистый баланс – это синоним анаболизма, а отрицательный азотистый баланс – синоним катаболизма.

Белки, как и углеводы, и жиры, выполняют важную энергетическую роль. Как известно, при сгорании 1 г белков освобождается энергия, равная 16,8 кДж. Однако эта энергия может быть полностью заменена энергией окисления углеводов и липидов. Следует подчеркнуть, что исключение на длительный срок углеводов и жиров из пищи обычно не вызывает существенных поражений клеток организма. Исключение белков из питания даже на короткий срок приводит к серьезным нарушениям, а иногда и к необратимым патологическим явлениям. Следовательно, белки являются незаменимыми веществами для организма и выполняют, прежде всего, пластическую роль. Однако этим не ограничивается специфическая роль белков. Белковая недостаточность проявляется не столько в уменьшении органов и тканей, сколько в снижении активности необходимых для протекания химических процессов ферментов, вследствие падения количества апофермента.

Образование белка в организме достаточно энергозависимый процесс. Основные поставщики макроэргов в детском возрасте - анаэробный гликолиз и

гликогенолиз, энергетический эффект которых значительно ниже, чем аэробного гликолиза. Данный дефицит приводит к торможению процессов синтеза белка, падению массы и задержке роста у ребёнка.

Период новорожденности является одним из наиболее критических периодов онтогенеза [131] и характеризуется активным ростом и развитием организма [23]. При этом недоношенный ребёнок, нуждается в большом количестве энергии и питательных веществ. Главным видом клеточного топлива у человека являются углеводы. Преобладающим моносахаридом, образующимся в результате переваривания пищевых углеводов, является глюкоза, поскольку крахмал представляет собой полимер глюкозы, и пищевые дисахариды – сахароза и лактоза – наполовину построены тоже из глюкозы [85].

Патологические состояния, возникающие в неонатальном периоде, приводят к увеличению потребления глюкозы тканями. При недостаточном энтеральном питании глюкоза, путем глюконеогенеза, синтезируется из аминокислот и глицерина, а галактоза, образуется путем гидролиза лактозы в кишечнике [63]. Таким образом, после рождения жизнеспособность ребенка во многом зависит от гомеостатических механизмов, контролирующих метаболизм глюкозы, и напрямую связана с адекватным энтеральным питанием [22].

Недоношенные дети подвержены развитию гипогликемии, так как запасы гликогена у них ограничены [68]. Печень — депо гликогена — принимает участие в выработке глюкозы из молочной кислоты и аминокислот посредством глюконеогенеза. Недостаточное поступление из депо гликогена и быстрое выведение сахара обусловлены глубокими метаболическими и ферментативными сдвигами в связи с гипоксией, СДР, незрелостью организма.

Важное место в процессах постнатальной адаптации недоношенных детей занимает усвоение и метаболизм липидов, поскольку у новорожденных детей именно они являются одним из основных источников энергии [106]. Резервы углеводов у недоношенных детей быстро истощаются, поэтому в их энергетическом обмене центральное место занимают липиды, в связи с чем потребность в них достаточно высока, превышая таковую у доношенных.

Известно, что при дефиците углеводов и жиров в качестве энергетического субстрата в организме могут использоваться белки. В настоящее время многие искусственные смеси обогащаются среднецепочечными триглицеридами, содержание которых в этих продуктах может быть выше, чем в грудном молоке. Избыточное поступление среднецепочечных триглицеридов в организм недоношенного ребенка приводит к улучшению абсорбции жира, но при этом может измениться характер метаболических процессов, в частности, обмен углеводов [104].

Преждевременно родившиеся дети имеют ограничения в возможностях усвоения жиров. Это, в большей степени, связано с незрелостью пищеварительной системы, и, как следствие, с низкой активностью липазы поджелудочной железы [155].

Немаловажным фактом остается усиление развития процессов перекисного окисления липидов, вследствие нарушения обмена жиров при гипоксии. Главным субстратом ПОЛ являются полиненасыщенные жирные кислоты, представляющие собой составную часть мембран клеток в виде фосфолипидов [35]. Процессам ПОЛ наиболее подвержены ненасыщенные жирные кислоты, большая часть которых входит в состав фосфолипидов, являющихся структурными компонентами клеточных мембран и принимающих участие в ряде метаболических процессов [153]. По мнению Джафарова А.И. и Магомедова Н.М. (1989) ведущая роль в пусковом механизме ПОЛ при гипоксии и ишемии отводится наружным митохондриальным мембранам, богатым липидами. Результатом перекисного окисления является нарушение цикла трикарбоновых кислот и процесса окислительного фосфорилирования жирных кислот, приводящие к дефициту АТФ. Однако уровень синтеза аденозинтрифосфата зависит и от поступления длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров в митохондрии, где происходит их β -окисление до ацетилкофермента А. Ключевым источником транспорта является L-карнитин, который транспортирует длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии, в которых происходит их β -окисление до ацетил-КоА [173].

Карнитин принимает непосредственное участие в катаболизме липидов, обеспечивая его начальные этапы – активацию и перенос длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров (ацилкарнитинов) из цитоплазмы в матрикс митохондрий с образованием ацетил-КоА, служащий субстратом для цикла Кребса и последующего синтеза АТФ [173]. При дефиците карнитина свободные жирные кислоты не могут быть использованы в качестве источника энергии. Помимо транспортной функции левокарнитин выполняет и нейропротективную функцию, ограничивая негативный эффект ряда токсических агентов [178].

При нормальных условиях функционирования организма и при развившихся различных патологических состояниях кислородная недостаточность (гипоксия) служит одним из универсальных регуляторов энергетических процессов. Она характеризуется разобщением клеточного дыхания, недостаточностью биологического окисления и дефицитом энергетических процессов в организме недоношенного ребёнка. Резерв возможности компенсации данных состояний характеризуется особенностью реакции организма на гипоксию [9, 50]. В условиях кислородного дефицита главенствующая роль в компенсаторных реакциях присуща сукцинатдегидрогеназному шунту. Активация процесса окисления янтарной кислоты, который в условиях гипоксии без участия в медленных стадиях цикла трикарбоновых кислот, позволяет значительно ускорить процессы образования необходимой энергии [29, 65]. Исходя из данных, представленных многими авторами, изучающими данные вопросы, об интенсивности тканевого дыхания можно судить по активности СДГ в лейкоцитах крови [66].

Важнейшим звеном клеточного энергообмена является митохондрия – органелла, имеющаяся в цитоплазме всех клеток и выполняющая жизненно важные для каждой клетки функции, в частности синтез АТФ. Митохондриальные нарушения – обширная группа патологических состояний, определяющихся нарушениями структуры и функций митохондрий и связанных с патологией митохондриального или ядерного генома (первичная митохондриальная недостаточность). Воздействие лекарственных препаратов,

неблагоприятных факторов окружающей среды, длительное течение заболевания могут вызывать оксидативное повреждение митохондрий, приводя к их различным дисфункциям (вторичная митохондриальная недостаточность) [119].

В Российской Федерации был разработан уникальный скрининг-метод, позволяющий выявлять митохондриальные нарушения. Суть метода заключается в оценке активности ферментов, в частности сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (ГФДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), и оценке их оптической плотности, размера гранул ферментов и уровня кластообразования [86, 119]. Сделать вывод о степени выраженности нарушений обмена энергии внутри клеток возможно исходя из изменений этих показателей. В 1988 году В.М. Шищенко и соавторами были описаны показатели активности митохондрий у здоровых новорожденных, новорожденных с гипоксическим нарушением центральной нервной системы и у недоношенных детей [132]. Однако, на сегодняшний день, показатели митохондриальной активности в других группах новорожденных детей остаются не исследованными. Исследовательский интерес представляет также и изменение энергетического статуса внутри клеток в неонатальный период, когда происходит активная перестройка и адаптация систем организма ребенка к внеутробной жизни. Кроме того, отсутствует ясность в изменении уровня клеточной энергетики у младенцев с развившимися патологическими состояниями, в том числе у недоношенных с синдромом задержки внутриутробного развития. В связи с этим становится актуальным вопрос коррекции выявленных нарушений метаболизма [55].

Период новорожденности выделяется также напряжением и дефицитностью энергетического обмена, как у доношенного, так и недоношенного младенца. Нарушения энергетического обмена встречаются при различной патологии, не исключением является и недоношенность, повреждениях центральной нервной системы, дыхательной и сердечно – сосудистой систем.

О необходимости включения в комплекс лечебных мероприятий метаболически активных средств говорят значительные изменения показателей

клеточной энергии у недоношенных младенцев с различными патологическими состояниями, например, с синдромом задержки внутриутробного развития плода в анамнезе, респираторным дистресс синдромом, сформировавшейся бронхолегочной дисплазией и гипоксически- ишемическим нарушением центральной нервной системы [56]. Назначение адекватной метаболической терапии позволяет компенсировать нарушения клеточной энергетики [3, 57], что даст возможность улучшить отдаленные неблагоприятные прогнозы развития недоношенного ребенка. А при выявлении признаков энергодефицита диктует нам о необходимости коррекции использования лечебных подходов и разработки профилактических методов для данной категории детей [120].

Клеточный энергообмен в последние несколько десятилетий претерпел множество индивидуальных изменений. Трансформировались отдельные звенья цикла Кребса, β -окисления жирных кислот в митохондриях, а также процессы окислительного фосфорилирования. В связи с этим, в мировой фармакологии было синтезировано большое количество метаболически активных средств. Диагностика и лечение дефектов энергообмена столкнулись с проблемами возможности выявления определенных митохондриальных повреждений и, следовательно, адекватной лекарственной поддержки. Способом решения проблем терапии стало использование в клинической практике комплексов энерготропных препаратов, которые обладают способностью потенциального одномоментного воздействия на нескольких этапах клеточного энергетического обмена [24, 117, 118]. Широкое применение энерготропных препаратов может предотвратить формирование метаболического синдрома, корректировать темпы психомоторного развития недоношенного ребёнка, а также добиться восходящего типа массо-ростовой кривой [55].

Мало изученными остаются вопросы динамики физического развития, метаболизма, энергообмена с учётом скорректированного возраста в периоде раннего детства, что определяет актуальность представленного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на базе научных и клинических подразделений ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России (директор - профессор, д.м.н., Заслуженный врач РФ Башмакова Н.В.) с 2012 по 2015 гг. Для выполнения задач, поставленных в работе, проведён анализ результатов клинического, лабораторного и функционального обследования 90 новорожденных детей, наблюдавшихся с первых часов жизни, а также исходов развития 74 детей к году жизни.

В соответствии с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (октябрь 2013 г.), у всех матерей новорождённых детей до момента включения в исследование было получено информированное согласие.

Недоношенные дети выхаживались в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (зав. отд. - к.м.н. Ширяева Е.К.) после перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии (зав. отд. - засл. врач РФ, к.м.н. Русанов С.Ю.). Доношенные дети наблюдались в отделении новорожденных и недоношенных детей (зав. ОННД – к.м.н. Якорнова Г.В.). Проспективное наблюдение и обследование детей проводилось на базе отделения детей раннего возраста (зав. отд. - к.м.н. Краева О.А.).

Основную группу составили 60 новорождённых, родившихся в сроке СПР, которых в ходе исследования были разделены на 2 подгруппы:

- подгруппу 1 составили 18 (30%) недоношенных новорожденных детей с массой тела при рождении 500 – 749 грамм;

- подгруппу 2 составили 42 (70%) недоношенных детей с массой тела при рождении 750 – 999 грамм.

Группу сравнения составили 30 условно здоровых доношенных новорожденных, родившихся в сроке гестации 38-40 недель у женщин оптимального

репродуктивного возраста. У детей этой группы течение неонатального периода было физиологическим, они находились на грудном вскармливании, выписаны домой на 4-5-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

Критерий включения в основную группу: новорождённые, родившиеся в сроках гестации 22–27,6 недель беременности; соответствующие по антропометрическим показателям сроку гестации; достигшие стабилизации состояния и восстановления основных витальных функций к 1-месячному возрасту.

Критериями исключения из основной группы: новорождённые с врожденными пороками развития, выявленными антенатально; хромосомной патологией и генетическими заболеваниями; дети от матерей с сахарным диабетом; дети с гемолитической болезнью; дети из многоплодной беременности с признаками синдрома фета-фетальной трансфузии.

В целом дизайн исследования представлен на рисунке (рис. 1).



Рис.1. Дизайн исследования

При выполнении работы определена двухэтапная программа исследований. На первом этапе проведено клинико – лабораторное обследование недоношенных новорождённых в возрасте одного месяца жизни, поступивших в ОПННД из ОРИТН и по достижению ими постконцептуального возраста 38 – 40 недель (фактический возраст 3 месяца жизни). На втором этапе было проведено проспективное когортное исследование 50 детей, родившихся в сроке СПР по достижению ими скорректированного возраста 12 месяцев (фактический возраст 15 месяцев жизни). Наблюдаемые дети осматривались в 6 и 12 месяцев скорректированного возраста (фактический возраст 9 и 15 месяцев). Детям из группы сравнения обследование проводилось на 3 – 5 сутки жизни, возрасте шести месяцев и одного года жизни.

У 9 недоношенных детей матери отказались от дальнейшего наблюдения. 1 ребёнок умер в возрасте 8-ми месяцев жизни.

Для изучения анамнестических данных у всех наблюдаемых детей был проведен анализ медицинской документации: обменная карта беременной (форма 113/у), история развития новорожденного (форма 027/у), история развития ребенка (форма 112/у). Создана электронная формализованная карта, в которую были внесены данные об особенностях течения гестационного периода, интра-, неонатального, младенческого периодов развития детей.

Физическое развитие оценивалось с использованием региональных центильных таблиц и регрессионных шкал физического развития (Бабина Р.Г., Санникова Н.Е., Вахлова И.В. «Оценка физического развития детей в Свердловской области от 0 до 16 лет», Екатеринбург 2005). Верификация неврологической патологии проводилась в соответствии с классификацией последствий перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни (РАСПМ, 2005г). Психомоторное развитие детей оценивалось по скрининговой шкале КАТ\КЛАМС (от англ. CAT\CLAMS - The Clinical Adaptive Test\ Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale), разработанной Американской Академией педиатрии как унифицированное скрининговое тестирование для детей до 2 лет.

Лабораторное обследование детей проводилось на базе клиническо-диагностической лаборатории (зав. лаб. - к.б.н. Пестряева Л.А.).

В работе использованы результаты лабораторных исследований, входивших в стандарт обследования недоношенных детей (гемограмма, общий анализ мочи, стандартное биохимическое обследование). Особенности метаболизма изучались по данным исследования белкового, жирового и углеводного обмена. Состояние белкового обмена оценивали по уровню общего белка, альбумина и продуктов обмена белка: креатинина, мочевины, мочевой кислоты, активности печёночных ферментов, участвующих в процессах пери- и дезаминирования аминокислот (АЛТ, АСТ, ГГТ). Состояние углеводного обмена оценивали по уровню сахара крови и лактата. Состояние жирового обмена – по уровню холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

Все биохимические исследования проводились оптимизированным кинетическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) и тест-наборов фирмы «Cormeu» (Польша), Axis (Великобритания). За нормативные показатели принимали данные приводимые С.С. Вяловым (2013) [88].

Состояние энергообмена изучали по данным исследования активности митохондриальных ферментов сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) в лимфоцитах периферической крови цитохимическим методом в модификации Р.П. Нарциссова (1986) [83]. Нормативных показателей для детей, родившихся в сроке СПР нет. Оценка показателей клеточного энергообмена для детей основной группы проводилась с детьми гестационного возраста 32 недели по таблицам Сухорукова В.С. (2009).

По достижению детьми основной группы ПКВ 38 – 40 недель полученные результаты сравнивали с аналогичными показателями детей группы сравнения. Использовались готовые тест-системы фирмы ООО «Поликом», Москва. Анализ изображения клетки выполняли с помощью микровидеографического комплекса открытого типа пятого поколения (Испания) SCA., фирмы Microptik S.L. который включает в себя: оптический блок (микроскоп Leika 1000), видеокамеру,

компьютер, пакет модульных программ необходимых для анализа изображения. Подсчет гранул диформаза производили в 100 лимфоцитах по методике Нахласа и соавторов в модификации Р.П. Нарциссова. Отклонение какого-либо из цитохимических показателей (в том числе их коэффициентов) от представленных референтных пределов может расцениваться как доказательство наличия энергодефицита. Отклонение показателей за пределы двух сигмальных отклонений представляет собой лабораторное проявление митохондриального заболевания [25, 87, 120].

Компьютерное изображение лимфоцитов, содержащих гранулы диформаза (реакция на СДГ и α -ГФДГ) представлены на рисунках (рис. 2 и 3).

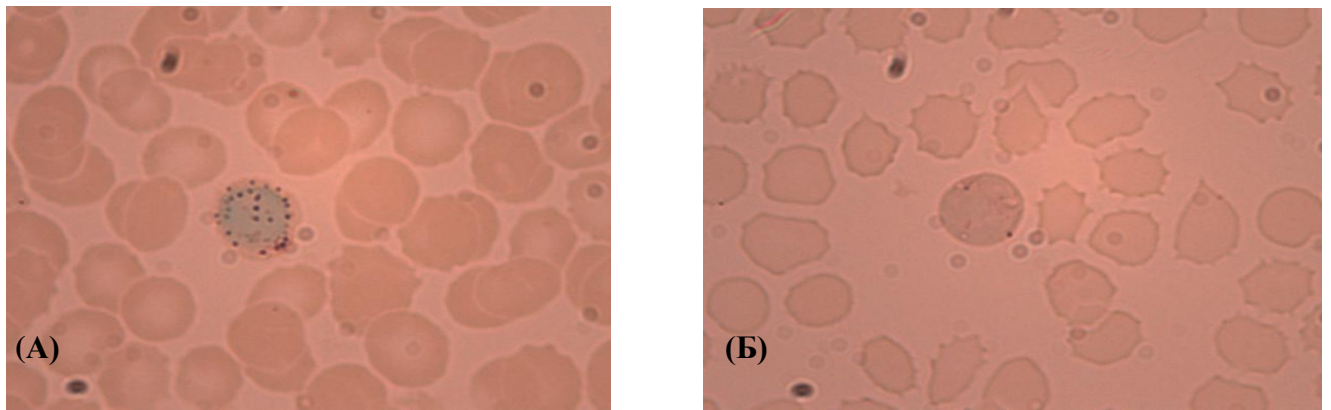


Рисунок 2 - Компьютерное изображение лимфоцитов, содержащих гранулы диформаза (реакция на СДГ) с нормальной (А) и пониженной (Б) активностью фермента

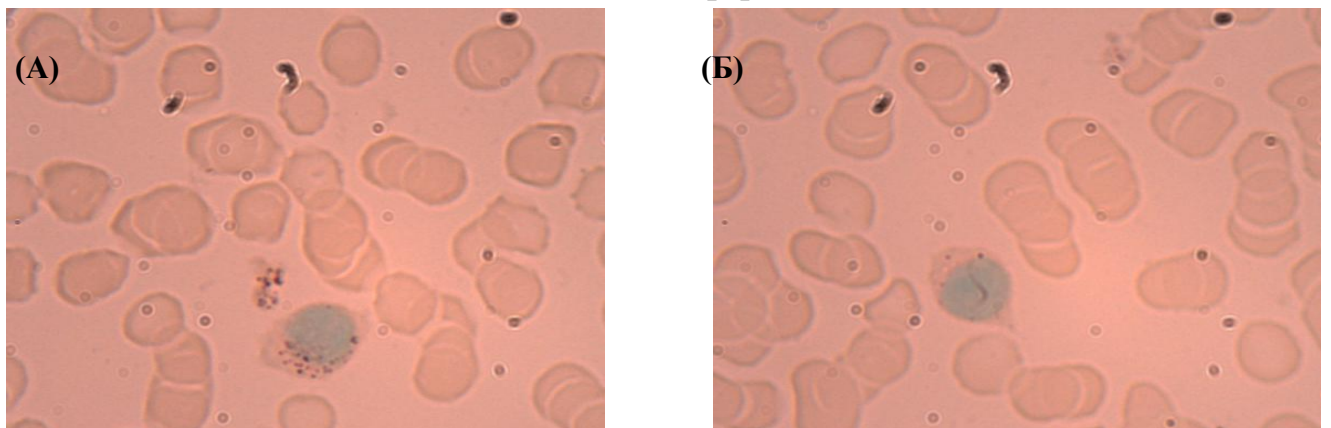


Рисунок 3 - Компьютерное изображение лимфоцитов, содержащих гранулы диформаза (реакция на α -ГФДГ) с нормальной (А) и пониженной (Б) активностью фермента

Кроме перечисленного, состояние энергодефицита диагностировали с помощью неинвазивного метода чрезкожного мониторинга газообмена

(уровня pO_2) (Патент «Применение чрезкожного мониторинга газообмена для диагностики энергодефицитных состояний» Сухоруков В.С., Белов В.А., Влодавец Д.В., Крапивкин А.И. и др., 2012 год). Обследовали 28 недоношенных детей, родившихся в сроке СПР в возрасте одного месяца жизни и по достижению ПКВ 38 – 40 недель. Предлагаемый способ предусматривает оценку уровня кривой pO_2 при проведении нагрузочной пробы с лекарственным препаратом «Элькар» вовремя транскутанного мониторинга газообмена в период со 2-ой по 6-ую минуту.

Всем детям проводились ультразвуковое исследование органов брюшной полости и эхокардиографии (к.м.н. Краева О.А.), нейросонография (засл. врач РФ Воронина Л.И.) на аппарате «PHILIPS HD 15» (США).

Перечень и общее количество исследований, проведенных наблюдаемым детям, представлено в таблице (табл. 1).

Таблица 1 - Перечень и общее количество исследований, проведенных наблюдаемым детям

Наименование метода	Аппаратура, фирма производитель (регистрационный номер)	Количество
1. Анализ медицинской документации: <ul style="list-style-type: none"> • Истории родов • Истории развития новорожденных • Амбулаторные истории развития детей 	Microsoft Excel 2010 для Windows, «Statistica 10»,	90 90 74
2. Исследование уровней: общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, АСТ, АЛТ, сахара крови, холестерина, триглицеридов	Анализатор «Sapphire 400» (Япония), тест-наборы фирмы «Cormey» (Польша), Axis (Великобритания).	298
3. Исследование активности <ul style="list-style-type: none"> - СДГ - α-ГФДГ 	Тест-системы фирмы ООО «Поликом»(Москва), микровидеографический комплекс открытого типа пятого поколения (Испания) SCA., фирмы Microptik S.L.	298
4. Исследование уровня лактата	Анализатор «ABL 700» (Польша)	298
5. Исследование pO_2	Пульсоксиметр «PalmCare»	28
6. Нейросонография	Ультразвуковой аппарат «PHILIPS HD 15» (США).	298
7. Эхокардиография	Ультразвуковой аппарат «PHILIPS HD 15» (США)	298
8. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	Ультразвуковой аппарат «PHILIPS HD 15» (США)	298
Всего проанализировано единиц информации:		2070

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica 6.0». При нормальном распределении признака данные приводились в виде средней величины и стандартного отклонения. Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий Стьюдента, статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$, в случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони (различия считались статистически значимыми, если уровень значимости не превышал 0,017). При отсутствии нормального распределения использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов) использовался непараметрический критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, точный критерий Фишера с вычислением достоверности различий. Исследование взаимосвязи между параметрами проводили с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена (r). Результаты считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Корреляционные зависимости были распределены по силе связи: сильная ($r = 1,0 - 0,8$), умеренная ($r = 0,79 - 0,6$) и слабая ($r = 0,59 - 0,4$).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЁННОСТИ И ПО ДОСТИЖЕНИИ ПОСТКОНЦЕПТУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА 38 – 40 НЕДЕЛЬ

3.1. Состояние здоровья и особенности течения беременности у матерей, родивших в сроке СПР

Средний возраст матерей: в первой подгруппе детей с массой при рождении от 500 до 749 грамм составил $32,78 \pm 6,98$ лет, во второй подгруппе (массой при рождении от 750 до 999 грамм) - $30,28 \pm 5,09$ лет. В группе сравнения - $28,15 \pm 2,75$ лет. У 22,2% (4 женщины) из первой подгруппы беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), во второй подгруппе - у 14,3% (6 женщин). В группе сравнения у всех женщин беременность была спонтанная. Все женщины проживали в нормальных социально-бытовых условиях.

При сравнительном анализе структуры экстрагенитальной патологии женщин основной группы и в группе сравнения, получены следующие данные (Табл. 2).

Среди соматической патологии у женщин основной группы наиболее часто наблюдалась анемия - в 33,33% случаев в первой подгруппе, в 45,23% - во второй подгруппе с достоверной разницей между группой сравнения ($p_{1-к} = 0,004$; $p_{2-к} = 0,0013$). Патология сердечно-сосудистой системы в виде вегетососудистой дистонии и гипертонической болезни также была достоверно выше у женщин основной группы (22,22% случаев в первой подгруппе, в 26,18% - во второй ($p_{1-к,2-к} = 0,0012$)). Хронический пиелонефрит встречался у 27,78% женщин первой подгруппы и у 7,14% второй подгруппы, в группе сравнения данная патология не обнаружена ($p_{1-2} = 0,011$, $p_{1-к} = 0,0017$, $p_{2-к} = 0,044$). Достоверно чаще у матерей основной группы имела место патология со стороны эндокринной системы (38,88% случаев в первой подгруппе, во второй подгруппе - 21,43%) относительно группы сравнения ($p_{1-к} = 0,001$, $p_{2-к} = 0,04$), в основном представленная ожирением и гипотиреозом.

Таблица 2 - Структура экстрагенитальной патологии у матерей обследованных детей, (абс., %)

Класс заболеваний по МКБ 10	Матери новорожденных детей (n=90)						Достоверность различий, p
	подгруппа 1 (n = 18)		подгруппа 2 (n = 42)		группа сравнения (n = 30)		
	абс.	%*	абс.	%*	абс.	%	
Класс III. Болезни крови и кроветворных органов (анемия)	6	33,33	19	45,23	4	13,3	p ₁₋₂ = 0,25 p _{1-к} = 0,004 p _{2-к} = 0,0013
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (гипотиреоз, ожирение)	7	38,88	9	21,43	1	3,63	p ₁₋₂ = 0,06 p _{1-к} = 0,001 p _{2-к} = 0,04
Класс IX. Болезни системы кровообращения (артериальная гипертензия, вегетососудистая дистония)	4	22,22	13	26,18	0	0	p ₁₋₂ = 0,86 p _{1-к} = 0,014 p _{2-к} = 0,0062
Класс XI. Болезни органов пищеварения (панкреатит, гастрит, язвен. болезнь желудка и 12-перстной кишки и др.)	3	16,67	2	4,76	1	3,63	p ₁₋₂ = 0,013 p _{1-к} = 0,045 p _{2-к} = 0,73
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (пиелонефрит)	5	27,78	3	7,14	0	0	p ₁₋₂ = 0,011 p _{1-к} = 0,0017 p _{2-к} = 0,044

Примечание: p₁₋₂ – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, p_{1-к,2-к} – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

* - общее число случаев превышает 100% из-за выявления нескольких заболеваний у одной пациентки.

Также обращал на себя внимания отягощённый акушерско-гинекологический анамнез у матерей детей основной группы (табл. 3).

Таблица 3 - Акушерский анамнез у матерей наблюдаемых детей, (абс., %)

Показатели	Подгруппа 1 (n = 18)		Подгруппа 2 (n = 42)		Группа сравнения (n = 30)		Достоверность различий, p
	абс.	% *	абс.	% *	абс.	%	
Повторнобеременные	13	72,22	31	73,8	13	43,33	p ₁₋₂ = 0,4 p _{1-к,2-к} = 0,053
Искусственное прерывание беременности (мед. аборт) в анамнезе	10	55,5	13	30,95	7	23,33	p ₁₋₂ = 0,72 p _{1-к} = 0,19 p _{2-к} = 0,83
Репродуктивные потери (выкидыши, неразвивающаяся беременность, мертворождения) в анамнезе	10	55,55	11	26,19	5	16,66	p ₁₋₂ = 0,048 p _{1-к} = 0,0045 p _{2-к} = 0,73

Примечание: p₁₋₂ – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, p_{1-к,2-к} – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

* - общее число случаев превышает 100% из-за выявления нескольких заболеваний у одной пациентки.

В подгруппах недоношенных детей преобладали повторнобеременные женщины: в первой подгруппе их было 72,22%, во второй – 73,8%. В сравнительной группе повторнобеременные составили 43,33% ($p_{1-к,2-к} = 0,053$).

При анализе акушерско – гинекологического анамнеза было выявлено, что чаще в анамнезе у женщин первой подгруппы регистрировались медицинские аборт – 55,55% и 30,95% соответственно, однако различия оказались статистически не достоверными ($p_{1-2} = 0,72$). В 2 раза чаще в анамнезе женщин первой подгруппы отмечались регрессирующие беременности, самопроизвольные выкидыши (55,55% против 26,19% соответственно) ($p_{1-2} = 0,048$). В группе сравнения в анамнезе матерей медицинские аборт составили 23,33%, самопроизвольные выкидыши и регрессирующие беременности 16,66%.

Рождению детей в сроке СПР предшествовало осложненное течение настоящей беременности: угроза прерывания беременности, преэклампсия различной степени тяжести, хроническая фетоплацентарная недостаточность, нарушение маточно-плацентарного кровотока (табл. 4).

Беременность женщин из основной группы, как правило, сопровождалась неоднократными эпизодами угрозы прерывания беременности в первой подгруппе 66,6%, во второй подгруппе 69,04% случаев. Среди матерей доношенных детей угроза прерывания встречалась только в 16,6% случаев ($p_{1-к,2-к} = 0,001$).

Преэклампсия различной степени тяжести была зарегистрирована чаще у матерей первой подгруппы детей - 72,21%, а во второй подгруппе – 45,25%, что достоверно различалось с группой сравнения ($p_{1-к,2-к} = 0,001$). Преобладали преэклампсия средней и тяжелой степени у женщин из основной группы. В группе сравнения преэклампсия средней степени тяжести была диагностирована только у 1 женщины, тяжелой степени преэклампсии обнаружено не было.

Таблица 4 - Характеристика течения настоящей беременности в исследуемых группах, (абс., %)

Акушерский анамнез	Матери новорожденных детей (n=90)						Достоверность различий, p
	подгруппа 1 (n = 18)		подгруппа 2 (n = 42)		группа сравнения (n = 30)		
	абс.	% *	абс.	% *	абс.	% *	
Угроза прерывания беременности	12	66,6	29	69,04	5	16,6	$p_{1-2} = 0,79$ $p_{1-к,2-к} = 0,001$
Преэклампсия	13	72,21	19	45,25	3	9,9	$p_{1-2}=0,51$; $p_{1-к,2-к} = 0,001$
- легкой ст. тяж.	2	11,11	4	9,55	2	6,6	$p_{1-2}=0,83$; $p_{1-к,2-к} = 0,36$
- средней ст. тяж.	5	27,77	9	21,42	1	3,3	$p_{1-2}=0,76$; $p_{1-к,2-к} = 0,046$
- тяжелой ст.	6	33,33	6	14,28	-	-	$p_{1-2} = 0,2$
ХФПН:	14	77,77	26	61,89	3	10	$p_{1-2}=0,44$; $p_{1-к}=0,001$; $p_{2-к}=0,0043$
- компенсиров.	2	11,11	3	7,14	3	10	$p_{1-2}=0,26$; $p_{1-к}=0,38$; $p_{2-к}=0,23$
- с/компенсиров	9	50,0	17	40,47	-	-	$p_{1-2}=0,19$; $p_{1-к}=0,001$; $p_{2-к}=0,0041$
- декомпенсиров	3	16,66	6	14,28	-	-	$p_{1-2}=0,38$; $p_{1-к}=0,18$; $p_{2-к}=0,23$
НМПК	11	61,09	20	47,69	-	-	$p_{1-2}=0,42$; $p_{1-к}=0,001$; $p_{2-к}=0,0041$
- I степени	4	22,22	8	19	-	-	$p_{1-2}=0,35$; $p_{1-к}=0,16$; $p_{2-к}=0,21$
- II степени	2	11,11	7	16,7	-	-	$p_{1-2}=0,11$; $p_{1-к}=0,08$; $p_{2-к}=0,24$
- III степени	5	27,78	5	11,9	-	-	$p_{1-2}=0,054$; $p_{1-к}=0,17$; $p_{2-к}=0,072$
Маловодие	3	16,66	8	19,05	-	-	$p_{1-2} = 0,45$; $p_{1-к}=0,18$; $p_{2-к}=0,24$
Многоводие	1	5,55	3	7,14	-	-	$p_{1-2} = 0,13$; $p_{1-к}=0,34$; $p_{2-к}=0,22$
ОРВИ во время беременности	7	38,89	17	40,5	7	23,3	$p_{1-2} = 0,78$; $p_{1-к}=0,16$; $p_{2-к}=0,13$
ХВМИ (ЦМВ, ВПГ, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз)	7	38,89	13	30,95	6	20	$p_{1-2} = 0,17$; $p_{1-к}=0,48$; $p_{2-к}=0,23$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, $p_{1-к,2-к}$ – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

* - общее число случаев превышает 100% из-за выявления нескольких заболеваний у одной пациентки.

В 77,77% случаев в первой подгруппе и в 61,89% во второй подгруппе имела место хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) преимущественно в субкомпенсированной и декомпенсированной формах. В сравнительной группе ХФПН развилась лишь у 10,0% женщин ($p_{1-к} = 0,001$; $p_{2-к} = 0,0043$) и только в компенсированной форме.

В большем количестве наблюдений отмечено нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК) в 61,09% случаев в первой подгруппе против

47,69% - во второй. При доношенной беременности НМПК не наблюдалось ($p_{1-к} = 0,001$; $p_{2-к} = 0,0041$).

Достоверной разницы по частоте выявления маловодия не было зарегистрировано между женщинами основных подгрупп (16,66% и 19,05% соответственно). У матерей доношенных детей маловодие зарегистрировано не было. Многоводие было отмечено только у одной женщины в первой подгруппе и у 3 женщин второй подгруппы.

Достоверных различий по частоте выявления острых респираторных заболеваний (ОРЗ) во время беременности в основных подгруппах выявлено не было (38,89% и 40,5%) ($p_{1-2} = 0,78$), а в группе сравнения женщины во время беременности реже болели ОРЗ – 23,33%.

Обращает внимание, что 6,66% женщин, родивших глубоко недоношенных детей, в течение настоящей беременности не наблюдались в женской консультации и не проходили полноценного обследования.

Достоверные различия были выявлены и в течении интранатального периода между основной и сравнительной группами пациентов (табл. 5).

Таблица 5 - Особенности течения родов у матерей обследуемых детей, (абс., %)

Характеристики интранатального периода	Матери новорожденных (n=90)						Достоверность различий, p
	подгруппа 1 (n = 18)		подгруппа 2 (n = 42)		группа сравнения (n = 30)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Длительный безводный период (более 12 часов)	3	16,66	6	14,28	0	0	$p_{1-2} = 0,88$ $p_{1-к} = 0,2$ $p_{2-к} = 0,19$
Отслойка плаценты	1	5,55	7	16,66	0	0	$p_{1-2} = 0,24$ $p_{1-к} = 0,34$ $p_{2-к} = 0,1$
Оперативные роды	13	72,22	34	80,95	8	26,66	$p_{1-2} = 0,8$ $p_{1-к} = 0,0067$ $p_{2-к} = 0,0059$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, $p_{1-к,2-к}$ – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

Патологическое течение настоящей беременности в виде прогрессирующей преэклампсии, ХФПН, НМПК, отслойки плаценты (22,21%) потребовали досрочного экстренного родоразрешения в интересах матери и плода способом

операции кесарево сечения у 72,22% женщин первой подгруппы и у 80,95% - во второй. В сравнительной группе способом операции кесарева сечения были родоразрешены только 26,66% женщин в плановом порядке ($p_{1-2} = 0,8$; $p_{1-к} = 0,0067$; $p_{2-к} = 0,0059$).

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что наблюдаемые нами дети, родившиеся в сроке СПР, вынашивались матерями с разнообразной экстрагенитальной патологией, отягощённым репродуктивным анамнезом, осложнённым течением настоящей беременности. Крайне отягощённый акушерский и соматический анамнез этих женщин – явились показаниями для досрочного родоразрешения, преимущественно оперативным путём, в сроке СПР.

3.2. Особенности течения неонатального периода детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов

Общая характеристика наблюдаемых групп новорождённых представлена в таблице (табл. 6).

Таблица 6 - Общая характеристика обследуемых групп новорождённых, ($M \pm m$)

Основные показатели	Подгруппа 1 (n = 18)	Подгруппа 2 (n = 42)	Группа сравнения (n = 30)	Достоверность различий, p
Гестационный возраст, недель	25,55±0,55	26,79±0,47	38,8 ± 1,38	$p_{1-2, 1-к, 2-к} = 0,001$
Масса, г	707,22±36,78	905,69±62,75	3330 ± 411,2	$p_{1-2, 1-к, 2-к} = 0,001$
Длина, см	29,83±2,0	34,09±1,7	52,5 ± 2,3	$p_{1-2, 1-к, 2-к} = 0,001$
Окружность головы, см	23,0±0,78	24,83±0,96	34,25 ± 1,29	$p_{1-2, 1-к, 2-к} = 0,001$
Окружность груди, см	20,5±0,45	22,59±0,38	33,56 ± 1,26	$p_{1-2, 1-к, 2-к} = 0,001$
Оценка по шкале Апгар на 1 мин.	3,5±1,04	4,23±0,33	7,25 ± 0,45	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-к, 2-к} = 0,001$
Оценка по шкале Апгар на 5 мин.	5,5±0,38	6,07±0,33	8,19 ± 0,4	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-к, 2-к} = 0,001$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, $p_{1-к, 2-к}$ – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

Средний гестационный возраст у детей из первой подгруппы составил $25,55 \pm 0,55$ недель, у второй подгруппы - $26,79 \pm 0,47$ недель ($p_{1-2} = 0,001$).

По всем антропометрическим показателям дети первой подгруппы достоверно отличались от детей второй подгруппы ($p_{1-2} = 0,001$).

Достоверно низкая, оценка по шкале Апгар у детей из первой подгруппы как на 1-й минуте: $3,5 \pm 1,04$ и $4,23 \pm 0,33$ балла соответственно, так и на 5-й минуте жизни: $5,5 \pm 0,38$ и $6,07 \pm 0,33$ балла соответственно ($p_{1-2} = 0,01$).

После рождения все недоношенные дети поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН), где проводились различные виды респираторной поддержки и получали лечение в соответствии с современными технологиями данной категории детей.

Средняя продолжительность пребывания в ОРИТН в первой подгруппе составила $20,05 \pm 3,42$ дней, что достоверно длительнее, чем во второй подгруппе $14,83 \pm 3,6$ дней ($p_{1-2} = 0,007$). Длительность искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) в среднем составила $11,17 \pm 3,11$ дней у детей первой подгруппы и $6,81 \pm 3,3$ дней у детей второй подгруппы ($p_{1-2} = 0,028$). В респираторной поддержке с помощью метода СРАР после проведения ИВЛ нуждались 100 % детей основной группы.

Доношенные новорожденные в основном находились в условиях совместного пребывания с матерью (73,33%), оставшаяся часть детей (26,66%) поступила в палату интенсивного наблюдения (это были новорожденные, рожденные с помощью операции кесарево сечения).

После стабилизации общего состояния и основных витальных функций недоношенные дети переводились в ОПННД, где получали выхаживания в соответствии с современными технологиями. Доношенные новорожденные из группы сравнения выписаны домой на 5-7 сутки жизни.

При анализе течения неонатального периода установлено, что в структуре заболеваний в группах недоношенных детей преобладала сочетанная патология на протяжении всего периода выхаживания (табл. 7).

Все наблюдаемые недоношенные дети имели гипоксически - ишемическое поражение ЦНС тяжёлой степени (исключительно церебральную ишемию III степени).

Таблица 7 - Структура заболеваний наблюдаемых детей в неонатальном периоде, (абс., %)

Структура заболеваний, шифры МКБ	Подгруппа 1 (n=18)		Подгруппа 2 (n=42)		Достоверность различий, p	
	абс.	% *	абс.	% *		
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (p 91.0) - церебральная ишемия III ст.	18	100	42	100	$p_{1-2} = 1$	
Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС	10	61,1	24	61,9	$p_{1-2} = 0,92$	
- ВЖК I ст. (p 52.1)	4	22,22	11	26,19		
- ВЖК II ст. (p 52.2)	5	27,77	10	23,81		
- ВЖК III ст. (p 52.3)	2	11,11	5	11,9		
ВУИ (p 39.9)	15	83,33	38	90,47	$p_{1-2} = 0,46$	
Внутриутробный сепсис (p 39)	5	27,78	3	7,14	$p_{1-2} = 0,031$	
Внутриутробная пневмония (p 23)	9	50	21	50	$p_{1-2} = 1$	
Менингит	-	-	1	2,38	$p_{1-2} = 0,51$	
Анемия недоношенных тяжелой степени (p 62.1)	12	66,7	28	66,7	$p_{1-2} = 1$	
Бронхолёгочная дисплазия (p 27.1):	18	100	38	90,48	$p_{1-2} = 0,16$	
- новая форма	1	5,55	5	11,9		$p_{1-2} = 0,5$
- классическая форма	17	94,4	33	78,6		$p_{1-2} = 0,13$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами.
* - общее число случаев превышает 100% из-за выявления нескольких заболеваний у одного ребёнка.

Ишемически - геморрагическое поражение ЦНС было отмечено у 61,11% детей в первой подгруппе и у 61,9% - во второй ($p_{1-2} = 0,92$). Достоверных различия в степени тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) в группах недоношенных детей выявлено не было. У 1 ребенка из второй подгруппы на фоне ВЖК III степени сформировалась окклюзионная гидроцефалия, потребовавшая оперативного вмешательства.

Отмечалась высокая частота инфекционной патологии у недоношенных детей: в 83,33% случаев в первой подгруппе и в 90,47% - во второй подгруппе. Внутриутробный сепсис был выявлен достоверно чаще у детей первой подгруппы (27,78% и 7,14%) ($p_{1-2} = 0,031$). Достоверных различий в развитии пневмонии у детей основной группы выявлено не было.

Анемия тяжёлой степени была диагностирована с одинаковой частотой (66,7%) у детей основной группы на протяжении первого месяца жизни.

Бронхолегочная дисплазия к исходу неонатального периода сформировалась у 18 (100%) недоношенных детей первой подгруппы, у 38 (90,48%) детей второй подгруппы ($p_{1-2} = 0,16$). Степень же тяжести БЛД была оценена в возрасте 36 недель гестации [97]. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, отмечающих, что БЛД реализуется преимущественно у недоношенных детей, находящихся на ИВЛ, заболеваемость обратно пропорциональна гестационному возрасту [171].

Данные УЗИ внутренних органов и ЭХО-КГ в неонатальном периоде представлены в таблице (табл.8).

Таблица 8 - УЗИ внутренних органов и ЭХО-КГ наблюдаемых детей в неонатальном периоде, (абс., %)

	Подгруппа 1 (n=18)		Подгруппа 2 (n=42)		Достоверность различий, p
	абс.	%	абс.	%	
УЗИ внутренних органов:					
- норма	13	72,22	31	31,8	p = 0,834
-диффузные изменения паренхимы печени	4	22,22	9	21,43	p = 0,876
ЭХО-КГ:					
- норма	17	94,44	33	78,57	p = 0,067
- ВПС (ДМПП, ДМЖП)	1	5,55	6	14,29	p = 0,268
- ОАП	4	22,22	9	21,43	p = 0,948

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами.

Достоверных различий у детей основных подгрупп при ультразвуковом исследовании внутренних органов и ЭХО-КГ выявлено не было.

На начальных этапах выхаживания дети основной группы получали ранее трофическое питание грудным молоком или адаптированной молочной смесью «Similac Special Care», в сочетании с частичным парентеральным питанием. Расчёт питания проводился в соответствии с современными требованиями [96]. При хорошей переносимости энтерального питания дети кормились через зонд материнским молоком или адаптированной молочной смесью. В ОПННД

вскармливание детей из основной группы проводилось грудным молоком с добавлением фортификатора («ПреНАН FM 85») (25%), искусственной молочной смесью «ПреНАН» (43,3%), либо смешанное вскармливание (31,7%). В неонатальном периоде - первой подгруппе: грудное вскармливание с добавлением фортификатора 66,7% (12 детей), искусственное вскармливание 27,8% (5 детей) и только 1 ребёнок был на смешанном вскармливании (5,55%). Во второй подгруппе: грудное вскармливание с добавлением фортификатора 78,3% (31 ребёнок), искусственное вскармливание 26,2% (11 детей).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что дети, рождённые в сроке СПР, при рождении имеют проявления тяжёлой асфиксии с нарушением основных витальных функций, требующих различные виды длительной респираторной поддержки, а также тяжёлые формы ППЦНС и высокую частоту инфекционных заболеваний.

3.3. Оценка здоровья и физического развития, наблюдаемых детей при достижении постконцептуального возраста 38-40 недель

Средняя продолжительность пребывания детей основной группы в ОПННД составила: в первой подгруппе - $68,1 \pm 5,17$ дней, во второй подгруппе - $61,2 \pm 4,43$ дней ($p_{1-2} = 0,008$). Дети из первой подгруппы выписывались из стационара – $87,59 \pm 6,15$ дней жизни, во второй подгруппе - $77,83 \pm 5,21$ дней ($p_{1-2} = 0,005$).

В течение всего периода стационарного лечения всем детям назначалось рациональное вскармливание в соответствии с «Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2015). Суточное количество белка в рационе недоношенного ребёнка составляло 4 – 4,5 грамма/кг.

По достижению ПКВ 38 – 40 недель вскармливание детей из основной группы несколько изменилось: в первой подгруппе - грудное вскармливание с добавлением фортификатора 22,2% (4 ребёнка), искусственное вскармливание 44,44% (8 детей) и 6 детей был на смешанном вскармливании (33,33%). Во второй подгруппе: грудное вскармливание с добавлением фортификатора 26,19%

(11 детей), искусственное вскармливание 42,86% (18 детей), на смешанном вскармливании 30,95% (13 детей). Достоверных различий выявлено не было между детьми основной группы.

Выявлены достоверные различия в появлении сосательного рефлекса: у детей из первой подгруппы в возрасте $49,0 \pm 5,1$ дней (ПКВ 32-33 недели), а во второй подгруппе на $39,77 \pm 6,82$ суток (ПКВ 32-33 недели) ($p_{1-2} = 0,02$). Все кормления из соски: в первой подгруппе - $62,79 \pm 7,59$ суток (ПКВ 34-35 недель), во второй подгруппе - $53,88 \pm 6,15$ суток (ПКВ 34-35 недель) ($p_{1-2} = 0,019$).

Длительность выхаживания в условиях инкубатора также была различной. Так у детей из первой подгруппы оно составило $68,38 \pm 4,13$ суток (ПКВ 35-36 недель), а второй подгруппе – $57,18 \pm 5,93$ суток (ПКВ 34-35 недель) ($P_{1-2} = 0,005$).

Структура заболеваний у наблюдаемых детей, родившихся в сроке СПР, представлена в таблице (табл. 9).

Таблица 9 - Структура заболеваний у недоношенных детей при достижении 38 - 40 недель, (абс., %)

	Подгруппа 1 (n=18)		Подгруппа 2 (n = 42)		Достоверность различий, p
	абс.	%	абс.	%	
Врожденная цитомегаловирусная инфекция (р 35.1)	8	44,44	11	26,19	$p_{1-2} = 0,15$
Анемия недоношенных (р61.2):					
- легкой степени	0	0	3	7,14	$p_{1-2} = 0,24$
- средней степени	1	5,55	1	2,38	$p_{1-2} = 0,53$
- тяжелой степени	17	94,44	38	90,48	$p_{1-2} = 0,62$
Ретинопатия недоношенных (Н35.1):	18	100	42	100	$p_{1-2} = 1$
- II стадия	8	44,44	30	71,7	$p_{1-2} = 0,046$
- III стадия	8	44,44	12	28,57	$p_{1-2} = 0,42$
- IV стадия	2	11,11	-	-	$p_{1-2} = 0,28$
- Лазерокоагуляция	6	33,3	5	11,9	$p_{1-2} = 0,039$
Бронхолёгочная дисплазия (р27.1):	18	100	38	90,48	$p_{1-2} = 0,16$
- новая форма	1	5,55	5	11,9	$p_{1-2} = 0,5$
- классическая форма	17	94,44	33	78,57	$p_{1-2} = 0,13$
- лёгкое течение	3	16,67	11	26,19	$p_{1-2} = 0,43$
- средней степени	5	27,78	17	40,48	$p_{1-2} = 0,34$
- тяжёлое течение	10	55,55	10	23,81	$p_{1-2} = 0,014$
Паховые и пахово-мошоночные грыжи (K40.9)	9	50	10	23,8	$p_{1-2} = 0,013$
ОРВИ:					
- ринит (J 00)	8	44,44	16	38,09	$p_{1-2} = 0,64$
- отит (H 65)	4	22,2	2	4,76	$p_{1-2} = 0,027$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами.

Следует отметить, что врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) в 1,7 раз чаще встречалась у детей первой подгруппы.

У всех детей из основной группы развивалась анемия недоношенных, в обеих подгруппах преобладала тяжелая степень анемии – 94,44% и 90,48% соответственно, что потребовало проведения неоднократных гемотрансфузий на протяжении выхаживания.

Частой патологией, характерной для недоношенных детей является ретинопатия недоношенных. В обследуемой группе недоношенных детей выявлена преимущественно II и III стадии ретинопатии: ретинопатия II стадии у 44,44% и у 71,7% детей I и II подгрупп соответственно ($p_{1-2} = 0,046$), III стадия встречалась чаще у детей в первой подгруппе - 44,44% и 28,57% во второй подгруппе. IV стадия ретинопатии недоношенных была выявлена у 2 детей (11,11%) первой подгруппы. В 3 раза чаще дети из первой подгруппы получили лазеркоагуляцию сетчатки глаз (33,33% и 11,9% соответственно, учитывая более тяжёлую стадию ретинопатии недоношенных ($p_{1-2} = 0,039$)).

Достоверных различий по частоте выявления патологической колонизации кишечника не выявлено.

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) в виде течения ринита с одинаковой частотой диагностировалась в обеих подгруппах: 44,44% и 38,09% соответственно. Были выявлены достоверные отличия между группами в течение отита: 22,2% у детей первой подгруппы и 4,76% у детей второй подгруппы ($p_{1-2} = 0,027$).

Неврологические расстройства в ПКВ 38-40 недель у наблюдаемых недоношенных детей проявились в виде следующих синдромов: синдром двигательных нарушений в виде нижнего спастического парапареза встречался примерно в равных количествах у 72,22% и у 71,43% детей в основных подгруппах соответственно. По частоте формирования спастического тетрапареза были выявлены достоверные различия между детьми из основной группы - у 27,78% и у 2,38% соответственно ($p_{1-2} = 0,028$), гипертензионно - гидроцефальный синдром с одинаковой частотой встречался в обеих основных подгруппах – 33,33%.

Динамика нейросонографии у детей основной группы к ПКВ 38-40 недель представлена в таблице (табл. 10).

Таблица 10 - Нейросонография у недоношенных детей при достижении 38 - 40 недель, (абс., %)

	Подгруппа 1 (n=18)		Подгруппа 2 (n=42)		Достоверность различий, p
	абс.	%	абс.	%	
Лейкомаляции:	11	61,11	21	50	$P_{1-2} = 0,44$
I степени	8	44,44	15	35,7	$P_{1-2} = 0,49$
II степени	2	11,11	4	9,5	$P_{1-2} = 0,86$
III-IV степени	1	5,55	2	4,8	$P_{1-2} = 0,9$
Гидроцефалия:					
- моножелудочковая	1	5,55	3	7,14	$P_{1-2} = 0,52$
- бижелудочковая	5	27,77	10	23,8	$P_{1-2} = 0,73$
- тетражелудочковая	0	0	1	2,38	$P_{1-2} = 0,52$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами.

Достоверных различий в основных подгруппах в формировании перивентрикулярных лейкомаляций, расширения ликворных пространств выявлено не было ($p_{1-2} = 0,44$).

Данные УЗИ внутренних органов и ЭХО-КГ детей основной группы при достижении ПКВ 38-40 недель представлены в таблице (табл.11).

Таблица 11 - УЗИ внутренних органов и ЭХО-КГ у недоношенных детей при достижении ПКВ 38 - 40 недель, (абс., %)

	Подгруппа 1 (n=18)		Подгруппа 2 (n=42)		Достоверность различий, p
	абс.	%	абс.	%	
УЗИ внутренних органов:					
- норма	10	55,55	24	57,14	$P_{1-2} = 0,33$
- диффузные изменения паренхимы печени	2	11,11	2	4,76	$P_{1-2} = 0,55$
- пиелэктазия	2	11,11	7	16,66	$P_{1-2} = 0,78$
- другое (признаки ДЖВП, УЗИ признаки гипотонии желчного пузыря)	4	22,22	9	21,43	$P_{1-2} = 0,82$
ЭХО-КГ:					
- норма	17	94,44	37	88,1	$P_{1-2} = 0,4$
- ВПС (ДМПП, ДМЖП)	1	5,55	5	11,9	$P_{1-2} = 0,44$
- ОАП	3	16,67	7	16,67	$P_{1-2} = 0,182$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами.

В динамике оценки УЗИ внутренних органов и ЭХО-КГ у детей основной группы достоверных различий в подгруппах выявлено не было.

Средние антропометрические показатели наблюдаемой категории детей при достижении ПКВ 38-40 недель представлены в таблице (табл. 12).

Таблица 12 - Средние антропометрические показатели недоношенных детей основных групп в ПКВ 38 - 40 недель, (M±m)

Параметры	Подгруппа 1 (n = 18)	Подгруппа 2 (n = 42)	Сравнительная группа (n = 30)	Достоверность различий, p
Масса (г)	2131,35±97,69	2166,08 ± 170,7	3456,88 ± 372,69	$p_{1-к,2-к} = 0,001$
Прибавка с рождения	1424,13±60,91	1260,39±107,95		
Длина (см)	38,53 ± 1,22	42,55 ± 1,14	52,56 ± 2,31	$p_{1-2} = 0,047$
Прибавка с рождения	8,7 ± 0,48	8,46 ± 0,86		$p_{1-к,2-к} = 0,001$
Окр. головы (см)	30,95 ± 0,61	32,74 ± 0,72	34,19 ± 1,33	$p_{1-2} = 0,038$
Прибавка с рождения	7,95 ± 0,38	7,91 ± 0,46		$p_{1-к,2-к} = 0,001$
Окр. груди (см)	28,83 ± 0,71	31,3 ± 0,84	33,63 ± 1,26	$p_{1-2} = 0,027$
Прибавка с рождения	8,33 ± 0,35	8,71 ± 0,62		$p_{1-к,2-к} = 0,001$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, $p_{1-к,2-к}$ – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

Процессы роста у недоношенных детей идут более интенсивно, чем у доношенных новорождённых. Недоношенные дети при достижении срока 38- 40 недель гестации в 2,5 - 3 раза увеличили свою массу, длина тела увеличилась более чем на 8 см. Достоверно низкие антропометрические показатели отмечены у детей первой подгруппы, со значимой разницей по сравнению со второй подгруппой и группой сравнения ($p_{1-2,1-к, 2-к} = 0,001$).

Таким образом, в ПКВ 38-40 недель здоровье детей, родившихся в сроке СПР, характеризовалось: ППЦНС, высокой частотой анемии, ретинопатии недоношенных, БЛД, нарушением микрофлоры кишечника. Исходы ППЦНС характеризовались формированием синдрома двигательных нарушений в виде пара- и тетрапареза, формированием ПВ лейкомаляций. Несмотря на высокие темпы роста и прибавки в массе, при достижении ПКВ 38 – 40 недель по параметрам физического развития дети основной группы достоверно отличались от своих доношенных сверстников.

3.4. Результаты исследования показателей метаболизма и клеточного энергообмена у детей, родившихся в сроке СПР, в периоде новорожденности и по достижению ими ПКВ 38-40 недель

После рождения в первые часы жизни у детей основной группы определялись показатели общего белка и глюкозы в крови (табл. 13).

Таблица 13 - Показатели общего белка и глюкозы в крови у детей, родившихся от СПР, впервые часы жизни, ($M \pm m$)

Показатели	Подгруппа 1 (n = 18)	Подгруппа 2 (n = 42)	Достоверность различий, p
Общий белок (г/л)	38,49 ± 1,2	41,54 ± 1,35	p ₁₋₂ = 0,0057
Глюкоза (ммоль/л)	1,5 ± 0,13	1,77 ± 0,12	p ₁₋₂ = 0,026

Примечание: p₁₋₂ – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами.

При исследовании уровня общего белка и глюкозы у глубоконедоношенных детей впервые часы жизни после рождения были выявлены гипопротеинемия и гипогликемия. Уровень общего белка в первой подгруппе составил 38,49 ± 1,2 г/л, во второй подгруппе - 41,54 ± 1,35 г/л (p₁₋₂ = 0,0057). Показатели глюкозы при рождении составили: в первой подгруппе - 1,5 ± 0,13 ммоль/л, во второй подгруппе - 1,77 ± 0,12 ммоль/л (p₁₋₂ = 0,026). Более низкие показатели были у детей с меньшим гестационным сроком и массой при рождении от 500 до 749 грамм. Это можно связать с крайней незрелостью таких детей и дезадаптацией.

Первичное изучение показателей белкового обмена у детей, родившихся в сроке СПР, проведено в возрасте 1 месяца жизни (табл. 14).

В возрасте одного месяца жизни показатели уровня общего белка в сравнении с показателями при рождении стали достоверно выше на фоне проведения инфузионной терапии с аминокислотами и достигли границы нормы в обеих основных подгруппах (p₁₋₂ = 0,0048). Однако у детей первой подгруппы этот показатель оставался достоверно ниже.

Отмечалась гипоальбуминемия в обеих подгруппах в возрасте одного месяца, что вероятно, свидетельствует о снижении процессов собственного синтеза белка.

В возрасте одного месяца жизни показатели уровня общего белка в сравнении с показателями при рождении стали достоверно выше на фоне проведения инфузионной терапии с аминокислотами и достигли границы нормы в обеих основных подгруппах ($p_{1-2} = 0,0048$). Однако у детей первой подгруппы этот показатель оставался достоверно ниже.

Таблица 14 - Показатели белкового обмена у детей основной группы в возрасте одного месяца жизни, ($M \pm m$)

Показатели	Подгруппа 1 (n = 18)	Подгруппа 2 (n = 42)	Референтные значения	Достоверность различий, p
Общий белок (г/л)	49,88 ± 1,69	52,22 ± 1,87	49 - 69	$p_{1-2} = 0,0048$
Альбумин (г/л)	31,2 ± 1,4	33,7 ± 1,52	34-44	$p_{1-2} = 0,014$
Креатинин (мкмоль/л)	37,98 ± 2,27	41,69 ± 3,02	17-35	$p_{1-2} = 0,007$
Мочевина (ммоль/л)	2,36 ± 0,62	3,18 ± 0,68	2,5-4,5	$p_{1-2} = 0,001$
ГГТ (Е/л)	80,42±10,93	135,95±33,12	До 250	$p_{1-2} = 0,001$
Мочевая кислота (мкмоль/л)	45,49± 3,41	61,93± 4,85	119-137	$p_{1-2} = 0,001$
АСТ (Е/л)	36,91 ± 2,51	32,78 ± 1,5	До 40	$p_{1-2} = 0,016$
АЛТ (Е/л)	19,38 ± 2,55	14,72 ± 2,49	До 40	$p_{1-2} = 0,011$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами.

Отмечалась гипоальбуминемия в обеих подгруппах в возрасте одного месяца, что вероятно, свидетельствует о снижении процессов собственного синтеза белка.

Содержание продуктов обмена белка (креатинин, мочевая кислота, мочевина) не выходило за рамки нормативных значений для новорождённых. Однако в подгруппе детей от 500 до 749 грамм (подгруппа 1) эти показатели оказались достоверно ниже, чем у детей 2 подгруппы (от 750 до 999 грамм).

Активность ферментов, участвующих в процессах преобразования аминокислот (АЛТ, АСТ, ГГТ) находилась в пределах нормативных значений.

Показатели углеводного обмена в возрасте одного месяца жизни представлены в таблице (табл. 15).

Таблица 15 - Показатели углеводного обмена у детей основной группы в возрасте одного месяца жизни, (M±m)

Показатели	Подгруппа 1 (n = 18)	Подгруппа 2 (n = 42)	Референтные значения	Достоверность различий, p
Глюкоза (ммоль/л)	3,89 ± 0,14	4,22 ± 0,16	2,7-4,7	p ₁₋₂ = 0,98
Лактат (ммоль/л)	2,7 ± 0,19	2,2 ± 0,23	0,5 – 1,6	p ₁₋₂ = 0,022

Примечание: p₁₋₂ – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами.

Показатели гликемии в возрасте одного месяца жизни были в пределах нормы в основной группе после гипогликемии при рождении: 3,89 ± 0,14 ммоль/л и 4,22 ± 0,16 ммоль/л.

Высокий уровень лактата был выявлен у детей основной группы в возрасте одного месяца жизни: в первой подгруппе - 2,7 ± 0,19 ммоль/л, во второй подгруппе - 2,2 ± 0,23 ммоль/л, что показывает высокую степень тканевой гипоксии у детей от сверхранних преждевременных родов.

Показатели жирового обмена у детей, родившихся в сроке СПР, представлены в таблице (табл. 16).

Таблица 16 - Показатели жирового обмена у детей основной группы в возрасте одного месяца жизни, (M±m)

Показатели	Подгруппа 1 (n = 18)	Подгруппа 2 (n = 42)	Референтные значения	Достоверность различий, p
Холестерин (ммоль/л)	2,87 ± 0,53	2,84 ± 0,81	1,6-3,0	p ₁₋₂ = 0,85
Триглицериды (ммоль/л)	1,27 ± 0,3	1,12 ± 0,31	0,2-0,86	p ₁₋₂ = 0,13

Примечание: p₁₋₂ – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами.

В возрасте одного месяца уровень холестерина находился в пределах возрастных значений и по группам не различался (p₁₋₂ = 0,85).

Заслуживало внимания содержание триглицеридов, несмотря на то, что подкожно-жировой слой у наблюдаемых младенцев был крайне мал или практически отсутствовал, содержание ТГ, по сравнению с нормой для детей, был высоким. Возможно, в данной ситуации это было связано с тем, что детям проводилось парентеральное питание в ОРИТН, в том числе использовались жировые эмульсии.

За время нахождения дети из основной группы в условиях стационара получали терапию: антибактериальную, пробиотическую, инфузионную, антимикотическую, профилактику рахита и анемии, симптоматическую.

При анализе корреляционных связей была выявлена сильная прямая корреляционная связь между искусственным вскармливанием и уровнем триглицеридов в возрасте 1 месяца жизни ($r = 0,853$, $p \leq 0,001$). Также выявлена умеренная обратная корреляционная связь между грудным вскармливанием и уровнем триглицеридов в возрасте 1 месяца жизни ($r = - 0,664$, $p \leq 0,001$). Это свидетельствует, о том, что дети основной группы в неонатальном периоде, находящиеся на искусственном вскармливании имели более высокие показатели триглицеридов.

Показатели активности митохондриальных ферментов, свидетельствующих о состоянии энергообмена, представлены в таблице (табл. 17).

Таблица 17 - Показатели митохондриальных ферментов у детей, родившихся от СПР, в возрасте одного месяца жизни, ($M \pm m$)

Показатели	Подгруппа 1 (n = 18)	Подгруппа 2 n = 42)	Референтные значения	Достоверность различий, p
Сукцинатдегидрогеназы (СДГ) у.е.	7,33 ± 0,54	8,84 ± 0,34	10 ± 1,3	$p_{1-2} = 0,0001$
Альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) у.е.	2,73 ± 0,19	3,57 ± 0,26	4,1 ± 0,91	$p_{1-2} = 0,0001$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами.

Анализ активности митохондриальных ферментов (СДГ, α -ГФДГ) у детей в возрасте одного месяца жизни от сверхранних преждевременных родов показал, пониженную активность митохондриальных ферментов. Что свидетельствует о наличии энергодефицита уже в возрасте одного месяца, несмотря на проведение адекватных оксигенотерапии, респираторной поддержки, коррекции метаболических и электролитных нарушений. Достоверно ниже показатели активности митохондриальных ферментов были у детей с меньшим гестационным сроком и массой при рождении ($p_{1-2} = 0,0001$).

Таким образом, полученные результаты первичного обследования детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, отчётливо

свидетельствуют о нарушении белкового обмена, изменениях в показателях углеводного обмена. Наблюдается повышенное содержания триглицеридов в крови при рождении, что свидетельствует об активности адипогенеза.

Вероятно, с недостаточностью белкового обмена связан и явный клеточный энергодефицит, так как именно белки являются главным источником энергии для активно растущего организма.

Далее состояние метаболизма и энергообмена были изучены при достижении наблюдаемыми детьми по достижению им ПКВ 38-40 недель.

Показатели обмена белка у наблюдаемых детей в ПКВ 38-40 недель выглядели следующим образом (табл. 18).

Представленные данные показывают, что к ПКВ 38-40 недель у наблюдаемых детей, родившихся в сроке СПР, формируется гипопроteinемия и сохраняется гипоальбуминемия. Содержание креатинина достоверно не различалось с показателями доношенных детей.

Таблица 18 - Показатели белкового обмена у детей, родившихся от СПР, при достижении 38-40 недель гестации, (M±m)

Показатели	Подгруппа 1 (n = 18)	Подгруппа 2 (n = 42)	Сравнительная группа (n = 30)	Достоверность различий, p
Общий белок (г/л)	45,07 ± 1,27	47,47 ± 1,86	55,98 ± 2,03	p ₁₋₂ = 0,01 p _{1-к,2-к} = 0,0001
Альбумин (г/л)	33,84 ± 2,19	33,9 ± 2,4	40,12 ± 2,54	p ₁₋₂ = 0,58 p _{1-к,2-к} = 0,0001
Креатинин (мкмоль/л)	32,79 ± 3,89	34,00 ± 5,88	34,05 ± 2,25	p ₁₋₂ = 0,35 p _{1-к} = 0,25 p _{2-к} = 0,96
Мочевина (ммоль/л)	2,06 ± 0,12	2,38 ± 0,22	4,09 ± 0,75	p ₁₋₂ = 0,033 p _{1-к,2-к} = 0,0001
Мочевая кислота (мкмоль/л)	51,47 ± 2,67	56,06 ± 3,89	174,95 ± 49,49	p ₁₋₂ = 0,076 p _{1-к,2-к} = 0,0001
ГГТ (Е/л)	57,34 ± 13,47	57,33 ± 16,04	148,64 ± 19,88	p ₁₋₂ = 0,99 p _{1-к,2-к} = 0,0001
АСТ (Е/л)	39,11 ± 7,82	39,16 ± 5,9	37,1 ± 3,4	p ₁₋₂ = 0,98 p _{1-к,2-к} = 0,0001
АЛТ (Е/л)	19,59 ± 7,1	18,71 ± 5,8	31,21 ± 6,33	p ₁₋₂ = 0,65 p _{1-к,2-к} = 0,0001

Примечание: p₁₋₂ – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, p_{1-к,2-к} – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

В отношении других продуктов обмена белка выявлены достоверные различия. Содержание мочевины, мочевой кислоты, ГГТ у детей основной группы было в 2 и более раза ниже ($p_{1-к,2-к} = 0,0001$), чем у доношенных детей, а у детей первой подгруппы достоверно ниже, чем у детей из подгруппы второй.

Полученные результаты, по-нашему мнению были связаны с нарушением всасывания и усвоения белка. Несмотря на то, что ферментативные системы, участвующие в переваривании и усвоении белка, созревают к 20 - 26 неделе гестации, а наблюдаемые дети получали адекватное количество белка энтерально. Однако, при тяжёлых поражениях ЦНС и инфекционных процессах у недоношенных детей, ферментативная активность пищеварительного тракта значительно снижена. В течение первых месяцев жизни происходит неполное её созревание. Активность ферментов, участвующих в преобразовании аминокислот, соответствовали нормативным значениям.

При анализе корреляционных связей была выявлена умеренная прямая корреляционная связь между массой при рождении и уровнем альбумина ($r = 0,721$, $p \leq 0,001$). Также выявлена сильная корреляционная связь между массой при рождении и уровнем мочевой кислоты ($r = 0,908$, $p \leq 0,001$), между массой при рождении и уровнем ГГТ ($r = 0,898$, $p \leq 0,001$). Это свидетельствует о том, что чем меньше масса при рождении, тем ниже содержание продуктов обмена белка в крови.

Показатели углеводного и жирового обмена у детей, родившихся в сроке СПР, представлены в таблице (табл. 19).

При достижении ПКВ 38 – 40 недель у детей, родившихся в сроке СПР, уровень глюкозы, лактата, холестерина не различались с показателями детей группы сравнения и соответствовали нормативным значениям.

Обращало на себя внимание повышенное содержание ТГ у недоношенных детей, родившихся в сроке СПР. Оно оказалось достоверно выше, чем у доношенных детей, что свидетельствовало об активации адипогенеза. Учитывая, что наблюдаемые нами дети за время пребывания на II этапе выхаживания не получали внутривенных вливаний жировых эмульсий, а созревание

ферментативных систем, переваривающих жиры, окончательно происходит поздно (по достижению ПКВ 46 недель), полученные данные можем объяснить следующим образом.

Таблица 19 - Показатели углеводного и жирового обмена у детей, родившихся от СПР, при достижении 38-40 недель гестации, ($M \pm m$)

Показатели	Подгруппа 1 (n = 18)	Подгруппа 2 (n = 42)	Сравнительная группа (n = 30)	Достоверность различий, p
Глюкоза (ммоль/л)	4,35 ± 0,68	4,15 ± 0,74	4,24 ± 0,42	p ₁₋₂ =0,34 p _{1-к} = 0,61 p _{2-к} = 0,57
Лактат (ммоль/л)	1,53 ± 0,26	1,62 ± 0,26	1,4 ± 0,32	p ₁₋₂ =0,59 p _{1-к} = 0,63 p _{2-к} = 0,52
Холестерин (ммоль/л)	3,01 ± 0,62	2,69 ± 0,61	2,98 ± 0,65	p ₁₋₂ =0,077 p _{1-к} = 0,87 p _{2-к} = 0,15
Триглицериды (ммоль/л)	1,15 ± 0,32	1,17 ± 0,33	0,72 ± 0,1	p ₁₋₂ =0,78 p _{1-к} , 2-к= 0,001

Примечание: p₁₋₂ – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, p_{1-к, 2-к} – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

По данным некоторых авторов (Yee J. et al. 2012) [179], при нарушении внутриутробного развития, связанном с дефицитом нутриентов, гипоксией, ФПН, адипоциты плода проходят процесс внутриутробного программирования в виде усиления адипогенеза путём высокого преобразования гена PPAR (пероксисом гамма рецептор, активируемой пролифератором), который отвечает за хранение жирных кислот и метаболизм глюкозы. Гены, активируемые PPAR, стимулируют поглощение липидов и липогенез жировыми клетками. В результате внутриутробного программирования адипоцитов увеличивается пролиферация и дифференцировка преадипоцитов, а также накопление липидов.

По мнению Hales C.N. и Barker DJM (2001) [154] повышение адипогенеза у потомства при недостаточном питании во внутриутробной жизни носит адаптивный характер и укладывается в понятие «экономный» фенотип. При этом недостаточное питание во внутриутробной жизни направляет метаболизм плода в сторону накопления и сохранения энергии с усиленным липидным обменом [84]. А рождение ребёнка сопровождается быстрым переключением путей метаболизма

с углеводного типа у плода на липидный метаболизм у новорождённого сразу после рождения [153, 156].

При анализе корреляционных связей была выявлена умеренная обратная корреляционная связь между массой при рождении и уровнем триглицеридов ($r = -0,516, p \leq 0,05$). Это свидетельствует о том, что чем меньше масса при рождении, тем выше показатели триглицеридов.

Также при анализе корреляционных связей была вновь выявлена сильная прямая корреляционная связь между искусственным вскармливанием и уровнем триглицеридов в ПКВ 38-40 недель ($r = 0,81, p \leq 0,001$). Также выявлена средняя обратная корреляционная связь между грудным вскармливанием и уровнем триглицеридов в ПКВ 38-40 недель ($r = -0,68, p \leq 0,001$). Это свидетельствует, о том, что дети основной группы в неонатальном периоде, находящиеся на искусственном вскармливании сохраняли более высокие показатели триглицеридов.

Показатели митохондриальных ферментов у детей, родившихся в сроке СПР, при достижении ПКВ 38 – 40 недель представлены в таблице (табл. 20).

Таблица 20 - Показатели митохондриальных ферментов у детей, родившихся от СПР, при достижении постконцептуального возраста 38 – 40 недель, ($M \pm m$)

Показатели	Подгруппа 1 (n = 18)	Подгруппа 2 (n = 42)	Группа сравнения (n = 30)	Достоверность различий, p
Сукцинатдегидрогеназы (СДГ) у.е.	$6,3 \pm 0,54$	$7,89 \pm 0,84$	$12,15 \pm 0,58$	$p_{1-2,1-к,2-к}=0,0001$
Альфа- глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) у.е.	$2,04 \pm 0,14$	$2,81 \pm 0,23$	$4,76 \pm 0,29$	$p_{1-2,1-к,2-к} = 0,0001$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, $p_{1-к,2-к}$ – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

При достижении постконцептуального возраста 38 – 40 недель активность митохондриальных ферментов оставалась достоверно ниже у детей из основной группы, что свидетельствовало о сохраняющемся на протяжении первых месяцев жизни энергодефиците ($p_{1-к,2-к} = 0,0001$). И наиболее низкие показатели

энергообмена были вновь выявлены у детей с меньшим гестационным сроком и массой при рождении ($p_{1-2} = 0,0001$).

По данным Н.Е. Громады (2009 год) установлено, что у доношенных новорожденных, перенесших тяжелую гипоксию, механизмы формирования патологического процесса в раннем неонатальном периоде характеризуются «депрессией» клеточного энергообмена со снижением СДГ, а-ГФДГ и ЛДГ и повышением активности митохондриальных ферментов МДГ и ГДГ [45]. Обследуемые нами глубоко недоношенные дети также имели при рождении гипоксию тяжёлой степени и признаки крайней незрелости. Вероятно, поэтому и созревание метаболических систем, регулирующих энергообмен, происходит в более поздние сроки, чем у доношенных детей. Помимо перечисленного выявлено, что у недоношенных детей по сравнению со здоровыми доношенными обнаруживаются патологические изменения органелл в цитоплазме синцитиотрофобласта плаценты (митохондрии с деструкцией крист и опустошение митохондриального матрикса) и аналогичные патологические морфологические ультраструктурные нарушения в цитоплазме гладкомышечной клетки пуповины [46]. С этим также можно связать выраженный клеточный энергодефицит у глубоко недоношенных детей.

Для подтверждения полученных результатов о состоянии энергообмена у наблюдаемых детей (28 недоношенных детей основной группы) нами была проведена оценка состояния энергообмена неинвазивным способом мониторинга газообмена (pO_2) с применением препарата «Элькар» (Сухоруков и соавт., 2012).

Учитывая то, что практически все реакции, протекающие в митохондриях, сопровождаются обязательным потреблением кислорода, выявлена взаимосвязь между уровнем активности митохондриальных ферментов и парциальным давлением кислорода и углекислого газа в капиллярной крови, что косвенно отражает потребление кислорода организмом.

Результаты определения pO_2 у детей, родившихся в сроке СПР, с применением препарата «Элькар» представлены в таблице (табл. 21).

Таблица 21 - Результаты определения pO_2 в крови у детей, родившихся в сроке СПР, с применением препарата «Элькар», %

Возраст	До начала пробы	2 минута	6 минута	Возвращение к базовому уровню
1 месяц жизни	90 (88–92)	88 (85–90)	89 (86 – 91)	К 10 минуте
ПКВ 38 – 40 недель	95 (93–97)	91 (89–93)	92 (90 – 93)	К 12 минуте

Результаты проведённого теста свидетельствуют об отсутствии увеличения pO_2 при энтеральной даче препарата «Элькар» у наблюдаемых детей как в возрасте 1 месяц, так и при достижении ими ПКВ 38-40 недель. Полученные данные подтверждают наличие длительного клеточного энергодефицита у детей, родившихся в сроке сверхранных преждевременных родов, несмотря на проведённые лечебные мероприятия: адекватная респираторная поддержка в отделении реанимации и интенсивной терапии, продолжение оксигенотерапии на 2-м этапе выхаживания, рациональное вскармливание детей грудным молоком с фортификаторами или адаптированными смесями для недоношенных детей, адекватную инфузионную терапию и условия выхаживания.

Для иллюстрации клинической характеристики и результатов лабораторного обследования наблюдаемых детей приводим клинический пример. Клинический пример. Новорожденная З. (история болезни № 53120). Ребенок от 20 летней матери. Беременность первая. По поводу данной беременности встала на учет в 11-12 недель. Беременность протекала на фоне кольпита (11, 25 недель), анемии, ХФПН субкомпенсированная форма. Хориоамнионит. Роды преждевременные оперативные в 26 - 27 недель. Масса ребенка при рождении 870 г, длина 34 см, окружность головы 25 см, окружность груди 23 см. Оценка по шкале Апгар 4/6 баллов. С рождения на ИВЛ, в течение – 22 суток, затем респираторная поддержка методом ВНСРАР – 4-х суток. В отделении реанимации ребёнок находился на грудном вскармливании, получал парентеральное питание с аминокислотами и жировыми эмульсиями. Биохимические показатели крови при рождении: сахар 1,6 ммоль/л, общий белок 39,1 г/л.

На 29 сутки жизни ребенок переведен из ОРИТН в отделение патологии новорожденных с диагнозом: БЛД, классическая форма. Ишемически – геморрагическое поражение ЦНС тяжёлой степени. Анемия недоношенных тяжёлой степени (гемотрансфузия №1). Перенесённый КРДС. Реконвалисцент ВУИ: перенесённый инфекционно – токсический шок, сепсиса клебсиелёзной этиологии, пневмонии. Недоношенность 26 - 27 недель. ЭНМТ при рождении.

Биохимические показатели крови в возрасте 1 месяца жизни: общий белок – 53,0 г/л, альбумин 33,1 г/л, креатинин 39,7 мкмоль/л, мочевины 2,8 ммоль/л, мочевиная кислота 51 мкмоль/л, ГГТ 136,6 Е/л, АСТ 32,3 Е/л, АЛТ 12,7 Е/л, глюкоза 4,4 ммоль/л, лактат 2,11 ммоль/л, холестерин 2,44 ммоль/л, триглицериды 1,3 ммоль/л, активность СДГ 8,79 у.е., альфа ГФД 3,3 у.е.

В течение всего периода выхаживания ребёнку назначалось рациональное вскармливание. Суточное количество белка в рационе составляло 4 – 4,5 грамма/кг. Вскармливание ребёнка на первом месяце жизни проводилось грудным молоком с добавлением фортификатора («ПреНАН FM 85»), к выписке ребенок был на смешанном вскармливании. Ребёнку проводилось парентеральное питание с аминокислотами.

Биохимические показатели крови в ПКВ 38 – 40 недель: общий белок – 45,7 г/л, альбумин 33,3 г/л, креатинин 32,7 мкмоль/л, мочевины 2,2 ммоль/л, мочевиная кислота 53,1 мкмоль/л, ГГТ 56,6 Е/л, АСТ 37,3 Е/л, АЛТ 17,7 Е/л, глюкоза 4,0 ммоль/л, лактат 1,41 ммоль/л, холестерин 2,5 ммоль/л, триглицериды 1,1 ммоль/л, активность СДГ 7,71 у.е., альфа ГФД 2,4 у.е.

Ребенок выписан домой на 85 сутки жизни (ПКВ 38 – 39 недель) с диагнозом: Ишемически - геморрагическое поражение ЦНС тяжёлой степени (П/В + субкортикальная ишемия, ВЖК II степени). БЛД, классическая форма, средней степени тяжести. ДН 0-I. Перенесённый КРДС. Реконвалисцент ВУИ: перенесённый инфекционно – токсический шок, сепсиса клебсиелёзной этиологии, пневмонии. Анемия недоношенных тяжёлой степени (гемотрансфузия № 1). Нарушение микрофлоры кишечника. Ретинопатия недоношенных III стадия. Недоношенность 26 - 27 недель (ПКВ 38-39 недель). ЭНМТ при рождении.

Таким образом, при достижении ПКВ 38 – 40 недель дети, родившиеся в сроке СПР, формируют белково- энергетическую недостаточность. Наблюдаются нормальные показатели обмена углеводов и активация адипогенеза. Наиболее отчётливо выявленные нарушения наблюдаются у детей с массой тела при рождении 500 – 749 грамм.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ В СРОКЕ СПР, НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

4.1. Состояние здоровья, оценка физического и нервно-психического развития детей, родившихся в сроке СПР, на первом году жизни

Проведено проспективное наблюдение 50 детей, родившихся в сроке СПР, по достижению ими скорректированного возраста 6 и 12 месяцев (фактический возраст 9 и 15 месяцев) и 24 ребёнка группы сравнения.

Для оценки состояния здоровья детей на первом году жизни использовались показатели физического, нервно-психического развития, неврологического статуса, частоты и структуры заболеваний.

Антропометрические показатели наблюдаемых детей в скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев представлены в таблице (табл. 22).

Таблица 22 - Средние антропометрические показатели детей на протяжении первого года жизни, ($M \pm m$)

Показатели	Подгруппа 1 (n = 15)	Подгруппа 2 (n = 35)	Группа сравнения (n = 24)	Достоверность различий, p
6 месяцев жизни				
Масса, г	5825,1±154,4	6734,5±108,6	7960±269,2	p ₁₋₂ = 0,006 p _{1-к,2-к} = 0,001
Длина, см	62,8 ± 1,8	65,7 ± 2,3	68,5 ± 1,4	p _{1-2,1-к,2-к} = 0,001
Окружность головы, см	40,5 ± 1,1	42,5 ± 1,3	44,2 ± 0,83	p _{1-2,1-к,2-к} = 0,001
Окружность груди, см	39,7 ± 0,4	41,4 ± 1,9	43,9 ± 0,9	p ₁₋₂ = 0,035 p _{1-к,2-к} = 0,001
12 месяцев жизни				
Масса, г	7721±283,9	8605,2±114,6	10245,6±239,3	p ₁₋₂ = 0,024 p _{1-к,2-к} = 0,001
Длина, см	70,5 ± 1,1	73,4 ± 1,3	77,1 ± 1,7	p ₁₋₂ = 0,021 p _{1-к,2-к} = 0,001
Окружность головы, см	43,3 ± 1,15	45,2 ± 1,1	46,8 ± 0,8	p ₁₋₂ = 0,039 p _{1-к,2-к} = 0,001
Окружность груди, см	42,4 ± 0,5	45,1 ± 1,3	47,3 ± 0,6	p _{1-2, 1-к} = 0,001 p _{2-к} = 0,029

Примечание: p₁₋₂ – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, p_{1-к,2-к} – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

Особенностью физического развития недоношенного ребенка является более интенсивный, по сравнению с доношенным, прирост массы и длины тела в течении первого года жизни. Исключение составляет лишь первый месяц, когда происходит физиологическая потеря массы тела и вес ребенка остается таким, как при рождении, или увеличивается незначительно.

Наблюдаемые нами дети к 9 месяцам (скорректированный возраст 6 месяцев) наблюдаемые дети увеличили свою массу тела в 7 - 8 раз от первоначального веса, а к 15 месяцам (скорректированный возраст 12 месяцев) — увеличили в 9 - 11 раз. Достаточно высокая и скорость роста у недоношенных детей. К 9 месячному возрасту, что соответствует скорректированным 6 месяцам, длина тела увеличивается на 31 – 33 см, к 15 месяцам (скорректированный год жизни) – на 39 - 41 см.

В отличие от недоношенных детей процессы роста у доношенных идут на первом году жизни медленнее. Так масса тела к 6 месячному возрасту у доношенных детей лишь удваивается, а к году увеличивается в 3 раза. Динамика нарастания длины тела у доношенных детей имеет следующие темпы: к 6 месяцам - длина тела увеличивается в среднем на 16 см, к году – на 24 см, что в 1,5 - 2 раза медленнее, чем у недоношенных.

Несмотря на интенсивность роста крайне незрелые дети по абсолютным показателям роста и массы тела по достижении одного года значительно отстают от сверстников. По результатам нашего исследования только 20 % детей в первой подгруппе имели средние величины физического развития к скорректированному возрасту 12 месяцев. Во второй подгруппе этот показатель был выше в 2,5 раза.

Индивидуальные особенности физического развития у детей, родившихся в сроке СПР, на протяжении первого года жизни представлены в таблице (табл. 23).

Представленные данные показывают, что к скорректированному возрасту 6 месяцев лишь один ребёнок из первой подгруппы и 43,8% (14) детей из второй подгруппы имели средние показатели физического развития. У большинства детей из первой подгруппы наблюдаются низкие показатели физического развития. Примерно у 20% детей сохранялись признаки гипотрофии. Однако

подавляющее большинство детей обеих подгрупп имели гармоничное физическое развитие, т.е. формировали «миниатюрное» телосложение (микросоматический соматотип).

Таблица 23 - Индивидуальные особенности физического развития у детей, родившихся в сроке СПР, на первом году жизни, (абс., %)

Показатели	Подгруппа 1 (n = 15)		Подгруппа 2 (n = 35)		Группа сравнения (n = 24)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Физическое развитие: 6 мес.						
• Среднее	1	6,7	14	43,8	24	100
• Низкое	14	93,3	21	56,2	-	-
• Высокое	-	-	-	-	-	-
Морфо - функциональный статус:						
• Гармоничный	12	80	27	77,1	24	100
• Дисгармоничный	3	20	8	22,9	-	-
Индекс массы тела	15,2 ± 1,4		15,5 ± 1,2		16,9 ± 0,87	
Физическое развитие: 12мес						
• Среднее	3	20	18	51,4	21	87,5
• Низкое	12	80	17	48,6	0	0
• Высокое	-	-	-	-	3	12,5
Морфо - функциональный статус:						
• Гармоничный	15	100	31	88,6	21	87,5
• Дисгармоничный	-	-	4	11,4	3	12,5
Индекс массы тела	15,35 ± 1,17		15,97 ± 1,27		17,12 ± 0,7	

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, $p_{1-к,2-к}$ – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

К скорректированному возрасту 12 месяцев количество детей со средними показателями физического развития в обеих подгруппах увеличилось. Гармоничное физическое развитие имели все дети из первой подгруппы и подавляющее большинство из второй подгруппы. Только у 4 детей второй подгруппы (11,4%) сохранялись признаки гипотрофии.

Структура основных неврологических синдромов у детей, родившихся в сроке СПР, в скорректированном возрасте 6 месяцев представлены в таблице (табл. 24).

Таблица 24 - Структура неврологических синдромов у детей, родившихся в сроке СПР, в скорректированном возрасте 6 месяцев жизни, (абс., %)

Синдромы	Подгруппа 1 (n = 15)		Подгруппа 2 (n = 35)		Группа сравнения (n=24)		Достоверность различий, p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Синдром двигательных нарушений: -пирамидная недостаточность	5	33,3	16	45,7	4	16,6	$p_{1-2}=0,038$; $p_{1-к}=0,014$; $p_{2-к}=0,045$
-спастический парапарез	9	60	17	48,6	-	-	$p_{1-2} = 0,43$; $p_{1-к,2-к} = 0,001$
-спастический тетрапарез	2	13,3	2	5,7	-	-	$p_{1-2}=0,34$; $p_{1-к}=0,015$; $p_{2-к}=0,044$
Синдром вегето-сосудистых нарушений	12	80	20	57,1	3	12,5	$p_{1-к,2-к} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,48$
Гипертензионно- гидроцефальный синдром	9	60	23	65,7	4	16,6	$p_{1-к,2-к} = 0,001$ $p_{1-2} = 0,72$
Судорожный синдром	-	-	1	2,9	-	-	$p_{1-2} = 0,49$
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	5	33,3	5	17,4	1	8,3	$p_{1-2} = 0,19$ $p_{1-к}=0,035$ $p_{2-к} = 0,047$
Миотонический синдром	5	33,33	11	31,43	0	0	$p_{1-к,2-к} = 0,033$ $p_{1-2} = 0,86$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, $p_{1-к,2-к}$ – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

В возрасте 6 месяцев у наблюдаемых детей, преобладал синдром двигательных нарушений в виде нижнего спастического парапареза. Этот показатель был выше у детей первой подгруппы ($p_{1-к,2-к} = 0,0013$). В группе сравнения двигательные нарушения были в форме пирамидной недостаточности у 16,6% детей. Достоверно чаще у глубоко недоношенных детей встречался синдром вегетативных дисфункций и также наиболее высокие показатели были у детей из первой подгруппы – 80%, во второй подгруппе – 57,1%, в группе сравнения – 12,5% ($p_{1-2} = 0,048$, $p_{1-к,2-к} = 0,001$). Гипертензионно - гидроцефальный синдром достоверно чаще встречался в группе недоношенных детей с одинаковой частотой в основных подгруппах: 60% и 65,7% соответственно ($p_{1-к,2-к} = 0,0012$).

Развитие судорожного синдром было отмечено только у одного ребёнка во второй подгруппе – в 2,9%.

Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ) имел место в основном у детей из первой подгруппы – в 33,3%, во второй подгруппе – 17,4% ($p_{1-2} = 0,19$), а в группе сравнения в 8,3% случаев.

Миотонический синдром с одинаковой частотой встречался у детей из основной группы ($p_{1-к,2-к} = 0,0018$).

Структура неврологической патологии у детей, родившихся в сроке СПР, в скорректированном возрасте 12 месяцев представлена в таблице (табл. 25).

Таблица 25 - Структура неврологической патологии у детей, родившихся в сроке СПР, в скорректированном возрасте 12 месяцев жизни, (абс., %)

Синдромы	Подгруппа 1 (n=15)		Подгруппа 2 (n=35)		Группа сравнения (n=24)		Достоверность различий, p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Синдром двигательных нарушений: -пирамидная недостаточность	7	46,2	24	68,6	2	8,3	$p_{1-2}=0,054$; $p_{1-к}=0,035$ $p_{2-к} = 0,0001$ $p_{1-2}=0,051$, $p_{1-к}=0,045$ $p_{2-к} = 0,051$ $p_{1-2} = 0,45$
-спастический парализ	7	46,2	9	25,7	-	-	
-спастический тетрапарез	1	6,6	1	2,9	-	-	
Синдром вегето-сосудистых нарушений	10	66,7	19	54,3	1	4,1	$p_{1-2} = 0,37$, $p_{1-к}=0,0001$ $p_{2-к} = 0,0024$
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	5	33,3	10	28,6	2	8,3	$p_{1-2} = 0,62$
Судорожный синдром	-	-	1	2,9	-	-	$p_{1-2} = 0,49$
Миотонический синдром	9	60,0	14	40,0	-	-	$p_{1-2}=0,79$, $p_{1-к}=0,0015$ $p_{2-к} = 0,048$

Примечание: P_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, $P_{1-к,2-к}$ – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

В скорректированном возрасте одного года среди недоношенных детей из второй подгруппы синдром двигательных нарушений наблюдался преимущественно в виде пирамидной недостаточности у 68,8 % ($p_{1-2} = 0,054$). Достаточно на высоком уровне сохранялся нижний спастический парализ у

детей из первой подгруппы – 46,2 % ($p_{1-2} = 0,051$). Более высокая частота формирования как спастического парализа, так и спастического тетрапареза отмечалась у детей с меньшим гестационным сроком и массой при рождении.

Практически в 2 раза уменьшились проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома среди недоношенных детей основной группы. Оставалась высокой частота встречаемости синдрома вегетативных дисфункций среди детей основной группы: 66,7 % и 54,3 % ($P_{1-2} = 0,37$).

К 15 месяцам жизни вырос процент миотонического синдрома и встречался он в большей степени у детей первой подгруппы ($P_{1-2} = 0,79$).

Нами проведена оценка психомоторного развития по шкале КАТ/КЛАМС наблюдаемых детей, родившихся в сроке СПР.

Состояние психомоторного развития детей в скорректированном возрасте 12 месяцев представлено в таблице (табл. 26).

Таблица 26 - Психомоторное развитие недоношенных детей в скорректированном возрасте одного года, (%)

Основная группа	Нервно-психическое развитие			Моторное развитие		Речевое развитие	
	соответ.	отстает на 1-2мес.	отстает на 3-4мес.	соответ.	отстает	соответ.	отстает
Подгруппа 1 (n = 15)	40 %	46,2 %	15,4 %	35,7 %	64,3%	35,7 %	64,3%
Подгруппа 2 (n = 35)	68,6 %	25,8 %	6,5 %	58,1 %	41,9%	58,1 %	41,9 %
Достоверность различий, p	$p_{1-2} = 0,13$	$p_{1-2} = 0,12$	$p_{1-2} = 0,29$	$p_{1-2} = 0,11$	$p_{1-2} = 0,12$	$p_{1-2} = 0,11$	$p_{1-2} = 0,12$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами.

У детей первой подгруппы к скорректированному возрасту одного года ННР в 38,4% случаев соответствовало возрастным нормам, во второй основной подгруппе этот показатель был выше и составил 67,7% ($p_{1-2} = 0,13$). Отставания в ННР у детей первой подгруппы на 1-2 месяца было зарегистрировано у 46,2% детей, на 3-4 месяца – у 15,4%. Во второй подгруппе дети с отставанием в ННР на 1-2 и 3-4 месяца составили соответственно 25,8% и 6,5%. Моторное развитие у детей первой подгруппы к году соответствовало возрасту лишь в 35,7% случаев, во второй подгруппе этот показатель был выше в 1,6 раз – 58,1% ($p_{1-2} = 0,11$). Задержка речевого развития наиболее часто встречалась также у детей первой

подгруппы в 64,3%, во второй подгруппе речевое развитие соответствовало возрасту у большего количества детей - 58,1% ($p_{1-2} = 0,11$).

В целом достоверных различий по психомоторному развитию в наблюдаемых подгруппах детей не было найдено.

Структура заболеваний у детей, родившихся в сроке СПР, в скорректированном возрасте 12 месяцев представлена в таблице (табл. 27).

Таблица 27 - Структура заболеваний у наблюдаемой категории детей в скорректированном возрасте одного года, (абс., %)

Патология	Подгруппа 1 (n = 15)		Подгруппа 2 (n = 35)		Группа сравнения (n = 24)		Достоверность различий, p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ОРЗ более 1 - 3 раз в год	8	53,3	20	57,1	5	20,8	$p_{1-2} = 0,78$ $p_{1-к,2-к} = 0,043$
ОРЗ более 4 раз в год	4	26,7	9	25,7	0	0	$p_{1-2} = 0,98$ $p_{1-к,2-к} = 0,032$
Бронхит	5	33,3	5	14,3	0	0	$p_{1-2} = 0,11$ $p_{1-к} = 0,001$ $p_{2-к} = 0,046$
Пневмония	2	13,3	2	5,7	0	0	$p_{1-2} = 0,28$, $p_{1-к} = 0,23$ $p_{2-к} = 0,46$
Анемия	10	67,8	15	42,9	3	12,5	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-к} = 0,0013$ $p_{2-к} = 0,0046$
Рахит	8	53,3	20	57,1	4	16,8	$p_{1-2} = 0,79$
Функциональные нарушения кишечника	13	86,7	23	65,7	2	8,3	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-к} = 0,0001$ $p_{2-к} = 0,0026$
Атопический дерматит	3	20	7	20	1	4,2	$p_{1-2} = 1$ $p_{1-к, 2-к} = 0,36$
Тугоухость	2	13,3	3	8,6	-	-	$p_{1-2} = 0,59$; $p_{1-к} = 0,23$ $p_{2-к} = 0,36$
Нейтропения	5	33,3	8	22,9	-	-	$p_{1-2} = 0,41$ $p_{1-к} = 0,0011$ $p_{2-к} = 0,0037$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, $p_{1-к,2-к}$ – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

В целом у недоношенных детей из обеих подгрупп структура заболеваний на первом году жизни не различалась между собой. Однако среди сопутствующей патологии у недоношенных детей на первом году жизни наиболее часто встречалась анемия – у 67,8% и 42,9% детей первой и второй подгрупп

соответственно. В группе сравнения анемия была зарегистрирована только у 3-х детей ($p_{1-к} = 0,0013$, $p_{2-к} = 0,0046$).

Формирование рахита имело место в обеих основных подгруппах примерно в равных количествах 53,3% детей первой и 57,1% детей второй подгруппы, у доношенных детей лишь в 16,8% случаев.

Достоверно частой сопутствующей патологией у недоношенных детей на первом году жизни явились функциональные нарушения кишечника у 86,7% детей в первой подгруппе, у 65,7% во второй подгруппе, в группе сравнения – 8,3% детей ($p_{2-к} = 0,0026$; $p_{1-к} = 0,0001$).

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) на первом году жизни перенес практически каждый недоношенный ребенок. К группе часто болеющих детей (ЧБД) были отнесены примерно равное количество детей из основных подгрупп. Осложнения после перенесенного ОРЗ достоверно чаще встречались у детей первой подгруппы в виде бронхита у 33,3% и у 13,3% - в виде пневмонии. У детей группы сравнения осложнений выявлено не было.

Проявления атопического дерматита чаще выявлялись у детей основной группы с одинаковой частотой – 20% ($p_{1-к,2-к} = 0,036$).

Таким образом, к скорректированному возрасту 6 месяцев только около 20% детей имеют признаки гипотрофии. К возрасту 12 месяцев наблюдаемые дети формируют гармоничное физическое развитие («миниатюрное телосложение»). На протяжении первого года жизни у 46,9% детей, родившихся в сроке СПР, формируется отставание в нервно – психическом развитии. В структуре заболеваний на первом году жизни у недоношенных детей лидирующие места занимают анемия (50%), рахит (56%), ОРВИ (56%), функциональные расстройства кишечника (72%).

4.2. Структура инвалидизации наблюдаемых детей

Среди основных факторов, приводящих к инвалидности среди выживших детей с ЭНМТ, выделяют поражение головного, спинного мозга и органа зрения той или иной степени тяжести (Ковалевский Е.И., Кулаков В.И, Барашнев Ю.И., 2006г.), глухоты и умственной недостаточности.

В наших наблюдениях к концу первого года жизни 10 детей (20%) из обеих подгрупп были признаны инвалидами.

В структуре инвалидности у наблюдаемых нами детей имела место аналогичная ситуация: ведущими явились поражения ЦНС и органа зрения (табл. 28).

Таблица 28 - Структура инвалидности глубоко недоношенных детей, (абс., %)

Причины инвалидности	Подгруппа 1 (n = 15)		Подгруппа 2 (n = 35)	
	абс.	%	абс.	%
ДЦП	2	13,3	5	14,3
Ретинопатия недоношенных	2	13,3	-	-
Ретинопатия недоношенных+ДЦП	1	6,7	-	-

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами.

Инвалидность среди наблюдаемых недоношенных детей с ЭНМТ оформлена у 20%: в первой подгруппе у 33,3%, во второй подгруппе у 14,3% ($p_{1-2} = 0,1$). У всех детей из второй подгруппы причиной инвалидности явился детский церебральный паралич (ДЦП). У детей из первой подгруппы причинами инвалидности были ДЦП у 2 (14,3%) детей, у 2 детей – ретинопатия 5 стадии (слепота). И у одного ребёнка сочетанная причина инвалидности - ретинопатия недоношенных и ДЦП.

4.3. Результаты исследования показателей метаболизма и клеточного энергообмена у детей, родившихся в сроке СПР, в скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев

Показатели белкового обмена у детей, родившихся в сроке СПР, достигших скорректированного возраста 6 и 12 месяцев представлены в таблице (табл. 29).

Таблица 29 - Показатели белкового обмена у детей, родившихся от СПР, в скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев, (M±m)

Показатели	Подгруппа 1 (n = 15)	Подгруппа 2 (n = 35)	Сравнительная группа (n = 24)	Достоверность различий, p
Общий белок (г/л) - 6 месяцев - 12 месяцев	58,6 ± 1,68 60,43 ± 2,88	61,83 ± 1,99 62,02 ± 1,42	69,78 ± 4,01 64,71 ± 1,89	p ₁₋₂ =0,023; p _{1-к} =0,035; p _{2-к} = 0,042 p _{p1-2} =0,17; p _{p1-к} =0,0018; p _{p2-к} = 0,048
Альбумин (г/л) - 6 месяцев - 12 месяцев	45,07 ± 2,33 45,47 ± 2,61	45,14 ± 2,71 44,72 ± 2,51	39,24 ± 3,17 44,89 ± 2,09	p ₁₋₂ =0,94; p _{1-к} , p _{2-к} = 0,0012 p ₁₋₂ = 0,4; p _{1-к} =0,5; p _{2-к} = 0,83
Креатинин (мкмоль/л) - 6 месяцев - 12 месяцев	34,27 ± 4,37 34,85 ± 1,78	32,64 ± 6,21 34,97 ± 2,27	24,11 ± 3,35 31,07 ± 2,04	p ₁₋₂ , =0,11; p _{1-к} =0,025; p _{2-к} = 0,051 p ₁₋₂ = 0,86; p _{1-к,2-к} = 0,0001
Мочевина (ммоль/л) - 6 месяцев - 12 месяцев	5,77 ± 0,77 4,83 ± 0,18	4,22 ± 0,78 5,29 ± 0,26	3,38 ± 0,21 4,17 ± 0,37	p ₁₋₂ =0,001; p _{1-к} =0,0014; p _{2-к} =0,0042 p ₁₋₂ = 0,011; p _{1-к} =0,011; p _{2-к} = 0,0003
Мочевая кислота (мкмоль/л) - 6 месяцев - 12 месяцев	151,7±29,12 116,1±13,55	147,07±37,72 167,56±40,75	158,11± 31,46 142,66± 13,69	p ₁₋₂ = 0,69; p _{1-к} =0,35; p _{2-к} = 0,47 p ₁₋₂ = 0,0001; p _{1-к} =0,0001; p _{2-к} = 0,02
АСТ (Е/л) - 6 месяцев - 12 месяцев	33,35 ± 4,11 36,91 ± 1,23	34,42 ± 8,98 35,44 ± 2,26	37,1 ± 2,42 38,56 ± 1,5	p ₁₋₂ = 0,59; p _{1-к} =0,35; p _{2-к} = 0,47 p ₁₋₂ = 0,18; p _{1-к} =0,027; p _{2-к} = 0,0001
АЛТ (Е/л) - 6 месяцев - 12 месяцев	28,35 ± 5,96 26,23 ± 3,76	32,17 ± 4,08 26,69 ± 3,88	32,46 ± 5,77 26,19 ± 4,6	p ₁₋₂ = 0,11; p _{1-к} =0,35; p _{2-к} = 0,46 p ₁₋₂ = 0,8; p _{1-к} =0,98; p _{2-к} = 0,89

Примечание: p₁₋₂ – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, p_{1-к,2-к} – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

Представленные данные показывают, что к скорректированному возрасту 6 и 12 месяцев происходит нормализация уровня общего белка и альбумина, что свидетельствует о восстановлении белково – синтетической функции печени.

Наблюдается достоверное повышение содержания в крови продуктов обмена белка, что свидетельствует о положительном азотистом балансе характерном для интенсивно растущего организма.

Активность ферментов, участвующих в преобразовании аминокислот (АСТ, АЛТ) не различается с показателями детей из группы сравнения и соответствует нормативным показателям. Активность ГГТ у детей основной группы оказалась достоверно ниже, чем у детей группы сравнения, однако соответствует нормативным показателям.

Показатели углеводного и жирового обмена у детей, родившихся в сроке СПР, в скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев представлены в таблице (табл. 30).

Таблица 30 - Показатели углеводного и жирового обмена у детей, родившихся от СПР, в скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев, (M±m)

Показатели	Подгруппа 1 (n = 15)	Подгруппа 2 (n = 35)	Сравнительная группа (n = 24)	Достоверность различий, p
Глюкоза(ммоль/л)				
- 6 месяцев	4,61 ± 0,38	4,8 ± 0,49	4,98 ± 0,48	p ₁₋₂ =0,17; p _{1-к} =0,34; p _{2-к} =0,51
- 12 месяцев	4,55 ± 0,52	4,68 ± 0,36	4,85 ± 0,35	p ₁₋₂ =0,41; p _{1-к} =0,07; p _{2-к} = 0,11
Лактат (ммоль/л)				
- 6 месяцев	1,36 ± 0,16	1,29 ± 0,21	1,21 ± 0,12	p ₁₋₂ = 0,42; p _{1-к} =0,7; p _{2-к} = 0,21
- 12 месяцев	1,16 ± 0,11	1,02 ± 0,3	1,18 ± 0,24	p ₁₋₂ =0,38; p _{1-к} =0,88; p _{2-к} =0,13
Холестерин (ммоль/л)				
- 6 месяцев	3,75 ± 0,55	3,62 ± 0,47	3,68 ± 0,35	p ₁₋₂ = 0,5; p _{1-к} =0,47; p _{2-к} = 0,51
- 12 месяцев	3,78 ± 0,13	4,17 ± 0,22	3,9 ± 0,53	p ₁₋₂ =0,012; p _{1-к} =0,44; p _{2-к} =0,14
Триглицериды (ммоль/л)				
- 6 месяцев	1,08 ± 0,35	1,31 ± 0,33	0,62 ± 0,15	p ₁₋₂ =0,065; p _{1-к, 2-к} =0,0001
- 12 месяцев	1,08 ± 0,14	1,16 ± 0,14	0,92 ± 0,12	p ₁₋₂ =0,41; p _{1-к} =0,038; p _{2-к} =0,005

Примечание: p₁₋₂ – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, p_{1-к, 2-к} – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

В скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев жизни у наблюдаемых детей показатели углеводного обмена соответствовали норме и не различались с результатами детей группы сравнения.

Уровень холестерина у детей, родившихся в сроке СПР, также не различался с показателями детей группы сравнения.

Обращало на себя внимание уровень триглицеридов в крови, как в возрасте 6 месяцев, так и в 12 месяцев он был достоверно выше, чем у доношенных детей группы сравнения, что свидетельствует о сохраняющейся активации адипогенеза у глубококонедоношенных детей.

Показатели активности митохондриальных ферментов, свидетельствующих о состоянии энергообмена, представлены в таблице (табл. 31).

Таблица 31 - Показатели активности митохондриальных ферментов у детей, родившихся от СПР, в скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев, ($M \pm m$)

Показатели	Подгруппа 1 (n = 15)	Подгруппа 2 (n = 35)	Сравнительная группа (n = 24)	Достоверность различий, p
Сукцинатдегидрогеназа (СДГ) у.е. - 6 месяцев - 12 месяцев	12,7 ± 0,14 14,1 ± 0,24	13,19 ± 0,15 14,82 ± 0,21	16,1 ± 0,8 16,7 ± 0,28	$p_{1-2} \leq 0,05$ $p_{1-к,2-к} \leq 0,001$ $p_{1-к,2-к} \leq 0,001$
Альфа- глицерофосфатдегидрогеназа (α -ГФДГ) у.е. - 6 месяцев - 12 месяцев	5,31 ± 0,24 6,22 ± 0,13	5,92 ± 0,34 6,83 ± 0,23	7,96 ± 0,22 8,26 ± 0,24	$p_{1-2} \leq 0,05$ $p_{1-к,2-к} \leq 0,001$ $p_{1-2} \leq 0,05$ $p_{1-к,2-к} \leq 0,001$

Примечание: p_{1-2} – статистически значимая достоверность различий между 1 и 2 подгруппами, $p_{1-к,2-к}$ – статистически значимая достоверность различий с группой сравнения.

В скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев наблюдается повышение активности митохондриальных ферментов по сравнению с их значениями в ПКВ 38-40 недель. Однако по сравнению с доношенными детьми их активность остаётся достаточно сниженной, что свидетельствует о длительно текущем клеточном энергодефиците у глубоконедоношенных детей. В наиболее неблагоприятной ситуации находятся младенцы, родившиеся с массой тела 500 – 749 грамм (первая подгруппа).

Таким образом, при динамическом лабораторном обследовании детей представленные данные показывают, что к скорректированному возрасту 6 и 12 месяцев происходит нормализация уровня общего белка и альбумина, наблюдается достоверное повышение содержания в крови продуктов обмена белка. Сохраняется повышенное содержание в крови триглицеридов и пониженная активность митохондриальных ферментов.

При проведении корреляционного анализа обнаружены положительные и отрицательные взаимосвязи (рисунок 4) показателей между видами вскармливания и уровнем триглицеридов, уровнем СДГ/ α -ГФДГ и показателями заболеваемости сепсисом, уровнем СДГ и заболеваемостью ЦМВ инфекцией, уровнем СДГ/ α -ГФДГ и показателями заболеваемости ретинопатией недоношенных IV стадии, уровнем СДГ и заболеваемостью БЛД и тяжелой

степенью БЛД, СДГ/ α -ГФДГ показателями инвалидности (ДЦП), СДГ/ α -ГФДГ и массой тела при рождении.

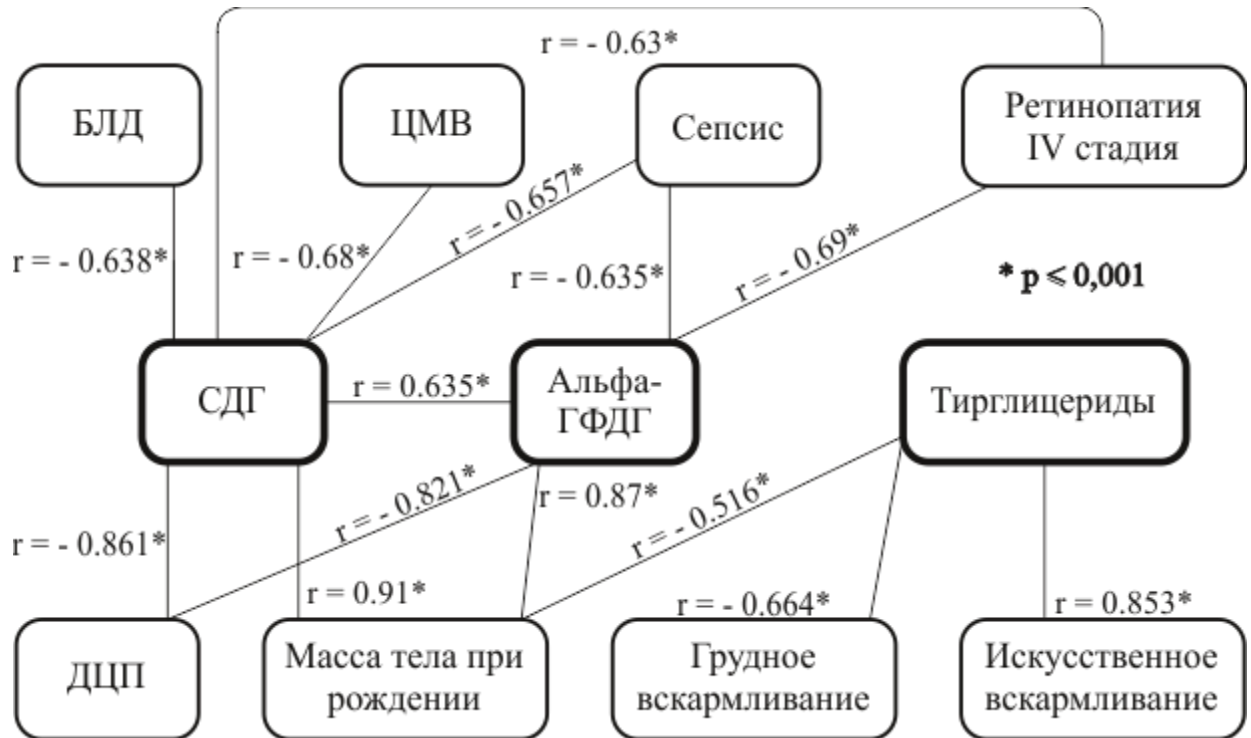


Рисунок 4 - Корреляционные связи.

Таким образом, дети основной группы в неонатальном периоде, находящиеся на искусственном вскармливании, имели более высокие показатели триглицеридов, чем на грудном вскармливании. Течение БЛД, ЦМВ, сепсиса, ретинопатии у недоношенных детей сопровождается повышенными энергетическими затратами, а активность митохондриальных ферментов недостаточна, что способствует формированию энергодифицита. Также сниженная активность митохондриальных ферментов, недостаточная для покрытия высоких энергозатрат недоношенного ребенка, которая предрасполагает к возникновению инвалидизирующей неврологической патологии. Также при анализе корреляционных связей было выявлено, что чем меньше масса при рождении, тем ниже активность митохондриальных ферментов.

4.4. Прогнозирование формирования гипотрофии, длительного энергодефицита и формирование инвалидизирующей патологии ЦНС (ДЦП) у детей, родившихся в сроке СПР, на первом году жизни

На основании математической обработки результатов исследования методом дискриминантного анализа из ряда данных (анамнестических, антропометрических, гематологических) были выделены информативные показатели и разработаны способы прогнозирования формирования гипотрофии к скорректированному возрасту 6 месяцев и течения длительного энергодефицита на протяжении первого года жизни, к ПКВ 38 – 40 недель.

Способ прогнозирования развития гипотрофии к скорректированному возрасту 6 месяцев. Основу способа составляют определение уровня мочевого кислоты и креатинина в крови по достижении ребёнка ПКВ 38-40 недель, сроки восстановления массы тела при рождении, наличие или отсутствие тяжёлой преэклампсии при беременности с последующим вычислением дискриминантной функции по формуле:

$$X = 5,22 - 0,06 * X_1 - 0,05 * X_2 - 0,05 * X_3 + X_4, \quad (1)$$

Где:

X_1 – срок восстановления массы тела при рождении (в сутках);

X_2 – уровень мочевого кислоты в крови при достижении ПКВ 38 – 40 недель (в мкмоль/л);

X_3 – уровень креатинина в крови при достижении ПКВ 38 – 40 недель (в мкмоль/л);

X_4 - наличие или отсутствие тяжёлой преэклампсии при беременности у женщины (1 или 0 соответственно).

При $X < -0,5$ низкий риск развития гипотрофии в скорректированном возрасте 6 месяцев. При $- 0,5 < X > 0,5$ средний риск развития гипотрофии в скорректированном возрасте 6 месяцев. При $X > 0,5$ высокий риск развития гипотрофии в скорректированном возрасте 6 месяцев.

Чувствительность метода 81,2%. Специфичность метода – 74,1%. Точность метода – 75,8%.

Клинический пример: Новорожденная М. (история болезни № 50278) Ребенок от матери с отягощённым гинекологическим анамнезом (эндометриоз, миома матки), страдающей НЖО III степени, гипертонической болезнью III степени. Беременность 1. Течение беременности осложнено анемией, ХФПН субкомпенсированная форма, НМПК II - III степени, тяжёлой преэклампсией. Роды преждевременные оперативные в 27 недель, тазовое предлежание. Масса тела при рождении 950 грамм, длиной 35 см, оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. Восстановила массу при рождении на 16 сутки, уровень мочевого кислоты в ПКВ 38-40 недель составил 53,4 мкмоль/л, уровень креатинина в ПКВ 38-40 недель составил 31,2 мкмоль/л.

Дискриминантная функция X составила:

$$X = 5,22 - 0,06 * 16 - 0,05 * 24,4 - 0,05 * 39,4 + 1 = 1,03,$$

т.е. $X > 0,5$, что указывает на высокий риск развития гипотрофии в скорректированном возрасте 6 месяцев.

При обследовании ребенка в скорректированном возрасте 6 месяцев были выявлены признаки гипотрофии: масса тела 6370 грамм, длина 63,7 см, окружность головы 40 см, окружность груди 40,1 см. Прогноз по заявляемому правилу подтвердился.

Способ прогнозирования длительного клеточного энергодефицита у наблюдаемых детей на первом году жизни: основу способа составляют определение активности СДГ и альфа-ГФДГ, уровня альбумина и ГГТ в крови при достижении ПКВ 38-40 недель, с последующим вычислением дискриминантной функции по формуле:

$$X = 5,31 - 0,0022 * X_1 - 0,012 * X_2 - 0,032 * X_3 - 0,027 * X_4, \quad (2)$$

Где:

X_1 – Активность СДГ в ПКВ 38 – 40 недель (в у.е.);

X_2 – Активность альфа-ГФДГ в ПКВ 38 – 40 недель (в у.е.);

X_3 – уровень альбумина в ПКВ 38 – 40 недель (в г/л);

X_4 – уровень ГГТ в ПКВ 38 – 40 недель (в Е/л).

При $X < 0$ низкий риск развития длительного клеточного энергодефицита.

При $X > 0$ высокий риск развития длительного клеточного энергодефицита.

Чувствительность метода 94,8%. Специфичность метода – 94,5%.

Точность метода – 97,4%.

Клинический пример: Новорожденная Б. (история болезни №11173). Первый ребёнок из дихориальной биамниотической двойни от матери 32 лет. Ребенок от 7 беременности на фоне ОАА (м/а), недиссоциированное развитие плодов, многоводия обоих плодов, истмико – цервикальной недостаточности, анемии. В родах частичная не прогрессирующая отслойка нормально расположенной плаценты, хориоамнионит. Роды преждевременные оперативные в 26 – 27 недель. Масса тела при рождении 940 грамм, длина 36 см, оценкой по шкале Апгар 5/6 баллов. Активность СДГ в ПКВ 38-40 недель - 7,1 у.е., активность альфа-ГФДГ в ПКВ 38-40 недель – 2,81 у.е., уровень альбумина в ПКВ 38-40 недель – 35,1 г/л, уровень ГГТ в ПКВ 38-40 недель – 85,7 Е/л.

Дискриминантная функция X составила:

$$X = 5,31 - 0,0022 * 7,1 - 0,012 * 2,81 - 0,032 * 35,1 - 0,027 * 85,7 = 1,7,$$

т.е. $X > 0$, что указывает на высокий риск развития длительного клеточного энергодефицита на первом году жизни.

При обследовании ребенка в скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев:

- активность СДГ в 6 месяцев – 12,9 у.е.; в 12 месяцев – 14,4 у.е.

- активность альфа-ГФДГ в 6 месяцев – 5,6 у.е.; в 12 месяцев – 6,5 у.е.

Что свидетельствует о клеточном энергодефиците на первом году жизни у данного ребёнка. Прогноз по заявляемому правилу подтвердился.

Способ прогнозирования риска формирования ДЦП на первом году жизни: основу способа составляют наличие или отсутствие у матери перенесённых инфекционных заболеваний (ОРВИ) во время беременности, внутриутробной инфекции (ВУИ) у ребёнка, уровень СДГ и альфа-ГФДГ в крови по достижении ребёнка ПКВ 38-40 недель, сахар крови при рождении, уровень общего белка в возрасте 1 месяца жизни с последующим вычислением дискриминантной функции по формуле:

$$X = 3,25 + 2,68 * X_1 + 2,38 * X_2 + 0,05 * X_3 + 0,3 * X_4 + 0,36 * X_5 - 0,16 * X_6, \quad (3)$$

Где:

X_1 – наличие или отсутствие у матери перенесённого ОРЗ во время беременности; если есть, то $X_1 = 1$, если нет то $X_1 = 0$;

X_2 – наличие или отсутствие у ребёнка ВУИ; если есть, то $X_2 = 1$, если нет то $X_2 = 0$;

X_3 – уровень СДГ в ПКВ 38 – 40 недель (в у.е.);

X_4 – уровень альфа-ГФДГ в ПКВ 38 – 40 недель (в у.е.);

X_5 – уровень сахара крови при рождении (ммоль/л);

X_6 – уровень общего белка в крови в возрасте 1 месяца жизни (г/л).

При $X < 0$ низкая вероятность формирования ДЦП, при $X > 0$ высокая вероятность. Чувствительность метода - 92,3%. Специфичность метода – 83,3%. Точность метода – 91,1%.

Клинический пример: Новорожденный С. (история болезни №57025). Ребенок от 4 беременности на фоне ОАА (м/а, невынашивание), ХФПН, субкомпенсированная форма, преэклампсии, анемии. Во втором триместре беременности перенесённая ОРВИ с подъёмом температуры до 38^0 градусов. Хориоамнионит. Роды преждевременные оперативные в 26 – 27 недель. Масса тела при рождении 860 грамм, длина 34 см, оценкой по шкале Апгар 3/6 баллов. С рождения у ребёнка воспалительные изменения в ОАК, повышение СРБ, по Ре графии лёгких нижнедолевая пневмония. По данным лабораторных исследований уровень сахара крови при рождении 1,8 ммоль/л, уровень общего белка в возрасте 1 месяца жизни 51 г/л, активность СДГ в ПКВ 38-40 недель - 2,5 у.е., активность альфа-ГФДГ в ПКВ 38-40 недель – 1,3 у.е.

Дискриминантная функция X составила:

$$X = 3,25 + 2,68 * 1 + 2,38 * 1 + 0,05 * 2,5 + 0,3 * 1,3 + 0,36 * 1,8 - 0,16 * 51 = 1,7,$$

т.е. $X > 0$, что указывает на высокий риск развития формирования ДЦП на первом году жизни.

При неврологическом обследовании ребенка в скорректированном возрасте 12 месяцев жизни отмечалось повышение мышечного тонуса по пирамидному типу, задержка становления статических навыков. По данным НСГ выявлено расширение боковых желудочков. Выставлен диагноз: Органическое поражение ЦНС: детский церебральный паралич, спастический тетрапарез. Прогноз по заявляемому правилу подтвердился.

Таким образом, представленные способы прогнозирования не требуют специального оборудования, могут быть выполнены в биохимических лабораториях перинатальных центров, специализирующихся на выхаживании и реабилитации глубоко недоношенных детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преждевременные роды имеют серьезные медико-социальные последствия, т.к. у недоношенных детей, рожденных до 28 недель беременности, отмечается не только высокий риск смертности, заболеваемости, но и инвалидности, связанный с незрелостью органов и систем.

После рождения в организме недоношенного ребенка продолжают активно формироваться важнейшие органы и системы. Следовательно, обменные процессы протекают в детском возрасте в напряженном режиме. Основной обмен у детей повышен за счет построения новых тканей.

Одним из главных вопросов в выхаживании недоношенных детей является поддержание адекватного энергетического баланса, который занимает основное место в процессах роста.

Таким образом, всё это диктует необходимость подбора оптимального питания, изучение состояния метаболизма и энергообмена у детей младенческого возраста, родившихся в сроке сверххранних преждевременных родов.

Целью работы явилось изучение особенностей метаболизма и показателей энергообмена у детей, родившихся в сроке СПР, на протяжении первого года жизни, для прогнозирования формирования гипотрофии (хронических расстройств питания) и длительного энергодефицита.

Критериями включения в основное исследование являлись: новорождённые, родившиеся в сроках гестации 22 – 27,6 недель беременности и соответствующие антропометрическим показателям сроку гестации, достигшие стабилизации состояния и восстановления витальных функций к возрасту 1 месяц. Нами проведено проспективное когортное сравнительное исследование детей, родившихся в сроке СПР, с рождения и по достижению ими скорректированного возраста 12 месяцев.

Для выполнения задач, поставленных в работе, проведено клинико-лабораторное обследование и наблюдение за детьми первого года жизни. Основную группу составили 60 детей, родившихся в сроке СПР, которые были разделены на 2 подгруппы: 18 детей с массой тела при рождении от 500 до 749 грамм, 42 ребенка с массой тела при рождении от 750 до 999 грамм. Группу сравнения составили 30 условно здоровых доношенных новорождённых.

У всех наблюдаемых детей был проведен анализ медицинской документации (обменная карта беременной (форма 113/у), история развития новорожденного (форма 027/у), история развития ребенка (форма 112/у)).

Оценивались показатели физического, нервно-психического развития, уровень заболеваемости.

Исследование метаболизма проводилось на основании биохимических показателей белкового, углеводного и жирового обменов. Исследование энергообмена изучалось по активности митохондриальных ферментов. Параметры были оценены в возрасте 1 месяца жизни, далее – при достижении ПКВ 38-40 недель, затем в 8-9 месяцев жизни (соответствующего скорректированному возрасту 6 месяцев) и в 14-15 месяцев фактического возраста (соответствующего скорректированному возрасту 12 месяцев).

Оценка клинического состояния детей – проводилась ежедневно в течение пребывания недоношенных в ОПННД, в дальнейшем – при достижении ПКВ 38-40 недель (2 - 3 месяца фактического возраста), далее ежеквартально (в 6, 9, 12, 15 месяцев фактического возраста).

Средний срок гестации у детей из первой подгруппы составил $25,55 \pm 0,55$ недель, у второй подгруппы $26,79 \pm 0,47$ недель ($p_{1-2} = 0,001$).

По всем антропометрическим показателям дети первой подгруппы достоверно отличались от детей второй подгруппы ($p_{1-2} = 0,001$). Также наиболее низкая, оценка по шкале Апгар у детей из первой подгруппы как на 1-й минуте: $3,5 \pm 0,41$ и $4,23 \pm 0,33$ балла соответственно, так и на 5-й минуте жизни: $5,5 \pm 0,38$ и $6,07 \pm 0,33$ балла соответственно ($p_{1-2} = 0,01$).

Проведенные исследования показали, что наблюдаемые нами дети, родившиеся в результате СПР, вынашивались матерями с разнообразной экстрагенитальной патологией, отягощённым репродуктивным анамнезом, осложнённым течением беременности и рождались преимущественно оперативным путём.

В нашем исследовании представлены данные свидетельствующие о том, что дети, рождённые в сроке СПР, при рождении имеют проявления тяжёлой асфиксии с нарушением основных витальных функций, требующих различные виды длительной респираторной поддержки, а также тяжёлые формы ППЦНС и высокую частоту инфекционных заболеваний.

После стабилизации общего состояния и основных витальных функций недоношенные дети переводились в отделение патологии новорождённых и недоношенных детей, где получали выхаживания в соответствии с современными технологиями.

При наблюдении детей из основной группы на протяжении выхаживания в отделении патологии новорождённых и недоношенных детей средняя продолжительность пребывания в этом отделении у детей из первой подгруппы: $68,1 \pm 5,17$ дней, а во второй подгруппе $61,2 \pm 4,43$ дней ($p_{1-2} = 0,008$).

На протяжении времени выхаживания на II этапе всем детям назначалось рациональное вскармливание в соответствии с «Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2011), в том числе с использованием фортификатора грудного молока и специализированных молочных смесей для недоношенных детей.

На II этапе выхаживания здоровье детей, родившихся в сроке СПР, характеризовалось сочетанной патологией: высокой частотой сепсиса, ВУИ, анемии, ретинопатии недоношенных, БЛД, нарушением микрофлоры кишечника.

Исходы ППЦНС характеризовались формированием синдрома двигательных нарушений в виде пара- и тетрапареза, формированием ПВ лейкомаляций.

Процессы роста у недоношенных детей идут более интенсивно, чем у доношенных новорождённых. Недоношенные дети при достижении срока 38- 40 недель гестации в 2 раза увеличили свою массу, а длину тела более чем на 8 см. Более низкие антропометрические показатели отмечены у детей первой подгруппы, с достоверной разницей по сравнению со второй подгруппой и группой сравнения ($p_{1-2,1-к, 2-к} = 0,001$). Несмотря на высокие темпы роста и прибавки в массе, при достижении ПКВ 38 – 40 недель по параметрам физического развития дети основной группы достоверно отличались от своих доношенных сверстников.

Первичное обследование метаболизма и энергообмена детей из основной группы проводилось в месячном возрасте. Полученные результаты первичного обследования детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов, отчётливо свидетельствуют о нарушении белкового обмена, изменениях в показателях углеводного обмена. Наблюдается повышение содержания триглицеридов, что свидетельствует об активности адипогенеза. Вероятно, с недостаточностью белкового обмена связан и явный клеточный энергодефицит, так как именно белки являются главным источником энергии для растущего организма.

При повторно обследовании детей (ПКВ 38 – 40 недель) по-прежнему сохранялись нарушения белкового обмена в виде гипопроотеинемии, гипоальбуминемии, снижение содержания продуктов обмена белка, происходит нормализация показателей углеводного обмена, сохраняется повышенное содержание триглицеридов и клеточный энергодефицит.

К 9 месяцам (скорректированный возраст 6 месяцев) наблюдаемые дети увеличили свою массу тела в 7 - 8 раз от первоначального веса, длину на 31- 33 см, а к 15 месяцам (скорректированный возраст 12 месяцев) — увеличили свою массу тела в 9 - 11 раз, длину на 39-41 см. Несмотря на интенсивность роста крайне незрелые дети по абсолютным показателям роста и массы тела значительно отстают от доношенных сверстников. По результатам нашего исследования только 20% детей в первой группе имели средние величины

физического развития к скорректированному возрасту 12 месяцев. Во второй группе этот показатель был выше в 2,5 раза.

Стоит отметить, что к скорректированному возрасту 6 месяцев лишь единичные дети первой подгруппы и 43,8% детей второй подгруппы имели средние показатели физического развития. У большинства детей из первой подгруппы и у 56,2% 2 подгруппы наблюдалось отставание в физическом развитии. Однако подавляющее большинство детей в обеих подгруппах, несмотря на отставание в физическом развитии имели гармоничное физическое развитие, т.е. формировали «миниатюрное» телосложение (микросоматический соматотип).

К скорректированному возрасту 12 месяцев количество детей со средними показателями физического развития в обеих подгруппах увеличилось. Гармоничное физическое развитие имели все дети из первой подгруппы и подавляющее большинство из второй подгруппы.

На первом году жизни сохранялся высокий уровень заболеваемости. Практически каждый недоношенный ребенок имел изменения со стороны нервной системы, что явилось продолжением перинатального поражения ЦНС у детей. В неврологической симптоматике недоношенных детей в возрасте 8-9 месяцев, что соответствует скорректированному возрасту 6 месяцев, преобладал синдром двигательных нарушений в виде нижнего спастического парализа, который был выше у детей первой подгруппы ($p_{1-к,2-к} = 0,0013$). В группе сравнения двигательные нарушения были только в форме пирамидной недостаточности у 16,6% детей. Достоверно чаще у глубоко недоношенных детей встречался синдром вегетативных дисфункций и также наиболее высокие показатели были у детей из первой подгруппы – 80%, во второй подгруппе – 57,1%, в группе сравнения – 12,5% ($p_{1-2} = 0,048$, $p_{1-к,2-к} = 0,001$).

Гипертензионно - гидроцефальный синдром (ГГС) достоверно чаще встречался в группе недоношенных детей с одинаковой частотой в основных подгруппах: 60% и 65,7% соответственно ($p_{1-к,2-к} = 0,0012$). Развитие судорожного синдром было отмечено только у одного ребёнка во второй подгруппе – в 2,9%.

Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (СПНРВ) имел место в основном у детей из первой подгруппы – в 33,3%, во второй подгруппе – 17,4% ($p_{1-2} = 0,19$), а в группе сравнения в 8,3% случаев.

Миотонический синдром с одинаковой частотой встречался у детей из основной группы ($p_{1-к,2-к} = 0,0018$).

В скорректированном возрасте одного года среди недоношенных детей из второй группы синдром двигательных нарушений наблюдался преимущественно в виде пирамидной недостаточности у 71,8%. Достаточно на высоком уровне сохранялся нижний спастический парапарез у детей из первой подгруппы – 46,2%. Более высокая частота формирования как спастического парапареза, так и спастического тетрапареза отмечалась у детей с меньшим гестационным сроком и массой при рождении.

Практически в 2 раза уменьшились проявления ГГС среди недоношенных детей основной группы.

Оставалась высокой частота встречаемости синдрома вегетативных дисфункций среди детей основной группы: 69,2% и 56,3% ($p_{1-2} = 0,37$).

К 15 месяцам жизни вырос процент миотонического синдрома и встречался он в большей степени у детей первой подгруппы.

При оценке психомоторного развития по шкале КАТ/КЛАМС установлено, что у детей первой подгруппы к скорректированному возрасту одного года ННР в 38,4% случаев соответствовало возрастным нормам, во второй основной подгруппе этот показатель был выше и составил 67,7% ($p_{1-2} = 0,13$). Отставания в ННР у детей первой подгруппы на 1-2 месяца было зарегистрировано у 46,2% детей, на 3-4 месяца – у 15,4%. Во второй подгруппе дети с отставанием в ННР на 1 - 2 и 3 - 4 месяца составили соответственно 25,8% и 6,5%.

Моторное развитие у детей первой подгруппы к году соответствовало возрасту лишь в 35,7% случаев, во второй подгруппе этот показатель был выше в 1,6 раз – 58,1% ($p_{1-2} = 0,11$).

Задержка речевого развития наиболее часто встречалась также у детей первой подгруппы в 64,3%, во второй подгруппе речевое развитие соответствовало возрасту у большего количества детей - 58,1% ($p_{1-2} = 0,11$).

При анализе структуры заболеваний на первом году жизни выявлено, что в целом по подгруппам недоношенных детей она не различалась. Среди сопутствующей патологии у недоношенных детей на первом году жизни наиболее часто встречалась анемия – у 67,8% и 42,9% детей первой и второй подгрупп соответственно. В группе сравнения анемия была зарегистрирована только у 3-х детей.

Формирование рахита имело место в обеих основных подгруппах примерно в равных количествах, у доношенных детей лишь в 16,8% случаев.

Достоверно частой сопутствующей патологией у недоношенных детей на первом году жизни явились функциональные нарушения кишечника у 86,7% детей в первой подгруппе, у 65,7% во второй подгруппе, в группе сравнения – 8,3% детей.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) на первом году жизни перенес практически каждый недоношенный ребенок. К группе часто болеющих детей (ЧБД) были отнесены примерно равное количество детей из основных подгрупп. Осложнения после перенесенного ОРЗ достоверно чаще встречались у детей первой подгруппы в виде бронхита у 33,3% и у 13,3% - в виде пневмонии. У детей группы сравнения осложнений выявлено не было.

Проявления атопического дерматита чаще выявлялись у детей основной группы с одинаковой частотой – 20%.

При анализе структуры инвалидности у наблюдаемых нами детей было выявлено, что ведущими явились поражения ЦНС и органа зрения. Инвалидность среди наблюдаемых недоношенных детей с ЭНМТ оформлена у 10 детей (20%) основной группы: в первой подгруппе у 33,3%, во второй подгруппе у 14,3%. У всех 5 детей из второй подгруппы причины инвалидности оказались детский церебральный паралич (ДЦП). У детей из первой подгруппы причина инвалидности оказались ДЦП у 2 детей (13,3%), у 2 детей (13,3%) – ретинопатия 5

стадии (слепота). И у одного ребёнка (6,7%) сочетанная причина инвалидности - ретинопатия недоношенных + ДЦП.

При динамическом лабораторном обследовании детей представленные данные показывают, что к скорректированному возрасту 6 и 12 месяцев происходит нормализация уровня общего белка и альбумина, что свидетельствует о восстановлении белково – синтетической функции печени. Наблюдается достоверное повышение содержания в крови продуктов обмена белка, что свидетельствует о положительном азотистом балансе характерном для интенсивно растущего организма. Активность ферментов, участвующих в преобразовании аминокислот (АСТ, АЛТ) не различается с показателями детей из группы сравнения и соответствует нормативным показателям. Активность ГГТ у детей основной группы оказалась достоверно ниже, чем у детей группы сравнения, однако соответствует нормативным показателям.

В скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев наблюдается повышение активности митохондриальных ферментов по сравнению с их значениями в ПКВ 38-40 недель. Однако по сравнению с доношенными детьми их активность остаётся достаточно сниженной, что свидетельствует о длительно текущем клеточном энергодефиците у глубоконедошенных детей. В наиболее неблагоприятной ситуации находятся младенцы, родившиеся с массой тела 500 – 749 грамм (первая подгруппа).

Используя метод дискриминантного анализа нами разработаны: способы прогнозирования формирования гипотрофии к скорректированному возрасту 6 месяцев, длительного течения клеточного энергодефицита у детей первого года жизни, родившихся в сроке СПР и формирование инвалидизирующей патологии ЦНС (ДЦП).

Способ прогнозирования формирования гипотрофии к скорректированному возрасту 6 месяцев основан на определении уровня мочевой кислоты и креатинина в крови по достижении ребёнка ПКВ 38-40 недель, сроки восстановления массы тела при рождении. Чувствительность метода 81,2%. Специфичность метода – 74,1%. Точность метода – 75,8%.

Способ прогнозирования длительного энергодефицита у наблюдаемых детей на первом году жизни основан на определении активности СДГ и альфа-ГФДГ, уровня альбумина и ГГТ в крови при достижении ПКВ 38-40 недель. Чувствительность метода 94,8%. Специфичность метода – 94,5%. Точность метода – 97,4%.

Способ прогнозирования риска формирования ДЦП на первом году жизни основан: на наличии или отсутствии у матери перенесённых инфекционных заболеваний (ОРВИ) во время беременности, внутриутробной инфекции (ВУИ) у ребёнка, уровень СДГ и альфа-ГФДГ в крови по достижении ребёнка ПКВ 38-40 недель, сахар крови при рождении, уровень общего белка в возрасте 1 месяца жизни. Чувствительность метода - 92,3%. Специфичность метода – 83,3%. Точность метода – 91,1%.

Представленные способы прогнозирования не требуют дополнительного оборудования и могут быть выполнены в условиях перинатального центра, специализирующегося на выхаживании глубоко недоношенных детей.

ВЫВОДЫ

1. Дети, родившиеся в сроке СПР, имеют отягощённый преморбидный фон, в виде высокой частоты осложнений гестационного периода. Неонатальный период характеризуется высокой частотой респираторного дистресс- синдрома (100%), перинатального поражения ЦНС тяжёлой степени (100%), инфекционных заболеваний (сепсис 34,9%, пневмония 50%). К ПКВ 38 – 40 недель 80% детей формируют белково- энергетическую недостаточность.

2. Состояние метаболизма у детей, родившихся в сроке СПР, в неонатальном периоде и по достижению ПКВ 38 – 40 недель характеризуется снижением показателей белкового обмена, нормальным уровнем гликемии, активацией показателей жирового обмена и наблюдается выраженный клеточный энергодефицит.

3. К скорректированному возрасту 6 месяцев около 1/5 (20%) детей имеют признаки гипотрофии. К возрасту 12 месяцев наблюдаемые недоношенные дети формируют гармоничное физическое развитие («миниатюрное телосложение»).

4. На протяжении первого года жизни у 46,9% детей, родившихся в сроке СПР, формируется отставание в нервно – психическом развитии. В структуре заболеваний на первом году жизни лидирующие места занимают анемия (50%), рахит (56%), ОРВИ (56%), функциональные расстройства кишечника (72%).

5. На протяжении первого года жизни у детей, родившихся в сроке СПР, наблюдается полное восстановление метаболизма белка, сохраняются нормальные показатели гликемии, высокий уровень триглицеридов.

6. Показатели клеточного энергообмена недоношенных детей приближаются к аналогичным показателям доношенных лишь к скорректированному возрасту 12 месяцев. Однако остаются сниженными, что свидетельствует о сохраняющемся клеточном энергодефиците на первом году жизни.

7. На основании клинических данных (сроки восстановления массы тела при рождении, наличие или отсутствие у матери перенесённых инфекционных заболеваний (ОРВИ) во время беременности, внутриутробной инфекции (ВУИ) у ребёнка) и биохимических показателей крови при рождении (уровень сахара), в возрасте 1 месяца жизни (уровень общего белка) и в ПКВ 38-40 недель (уровень мочевины, креатинина, СДГ, альфа-ГФДГ, уровень альбумина и ГГТ) возможно прогнозирование формирования гипотрофии к скорректированному возрасту 6 месяцев, ДЦП и длительного клеточного энергодефицита на протяжении первого года жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Недоношенных детей, родившихся в сроке СПР, следует относить к группе высокого риска, нуждающихся в длительном медицинском сопровождении и требующих дифференцированного подхода при выборе реабилитационных мероприятий в зависимости от гестационного возраста, массы тела при рождении и выявленной сопутствующей патологии.

2. Дети, родившиеся в сроке сверхранних преждевременных родов, нуждаются в оптимальной нутритивной поддержке. Расчёт питания на II этапе выхаживания им должен проводиться еженедельно, на протяжении первого года жизни – ежемесячно. Суточное количество белка в рационе должно составлять, не менее 4 г/кг массы тела.

3. Используя представленные диагностические признаки и решающие правила прогнозирования при достижении детьми ПКВ 38 – 40 недель целесообразно проводить расчёт риска формирования гипотрофии в первом полугодии жизни, ДЦП и длительного клеточного энергодефицита, что требует составление индивидуальной программы вскармливания, неврологической реабилитации и проведения энерготропной терапии в течение длительного времени.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	Аланинаминотрансфераза
α -ГФДГ	Альфа-глицерофосфатдегидрогеназы
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
БЛД	Бронхолегочная дисплазия
ВЖК	Внутрижелудочковое кровоизлияние
ГГТ	Гаммаглутамилтрансфераза
ДЦП	Детский церебральный паралич
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
НМПК	Нарушение маточно-плацентарного кровотока
НСГ	Нейросонография
ОННД	Отделение новорожденных и недоношенных детей
ОПННД	Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей
ОРИТН	Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОРЗ	Острые респираторные заболевания
ППЦНС	Перинатальное поражение центральной нервной системы
ПКВ	Постконцептуальный возраст
РДС	Респираторный дистресс-синдром
РН	Ретинопатия недоношенных
СДГ	Сукцинатдегидрогеназа
СПНРВ	Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости
СПР	Сверхранние преждевременные роды
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ЦИ	Церебральная ишемия
ЦМВ	Цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	Центральная нервная система
ХФПН	Хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЭНМТ	Экстремально низкая масса тела
СРАР	Постоянное положительное давление в дыхательных путях

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиева, Л.Б. Частота геморрагических проявлений у глубоконедоношенных детей / Л.Б. Алиева, А.Г. Антонов, А.С. Буркова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 2. – С. 53 - 57.
2. Альбицкий, В.Ю. Смертность подростков в Российской Федерации / В.Ю. Альбицкий, А.Е. Иванова, А.Г. Ильин // Российский педиатрический журнал. - 2013. - № 3. - С. 4 – 10.
3. Алямовская, Г.А. Нарушения физического развития и возможности их коррекции у глубоконедоношенных детей с признаками энергодефицита на фоне вторичной карнитиновой недостаточности / Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян // Педиатрия. – 2013. - № 4. – С. 5 – 10.
4. Алямовская, Г.А. Особенности физического развития глубоконедоношенных детей на первом году жизни / Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Том 6, № 6. – С. 6 - 14.
5. Алямовская, Г.А. Особенности физического развития глубоконедоношенных детей / Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. - № 4. – С. 11 – 18.
6. Андрукович, А.Г. Особенности анамнеза и катамнеза глубоконедоношенных детей / А.Г. Андрукович // Смоленский медицинский альманах. – 2015. - № 1 (1). – С. 4 - 6.
7. Аронскид, Е.В. Оценка эффективности метода спиральной кинезиотерапии у детей с ДЦП / Е.В. Аронскид, Е.А. Зюзгина, О.П. Ковтун [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2013. – № 1 (35). – С. 30 – 34.
8. Артюхов, И.П. Семейные и медицинские проблемы, связанные с рождением и выхаживанием детей, родившихся с экстремально низкой массой тела /

- И.П. Артюхов, В.Б. Цхай, В.Ф. Капитонов // Сибир. мед. обозр. - 2011. - Т. 69, № 3. - С. 98 - 103.
9. Баедилова, М.Т. Эффективность энерготропной терапии при нарушении клеточного энергообмена у детей с пролапсом митрального клапана / М.Т. Баедилова, В.В. Суменко, В.С. Сухоруков [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. - № 62 (1). - С. 74 - 80.
 10. Байбарина, Е.Н. Исходы беременности в сроке 22-27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации / Е. Н. Байбарина, З. Х. Сорокина // Вопр. соврем. педиатр. - 2011. - Т. 10, № 1. - С. 17 - 20.
 11. Байбарина, Е.Н. К вопросу об объективизации критериев эффективности вскармливания недоношенных детей / Е.Н. Байбарина, Е.В. Грошева // Материалы II Всероссийского конгресса «анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». – Москва – 2009. – С. 119 – 120.
 12. Байбарина, Е.Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты / Е.Н.Байбарина, Д.Н. Дегтярев // Рос. вест. перинат. и пед. — 2011. - № 6. — С. 6 - 9.
 13. Баранов, А.А. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.В. Давыдова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Том 12, № 5. – С. 543 – 549.
 14. Баркун, Г.К. Актуальные проблемы ранней диагностики и коррекции отклонений в развитии недоношенных детей / Г.К. Баркун, И.М. Лысенко, Л.Н. Журавлева [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2012. - № 2. – С. 76 - 80.
 15. Баркун, Г.К. Катамнез детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Г.К. Баркун, И.М. Лысенко, Л.Н. Журавлёва [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2013. – Том 12, № 2. – С. 63 - 69.

16. Башмакова, Н.В. Выживаемость и актуальные перинатальные технологии при выхаживании новорожденных с экстремально низкой массой тела / Н.В. Башмакова, В.В. Ковалев, А.М. Литвинова [и др.] // Рос. вестник ак. -гин. — 2012. — № 1. - С. 4 - 7.
17. Башмакова, Н.В. Организационные принципы выхаживания и катамнез детей, родившихся в сроках экстремально ранних преждевременных родов, в перинатальном центре / Н.В. Башмакова, А.М. Литвинова, Г.Б. Мальгина [и др.] // Рос. вестн. акуш. - гин. - 2015. - № 1. – С. 12 - 16.
18. Башмакова, Н.В. Сверхранные преждевременные роды в Уральском Федеральном округе: проблемы и перспективы / Н.В.Башмакова, Г.Б. Мальгина, А.М. Литвинова // Рос. вестник ак. - гин. – 2014.– № 7. – С. 48 – 52.
19. Беляева, И.А. Профилактические аспекты вскармливания недоношенных детей грудным молоком / И.А. Беляева, Т.В. Турти, М.Д. Митиш [и др.] // Педиатрическая фармакология. -2014. – Том 11, № 2. – С. 41 - 46.
20. Боровик, Т.Э. Рациональное вскармливание недоношенных детей / Т.Э. Боровик, Г.В. Яйык, К.С. Ладодо [и др.] // Методические рекомендации, Москва. – 2012.
21. Боровик, Т.Э. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты и их роль в детском питании. Обзор литературы / Т.Э. Боровик, С.Г. Грибакин, В.А. Скворцова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2012. - Том.11, № 4. - С 21 - 28.
22. Бочкова, Л.Г. Питание новорожденных детей с малой массой при рождении / Л.Г. Бочкова, И.И. Кадымова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. - Том 9, № 4. — С. 720 – 725.
23. Бочкова, Л.Г. Содержание сывороточного железа у новорожденных с малой массой при рождении / Л.Г. Бочкова, И.И. Кадымова // Врач-аспирант. - № 3 (64). – 2014. – С. 77.
24. Брин, И.Л. Проблемы дозирования препаратов карнитина в детском возрасте / М.Л. Дунайкин, С.В. Лисицина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. - № 4. – С. 16 – 22.

25. Брин, И.Л. Элькар в педиатрии: научный обзор / Брин И.Л. – М., 2005. – С. 28.
26. Бронхолегочная дисплазия: учебно-методическое пособие под редакцией академика Володина Н.Н. / Н.Н. Володин — М.: ГОУ ВПО «РГМУ» Росздрава, 2010. — С. 56.
27. Вайнштейн, Н.П. Нутритивные аспекты выхаживания глубоконедоношенных новорождённых детей / Н.П. Вайнштейн, П.В. Шумилов // Вопросы практической педиатрии. – 2012. –Том 7, № 2. – С. 52 - 56.
28. Валиулина, А.Я. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела / А.Я. Валиулина, Э.Н. Ахмадеева, Н.Н. Кривкина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. - № 1. – Том 6. – С. 1 - 8.
29. Васильев, С.И. / С.И. Васильев, А.Б. Сафронов // Педиатрия. – 2000. - № 2. – С. 88 – 91.
30. Виноградова, И.В. Оптимизация выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении / И.В. Виноградова, М.В. Краснов // Acta medica eurasica. – 2015. - № 3. – С. 1 - 15.
31. Виноградова, И.В. Летальность детей с экстремально низкой массой тела и пути ее снижения в Чувашской Республике / И.В. Виноградова // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — № 4. — С. 5 - 7.
32. Виноградова, И.В. Опыт ведения глубоко недоношенных детей с персистирующим фетальным кровообращением / И.В. Виноградова, М.В. Краснов, Н.Н. Иванова // Практическая медицина. Акушерство. Гинекология. – 2011. - № 06 (11).
33. Виноградова, И.В. Оценка влияния времени введения сурфактанта на исходы у недоношенных пациентов / И.В. Виноградова, М.В. Краснов, М.Б. Иванова // Практическая медицина. Акушерство. Гинекология. - 2011. - № 6. – С. 66 - 68.
34. Виноградова, И.В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдалённые периоды жизни / И.В. Виноградова, М.В.

- Краснов // Вестник современной клинической медицины. - 2013. – Том 6. – вып.1. – С. 20 - 25.
35. Владимиров, Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран / Ю.А. Владимиров // Биофизика. – 1987. - 32 (4). – С. 830 – 844.
36. Володин, Н.Н. Перинатальные неврологические проблемы и пути их решения / Н.Н. Володин // Неврология и психиатрия. - 2009. - № 10. - С. 4 - 8.
37. Володин, Н.Н. Неонатология. Национальное руководство под ред. Н.Н. Володина - Москва: Геотар-Медиа. – 2007.
38. Володин, Н.Н. Организация питания недоношенных детей 1 года жизни: тез. 1-го Всерос. конгр. «Питание детей: XXI век» / Н.Н. Володин, В.М. Коршунов. - М, 2000. - С. 108 - 109.
39. Володин, Н.Н. Принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела / Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев // Вопр. акуш. гин. и перинатологии. – 2003. - № 2. - С. 64 - 69.
40. Волянюк, Е.В. Иммунопрофилактика респираторно-синциатальной вирусной инфекции у недоношенных детей с бронхолёгочной дисплазией / Е.В. Волянюк, А.И. Сафина // Практическая медицина. - 2017. - № 10. – С. 58 – 62.
41. Волянюк, Е.В. Респираторная патология у недоношенных детей в раннем возрасте / Е.В. Волянюк, А.И. Сафина // Вестник современной клинической медицина. - 2013. - № 6. – С. 82 – 85.
42. Гавриков, Л.К. Использование современных технологий перинатального обеспечения для профилактики и лечения анемии у недоношенных детей / Л.К. Гавриков, В.Н. Осадшая, Н.А. Хлынова // Современные проблемы науки и образования. - 2012. – № 2. - С. 96.
43. Галактионова, М.Ю. Состояние здоровья детей, родившихся с экстремально низкой массой тела / М.Ю. Галактионова, А.А. Колодина, Н.В. Матыскина [и др.] // Сборник материалов XV конгресса педиатров России с

- международным участием «Актуальные Проблемы педиатрии». - Москва. – 2011. - 14–17 февраля. - С. 167.
44. Грибакин, С.Г. Грудное молоко для недоношенных детей: клубок противоречий / С.Г. Грибакин, А.А. Давыдовская // Педиатрия. – 2012. – том 91. - № 1. – С. 89 - 95.
45. Громада, Н.Е. Иммунологические и структурно - метаболические нарушения у доношенных детей с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы, прогнозирование исходов и оптимизация лечения: автореф. дис. ...докт. мед, наук. / Громада Н.Е. - Е., 2009. – С. 7.
46. Громада, Н.Е. Ультраструктурные морфологические изменения митохондрий в плаценте матери и пуповине недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела / Н.А. Холмогорова, С.В. Пичугова, Л.Г. Тулакина [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2015. - № 4. – С. 123 - 126.
47. Грошева, Е.В. Динамика энергообеспечения у детей с ОНМТ и ЭНМТ в зависимости от темпов наращивания питания / Е.В. Грошева, Ю.В, Бессонова, И.И. Рюмина // Материалы V Российского общеобразовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». - Москва. - 2012. – С. 153 - 154.
48. Давыдова, И.В. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии / И.В. Давыдова, Л.С. Намазова – Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т.11. - № 2. – С. 24 - 40.
49. Дашичев, В.В. Особенности развития пищеварительной системы и усвоения липидов у недоношенных детей / В.В. Дашичев, А.А. Андреев, Н.В. Олендарь // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – том 5, № 5. - С. 51 - 56.
50. Девялтовская, М.Г. Влияние гипоксии на углеводный обмен в системе мать-плод-новорождённый и коррекция его нарушений: автореферат дисс. ... канд. мед. наук / М.Г. Девялтовская. – Минск, 1997.

51. Дегтярев, Д.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком / Д.Н. Дегтярев, Д.С. Крючко, А.Г. Антонов [и др.] // Методические рекомендации под редакцией академика РАМН Н.Н. Володина, Е.Н. Байбариной. — Москва, 2009. — С. 34.
52. Действие интервальной нормобарической гипоксии на кинетические свойства митохондриальных ферментов: бюллетень экспериментальной биологии и медицины / Л.Д. Лукьянова, А.М. Дудченко, Т.А. Цыбина [и др.] – 2007 - 144 (12). – С. 644 – 652.
53. Дмитриев, А.В. Особенности развития и формирования сочетанной патологии у детей первого года жизни, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / А.В. Дмитриев, Е.Э. Блохова, Р.А. Гудков [и др.] // Российский медико – биологический вестник имени И.П. Павлова. – 2015. - № 4. – С. 91 - 95.
54. Долинина, А.Ф. Исходы перинатальных повреждений центральной нервной системы гипоксического генеза у недоношенных детей / А.Ф. Долинина, Л.Л. Громова, Е.Р. Копылова // Педиатрический вестник Южного Урала. - 2014. - № 1-2. – С. 44 - 47.
55. Думова, С.В. Внутриклеточные энергетические нарушения у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и их коррекция / С.В. Думова, О.Л. Чугунова // Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов – 2006.
56. Думова, С.В. Внутриклеточные энергетические нарушения у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и их коррекция / С.В. Думова, О.Л. Чугунова, А.С. Фоктова // Вопросы детской диетологии. - 2012. - № 2. - С. 35 - 38.
57. Думова, С.В. Коррекция внутриклеточного энергообмена у недоношенных новорождённых с задержкой внутриутробного развития / С.В. Думова, О.Л. Чугунова // Педиатрия. - 2016. - № 1. - С. 17 - 23.

58. Зайцева, М.Л. Особенности изменения основных антропометрических данных у детей, родившихся недоношенными / М.Л. Зайцева, А.Н. Узунова // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2015. - № 1. – С. 59 -66.
59. Закиров, И.И. Диспансерное наблюдение за недоношенными детьми на первом году жизни в детской поликлинике / И.И. Закиров, А.И. Сафина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Том 6, Вып.1. – С. 68 - 76.
60. Закономерности формирования резистентности организма при разных режимах гипоксического прекондиционирования: роль гипоксического периода и реоксигенации: Бюллетень экспериментальной биологии и медицины / Л.Д. Лукьянова, Э.Л. Германова, Р.А. Копаладзе – 2009. - 147 (4). – С. 380 – 384.
61. Зиядинов, А.А. Риски преждевременных родов / А.А. Зиядинов, С.С. Аникин, А.Н. Рыбалка // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. –№ 2. - том 15. – ч.2 (58). – С. 257 - 260.
62. Зыкова, В.П. Методы исследования в детской неврологии: уч. пособие / под редакцией В.П. Зыкова. - Москва: Триада -Х, - 2010. – С. 79.
63. Иванов, Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных детей / Д.О. Иванов. - СПб.: Издательство Н-Л, 2011. – С. 16, 22.
64. Иванов, Д.О. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22-27 недель / Д.О. Иванов, О.Г. Капустина, Т.К. Мавропуло [и др.] / под ред. Д.О. Иванова, Д.Н. Суркова. — СПб: Информ-Навигатор, 2013. — С. 132.
65. Измайлова, Т.Д. Изменения адаптации и их коррекция у детей грудного возраста с постгипоксическими изменениями центральной нервной системы / Т.Д. Измайлова, С.В. Петричук, В.А. Агейкин [и др.] // Вестн. Нижегород. Гос. Ун-та им. Н.И. Лобачевского. Сер.: Биология. – 2001. - Вып. 2(4). – С. 127 – 132.
66. Ильенко, Л.И. Роль и место цитохимического метода исследования в подборе и оценке эффективности гомеопатической терапии у новорожденных с

- перинатальным поражением ЦНС / Л.И. Ильенко, Е.П. Бомбардинова, Н.А. Харитоновна [и др.] // Педиатрия. – 2005. - № 1. – С. 37 – 41.
67. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела при рождении: методическое письмо / А.Г. Антонов, О.А. Борисевич, А.С. Буркова и др. - М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика Кулакова В.И., 2011. – С. 70.
68. Кадымова, И.И. Питание новорождённых с малой массой тела при рождении (обзор) / И.И. Кадымова, Л.Г. Бочкова // Саратовский научно – медицинский журнал. – 2013. – Том 9. № 4. - С. 720 - 725.
69. Кебикова, Л.И. Влияние различных видов вскармливания на липидный обмен и физическое развитие недоношенных детей: автореф. Дис. ... канд. мед. наук. / Кебикова Л.И. - Минск. - 1990. - С. 21.
70. Киосков, А.Ф. Вопросы оценки постнатального роста недоношенных детей. Часть 2. Догоняющий рост недоношенных детей / А.Ф. Киосков // Вопросы современной педиатрии. – 2014. - Том 13, №1. – С. 109 - 112.
71. Коваленко, Т.В. Результаты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела / Т.В. Коваленко, Л.Ю. Зернов, Н.В. Бабинцева // Практическая медицина. – 2013. – 6 (75). – С. 84 - 89.
72. Козлов, П.В. Эпидемиология, этиология и патогенез поздних преждевременных родов / П.В. Козлов, Н.Ю. Иванников, П.А. Кузнецов [и др.] // Акушерство. Гинекология. Репродуктология. – 2015. – Том 9. - № 1. – С. 68 – 76.
73. Краснов, М.В. Физическое развитие недоношенных детей / М.В. Краснов, М.Г. Боровкова, М.В. Редькова, Л.А. Николаева // сборник материалов всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 100-летию со дня рождения доцента Бриллиантовой Анны Николаевны. – 2015. – С. 196 – 199.
74. Кривоногова, Т.С. Малые мозговые дисфункции и нарушение памяти у детей дошкольного возраста / Т.С. Кривоногова, Л.А. Черновская, Т.Е. Тропова // Российский педиатрический журнал. - 2010. - № 3. - С.11 - 13.

75. Кулаков, В.И. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе / В.И. Кулаков А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - Т.51, № 4. - С. 8 - 11.
76. Макарова, Е.А. Перивентрикулярная лейкомаляция: факторы риска и прогноз / Е.А. Макарова, В.Ю. Здвижкова, В.Ю. Мартынюк // Современная педиатрия. - 2010. - № 1(14). - С.195 - 197.
77. Масловская, А.А. Особенности липидного обмена у детей / А.А. Масловская // Журнал ГрГМУ. – 2010. - № 2. – С. 12 - 15.
78. Медведев, М.И. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорождённых: диагностика и принципы восстановительного лечения / М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева, А.В. Горбунова // Педиатрия. - 2011. - Т.90. - № 1. - С. 66 - 70.
79. Мерзлова, Н.Б. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Н.Б. Мерзлова, Ю.В. Курносков, Л.Н. Винокурова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3, часть 1. – С. 121 - 125.
80. Миткинов, О.Э. Респираторная терапия при РДС у недоношенных новорождённых / О.Э. Миткинов, И.Е. Голуб // Вестник бурятского государственного университета. – 2012. - № 12. – С. 60 – 61.
81. Михалев, Е.В. Перинатальные поражения центральной нервной системы в структуре заболеваемости новорожденных детей города Томска / Е.В. Михалев, Т.С. Кривоногова, Е.Г. Быбченко // Мать и дитя в Кузбассе. - № 4 (47). - 2011. - С.35 - 38.
82. Нароган, М.В. Энергетический обмен и увеличение массы тела у недоношенных детей / М.В. Нароган, Е.В. Сюткина, Г.В. Яцык // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – № 3, Том 6. - С. 112 – 113.
83. Нарциссов, Р.П. Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ человека / Р. П. Нарциссов // Арх. Анат. - 1969. – № 5. – С. 55 – 91.

84. Нетребенко, О.К. Профилактическая медицина: питание младенца и программирование / О.К. Нетребенко, С.Е. Украинцев, М.И. Дубровская // Педиатрия. – 2016. - Том 95, № 2. – С. 124 – 132.
85. Николаев, А.Я. Биологическая химия / А.Я. Николаев - М.: Медицинское информационное агенство, 2004. - С. 248 - 251.
86. Николаева, Е.А. Основные способы медикаментозного лечения детей с митохондриальными заболеваниями: руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / Е.А. Николаева, С.В. Семячкина, С.Ц. Васильев // «Клиническая генетика» под общей редакцией А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. -М.: Медпрактика-М., 2002. - т.2. - С. 32 – 44.
87. Николаева, Е.А. Элькар в практике педиатра / Е.А. Николаева // Врач. – 2006. – № 1. – С. 65 – 67.
88. Нормы педиатрии: справочник / С.С. Вялов. – 5-е издание - Москва, 2013.
89. Пальцева, А.И. Современные технологии выхаживания недоношенных новорожденных детей / А.И. Пальцева, В.А. Лискович, Л.Н. Кеда [и др.] // Здравоохранение. - 2011. - № 2. – С. 50 - 54.
90. Пальчик, А.Б. Неврология недоношенных детей / А.Б. Пальчик, Л.А. Федорова, А.Е. Понятишин. — Москва: Медпресс, 2010. — С. 46 - 51.
91. Панов, П.В. Прогностические факторы риска формирования бронхолёгочной дисплазии у недоношенных младенцев. / П.В. Панов, Л.Д. Панова, Е.В. Ярукова [и др.] // Практическая медицина. – 2016. - № 3 (95). – С. 45 - 53.
92. Панова, Л.Д. Возможность прогнозирования развития хронического заболевания лёгких у глубоко недоношенных младенцев / Л.Д. Панова, П.В. Панов, Д.С. Ибрагимова // Евразийское научное объединение. – 2017. - № 3 (25). – С. 80 - 83.
93. Петрова, А.С. Эффективность современных принципов реанимационной и интенсивной помощи недоношенным с экстремально низкой и низкой массой тела / А.С. Петрова, Н.И. Захарова, М.В. Нароган [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. - № 1. – С. 25 - 28.

94. Печерская, Е.В. Особенности энтерального питания детей, рожденных с очень низкой массой тела / Е.В. Печерская // Современная педиатрия. – 2010. - № 3. Том 31. – С.183 - 186.
95. Приказ МЗ РФ от 27 декабря 2011 года № 1687 Н г. Москва «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи».
96. Проект клинических рекомендаций по энтеральному вскармливанию недоношенных детей / ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» МЗ РФ, 2014.
97. Проект протокола по диагностике, профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии / А.Г. Антонов, Е.В. Бойцова, Н.Н. Володин, В.А. Гребенников, И.В. Давыдова, Д.Н. Дегтярев, М.В. Дегтярева, Д.О. Иванов, О.В. Ионов, А.В. Левадная, Д.Ю. Овсянников, Н.А. Петрова, А.Ю. Рындин, И.Г. Солдатова, А.И. Чубарова, 2014.
98. Рациональное вскармливание недоношенных детей: Методические указания / Т.Э. Боровик, Г.В. Яцык, К.С. Ладодо [и др.] - Москва: Союз педиатров России, 2010. – С. 72.
99. Респираторный дистресс у новорожденных. / Под ред. Фомичева М.В. – Екатеринбург.: ИРА УТК, 2007. – С. 481.
100. Романенко, К.В. Особенности интенсивной нутритивной поддержки недоношенных детей в постреанимационном периоде и после выписки из стационара (часть 2) / К.В. Романенко, А.П. Аверин, А.Ф. Киосов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Том 8, № 5. – С. 91 - 96.
101. Романенко, К.В. Особенности интенсивной нутритивной поддержки недоношенных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (часть 1) / К.В. Романенко, А.П. Аверин, А.И. Гаева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т 8., № 3. – С. 85 – 88.
102. Руденко, Н.В. Состояние здоровья и совершенствования технологий выхаживания недоношенных детей, родившихся с очень низкой и

- экстремально низкой массой тела на этапах реабилитации: автореф. дис. ...канд. мед. Наук / Руденко Н.В.: Владивосток, 2012. – С. 26.
103. Руденко, Н.В. Состояние здоровья недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Н.В. Руденко, С.Н. Бенинова // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2012. - № 3. - С. 34–36.
104. Садырбаева, З.С. Особенности липидного обмена у недоношенных детей при различных видах вскармливания: автореф. дис. ...канд. мед. наук. / З.С. Садырбаева. - М., 1982. – С. 23.
105. Садашева Э.И. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты лечения у детей со сроком гестации менее 27 недель / Э.И. Сайдашева, Ю.В. Горелик, С.В. Буяновская [и др.] // Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. – № 2. – С. 28 – 32.
106. Самсыгина, Г.А. Особенности становления биоценоза кишечника у грудных детей и кишечный дисбактериоз / Г.А. Самсыгина // Consilium-medicum. - 2003 - Том 05, № 9.
107. Сафина, А.И. Последующее питание недоношенных после выписки из стационара: практические аспекты / А.И. Сафина // Практическая медицина. Педиатрия. – 2013. № 6 (75). – С. 7 - 14.
108. Сахарова, Е.С. Неврологические исходы у недоношенных детей к трёхлетнему возрасту (наблюдавшиеся в специализированном центре) / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская // Медицинский совет. – 2015. - № 1. – С. 50 – 53.
109. Сахарова, Е.С. Особенности психомоторного развития глубоконедоношенных детей / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская // Вестник современной клинической медицины. – 2013. - № 6 (6). – С. 84 – 90.
110. Серебренникова, Е.С. Сравнительная характеристика факторов риска детей, родившихся с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела / Е.С. Серебренникова, Д.Н. Безбородов, Л.Г. Баженова [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2014. - № 4. – С. 43 – 47.

111. Скворцова, В.А. Нарушения питания недоношенных детей / В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, О.К. Нетребенко // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Том 6. - № 6. – С. 90 – 95.
112. Соркина, З.Х. Научное обоснование приоритетных направлений совершенствования качества медицинской помощи новорожденным детям в Российской Федерации: автореф. дисс. ...доктора мед. наук/ Сорокина З.Х. - С.-Петербург, 2011. – С. 46.
113. Стандарт от 05 февраля 2013г. об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи по профилактике респираторных инфекций у недоношенных детей. [Электронный ресурс] - Банк документов Минздрава РФ. – Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/docs/>.
114. Стародубов, В.И. Новые критерии рождения: медико – демографические результаты и организационные проблемы службы родовспоможения / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова // Менеджер здравоохранения. – 2013. - № 12. – С. 21 - 29.
115. Степанова, О.А. Комплексная перинатальная стратегия по ведению респираторного дистресс-синдрома недоношенных новорожденных: основные положения европейского консенсуса. Пересмотр 2013 года / О.А. Степанова, А.И. Сафина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Том 6. - № 6. – С. 129 – 134.
116. Суржик, А.В. Современные продукты для вскармливания недоношенных детей / А.В. Суржик // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Том 9., № 4. – С. 106 - 110.
117. Суменко, В.В. Современные методы лечения нарушения клеточного энергообмена у детей с пролапсом митрального клапана / В.В. Суменко, М.Т. Баедилова, В.С. Сухоруков, О.Ю. Трусова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2017. - Т. 62. - № 4. - С. 163 - 164.
118. Сухоруков, В.С. Индивидуальные особенности тканевого энергообмена их роль в развитии детских болезней / В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2011. - Т. 56. - № 2. - С. 4 - 11.

119. Сухоруков, В.С. Гетерогенность и клинико-морфологическая неоднородность митохондриальной патологии у детей: автореф. дисс. ...мдокт. мед. наук. / В.С. Сухоруков. - М., 1998. – С. 35.
120. Сухоруков, В.С. Нарушение клеточного энергообмена у детей / Ред. В.С. Сухоруков и Е.А. Николаевой. – Москва: Аtes, 2004. – С. 79.
121. Сухорукова, О.И. Профилактика преждевременных родов / О.И. Сухорукова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 7. – С. 22 - 24.
122. Тютюнник, В.Л. Основные принципы терапии угрожающих преждевременных родов / В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова, А.М. Катуркина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинетологии. – 2011. – Том 10. - № 4. – С. 63 - 70.
123. Тютюнник, В.Л. Профилактика и лечение преждевременных родов / В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова, М.К. Меджидова [и др.] // Фарматека. – 2014. – № 4 (277). – С. 62 - 67.
124. Углева, Т.Н. Анализ летальных исходов новорожденных с экстремально низкой массой тела / Т.Н. Углева, И.В. Колмаков, Е.Д. Хадиева // Материалы VII Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины. — М., 2012. — С. 45.
125. Фарейтор, Е.В. Прогнозирование отставания длины тела в постконцептуальном возрасте 38 - 40 недель у недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Е.В. Фарейтор, А.М. Литвинова, Л.А. Пестряева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. - № 4. – С. 44 – 49.
126. Филькина, О.М. Факторы риска и алгоритм прогнозирования нарушений здоровья к году жизни детей, родившихся вс очень низкой и экстримально низкой массой тела / О.М. Филькина, Е.А. Воробьева, Н.В. Долотова [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2016. - № 1. – С. 69-76.
127. Филькина, О.М. Факторы риска отклонений физического развития у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной

- системы / О.М. Филькина, Л.А. Пыхтина, Е.А. Воробьева [и др.] // Лечение и профилактика. – 2015. - № 1 (13). – С. 16-21.
128. Чарипова, Б.Т. Клиническая характеристика детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Б.Т. Чарипова, Г.Н. Чистякова, М.Н. Тарасова [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2010. — № 5. — С. 147 - 151.
129. Чубарова, А.И. Эффективность паливизумаба в снижении частоты госпитализации детей с РСВ инфекцией в группах высокого риска: проспективное наблюдательное многоцентровое исследование / И.В. Давыдова, И.В. Виноградова, Е.А. Дегтярёва [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Том 72. - № 4. - С. 282 - 289.
130. Чумакова, Г.Н. Энтеральное питание преждевременно рождённых детей с ЭНМТ и ОНМТ, факторы, влияющие на физическое развитие / Г.Н. Чумакова, А.А. Макарова, А.В. Лодыгина [и др.] // Вятский медицинский журнал. – 2015. - № 2. – С. 125 - 126.
131. Шейбак, Л.Н. Клинико-метаболические особенности адаптации новорожденных детей в ранний неонатальный период: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Л.Н. Шейбак. – СПб., 2011. – С. 16.
132. Шищенко, В.М. Клинико-цитохимические основы прогнозирования здоровья, роста и развития новорожденных детей: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. / В.М. Шищенко. - М., 1988. – С. 43.
133. Шниткова, Е.В. Реабилитация детей грудного возраста с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы / Е.В. Шниткова, А.В. Мошкова, Н.И. Выдрицкая [и др.] // Материалы IV Межрегиональной научно-практической конференции Центрального федерального округа с международным участием для специалистов, оказывающих помощь по медицинской реабилитации. - 2016. С. 107 - 109.
134. Энтеральное вскармливание недоношенных детей: клинические рекомендации / Е.В. Грошева, А.В. Дегтярева, М.В. Нароган [и др.] – Москва, 2015.

135. Якорнова, Г.В. Оценка особенностей перинатального периода у детей с ЭНМТ при рождении с преодоленным невынашиванием / Г.В. Якорнова, О.А. Краева, Б.Т. Чарипова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. - № 6. – С. 52 – 56.
136. Яцык, Г.В. Вскармливание недоношенных детей: метод. рекомендации / Г.В. Яцык, В.М. Студеникин. - М., 1997. – С. 18.
137. Яцык, Г.В. Комплексная этапная реабилитация детей с экстремально низкой массой тела / Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардилова, Н.А. Харитоновна [и др.] // Вопросы практической педиатрии. Материалы III ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины. – 2008. – Том 3. № 5. – С. 60.
138. Яцык, Г.В. Метаболическая адаптация плода и новорождённого к условиям внеутробной жизни / Г.В. Яцык, Т.Э. Боровик, С.Г. Грибакин [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2009. - № 3. - С. 39 - 43.
139. Abel, H.T. Intracerebral hemorrhage and its sequelae in high-risk newborn infants' relation to oxygen deficiency status / H.T. Abel, F. Kleinhaus, W. Lamme // Rienderartz Praz. - 2012. - Vol. 60. - № 2. - P. 40 - 42.
140. Adair, L.S. Developing world perspective: the importance of growth for short-term health / L.S. Adair // Nestle Nutr Inst Workshop Ser Pediat Program. - 2010. – 65. – P. 71 – 83.
141. Adamkin, D.N. Nutrition in very low birth weight infants / D.N. Adamkin // Clinics in Perinatal. – 1986. - Vol. 13, № 2. - P. 419 - 443.
142. Agostoni, C. Enteral nutrient Supply for preterm infants / C. Agostoni Et al. // Commentary from the European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition committee of nutrition. JPNG. - 2010. - 50. - P. 1 - 9.
143. Agostoni, C. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition / C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli et al. // Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2010. — Vol. 50. — P. 85 - 91.
144. American Academy of pediatrics: Breastfeeding and use of human milk. Pediatrics. 2012; 129: e 827 - 841.

145. Belfort, M.B. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants / M.B. Belfort, S.L. Rifas Shiman, T. Sullivan et al. // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 128. – P. 899 - 906.
146. Bitman, J. Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants / J. Bitman, L. Wood, L. Hamash et al. // *Amer.J. Clin.Nutr.* - 1983. - Vol. 38. - P. 300 - 312.
147. Bhandari, A. Long-term pulmonary outcomes of patients with bronchopulmonary dysplasia / A. Bhandari, S. McGrath-Morrow // *Semin Perinatol.* - 2013. - Vol. 37, № 2. - P. 132 - 137.
148. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics, *Pediatrics nutrition handbook* (Ed. Kleinman R.E.), 4-th ed. - CD-ROM. - 1998. - 790 p.
149. Cooke, R.J. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infants. Importance of growth for health and development / R.J. Cooke, A. Lucas, M. Makrides et al. // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser Pediatr Program.* - 2010. – Vol. 65. - P. 85 - 98.
150. De Curtis, M. The nutrition of preterm infants / M. De Curtis, J. Rigo // *Early Hum Dev.* – 2012. – 88, suppl.1. - P. 5 - 7.
151. Ehrenkrantz, R. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely low birth infants / R. Ehrenkrantz, A. Das, L. Wrage et al. // *Pediatr.Res.* – 2011. - № 69 (6). – P. 522 - 529.
152. Fellman, V. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden / V. Fellman, L. Hellström-Westas, M. Norman // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301, № 21. – P. 2225 – 2233.
153. Freeman, B.A. Free radicals and tissue injury / B.A. Freeman, J.D. Crapo // *Lab. Invest.* – 1982. – № 47. – P. 412 – 426.
154. Hales, C.N. The thrifty phenotype hypothesis *BMJ* / C.N. Hales // *Barker DJM.* – 2001. – 60. – P. 5 - 20.
155. Hylander, M.A. Human milk feeding and infection among very LBW's / M.A. Hylander, D.M. Strobino, R. Dhanireddy // *Pediatrics* -1998. -Vol. 102. - P. 516 - 521.

156. Kassem, S.A. Diabetes / S.A. Kassem, L. Ariel, P.S. Thornton et al. - 2000. – Vol. 49. – P. 1325 – 1333.
157. Kent, A.L. Mortality and Adverse Neurologic Outcomes Are Greater in Preterm Male Infants / A.L. Kent, I.M. Wright, M.E. Abdel-Latif // Pediatrics. — 2012. — Vol. 129, № 1. — P. 124 - 131.
158. Koletzko, B. Early influences of nutrition on postnatal growth / B. Koletzko, J. Beyer, B. Brands et al. // Gillman MW, Gluckman PD, Rosenfeld RG: Recent advantages in growth research: Nutritional, Molecular and Endocrine Perspectives. Nestle Nutr Inst Workshop. – 2013. – 71. – P. 11 – 27.
159. La Pine, T.R. Outcome of Infants Weighing Less Than 800 Grams at Birth: 15 Years` Experience / T.R. La Pine, J.C. Jackson, F.C. Bennett // Pediatrics. - 2010. - Vol. 96. - P. 479 - 483.
160. Lapillonne, A. Nutrition of the preterm infant / A. Lapillonne, H. Razafimahefa, V. Rigourd et al. // Arch. Pediatr. – 2011. - 18(3). – P. 313 - 323.
161. Latini, G Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants / G. Latini, C. De Felice, R. Giannuzzi et al. // Early Hum. Dev. – 2013. Vol. 89. № 1. – P. 69 - 73.
162. Lex W. Doyle. Adult Outcome of Extremely Preterm Infants / Lex W. Doyle, Peter J. Anderson // Pediatrics. - 2010. - Vol. 5. - P. 342 - 351.
163. MA X.L. National Collaborative Study Group for Neonatal Respiratory Distress in Late Preterm or Term Infants: a prospective multi – center study / MA X.L., Xu X.F., Chen C. et al. // Chin Med J (Engl) - 2010 Oct; 123 (20). – P. 2776 – 80.
164. Mohamed MA. Day-by-Day Postnatal Survival in Very Low Birth Weight Infants / Mohamed MA, Nada A, Aly H. // Pediatr Neonatol. – 2010. –Vol. 51, № 3. – P. 160 - 165.
165. Moyses, H.E. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis / H.E. Moyses, M.J. Johnson, A.A. Leaf et al. // Am. J. Clinical nutrition. – 2013. – Vol. 97. – P. 816 - 826.

166. Moore, G.P. Neurodevelopmental outcomes at 4 to 8 years of children born at 22 to 25 weeks' gestational age. A Meta-analysis / G.P. Moore, B. Lemyre, N. Barrowman et al. // *JAMA Pediatrics*. – 2013. – Vol. 167, № 10. – P. 967 - 974.
167. Northway, W.H. Jr. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia / W.H. Jr. Northway, R.C. Rosan, D.Y. Porter // *N. Engl. J. Med.* — 1967. — T 276, № 7. — P. 357 - 368.
168. Prasin Chanvitan. Outcomes of very low birth weight infants in Songklanagarind hospital / Prasin Chanvitan, Kanokpan Ruangnapa, Waricha Janjindamai, Supaporn Disaneevate. // *Journal of The Medical Association of Thailand*. – 2010. - 93 (2). – P. 191 - 197.
169. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 years of Age / A. Dietl, S. Cupisti, M.W. Beckmann et al. // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2015. – Vol. 75, № 8. – P. 827 - 832.
170. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010 / H. Blencowe, J.E. Lawn, T. Vazquez et al. // *Pediatr Res.* – 2013. – Vol. 74, suppl. 1. – P. 35 - 49.
171. Roberts C. T., Owen L. S., Manley B. J., Frøisland D. H. et al.; HIPSTER Trial Investigators. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. N 12. P. 1142 – 1151.
172. Sennes, A.R. Incidence and paternn og hearing impairment in children with < 800 g birth weight in British Columbia, Canada / A.R. Sennes, S. Anson, J. Baum, L. Usher // *Acta Paediatr.* – 2012. – Vol. 101, № 2. – P. 48 - 54.
173. Sharma, S. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease / S. Sharma, S.M. Black // *Drug Discov Today Dis. Mech.* – 2009. - 6 (1–4). – P. 31 – 39.
174. Singh J. Resistation in the «gray zone» of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes / Singh J. // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 120, № 3. — P. 519 – 516.
175. Soll, R.F Progress in the Care of Extremely Preterm Infants / R.F. Soll // *JAMA*. – 2015. - Vol. 314, № 10. – P. 1007 - 1008.

176. Traisrisilp, K. Pregnancy outcomes of mother with very advanced maternal age (40 years or more) / K. Traisrisilp, T. Tongsong // J. Med. Assoc. Thai. – 2015. – Vol. 98, № 2. – P. 117 - 122.
177. Van Goudoever, J.B. Immediate commencement of amino acid supplementation in preterm infants: effect on serum amino acid concentrations and protein kinetics on the first day of life / J.B. Van Goudoever, T. Colen, J.L. Wattimena et al. // J Pediatr. -1995. - 127 (3). - 458 - 65.
178. Wang, C. L-carnitine protects neurons from 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neuronal apoptosis in rat forebrain culture / C. Wang, N. Sadovova, H.K. Ali et al. // Neuroscience. – 2007. - 144 (1). – P. 46 – 55.
179. Yee, J. Peroxisome proliferation activated receptor gamma modulation and lipogenic response in adipocytes of small for gestational age offspring / J. Yee, W. Lee, Ross et al. // Nutr. & Metab. – 2012. – 9. – P. 62 - 73.
180. Zachariassen, G. Nutrient enrichment of mother's milk and growth of very preterm infants after hospital discharge / G. Zachariassen, J. Faerk, B. Hass et al. // Pediatrics. – 2011. - № 127. – P. 995-1003.