

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

На правах рукописи

**ПЛЮСНИНА
НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ
СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА,
РОДИВШИХСЯ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
Профессор **С.Ю. Захарова**

Екатеринбург-2012

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ И ЕГО ВЛИЯНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Синдром задержки внутриутробного развития, понятия, причины формирования	11
1.2. Особенности течения периода новорождённости у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития	20
1.3. Особенности развития и состояния здоровья детей раннего возраста, родившихся с задержкой внутриутробного развития	31
1.4. Диспансерное наблюдение и реабилитация детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ ТРЁХЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)	53
3.1. Структура жалоб и результаты физикального исследования детей 3-х лет, родившихся с ЗВУР	53
3.2. Результаты лабораторно-инструментального исследования детей 3-х лет, родившихся с ЗВУР	67
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЁННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	72

4.1. Состояние здоровья женщин, течения беременности, родов у женщин, родивших детей с ЗВУР	72
4.2. Особенности течения неонатального периода у детей, родившихся с ЗВУР	78
4.3. Результаты клинико-лабораторного обследования детей, родившихся с ЗВУР в возрасте 1 месяца	84
ГЛАВА 5. ТАКТИКА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ, НА ПРОТЯЖЕНИИ ТРЁХ ЛЕТ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ	92
5.1. Наблюдение и реабилитация детей, родившихся с ЗВУР на протяжении трех лет жизни	92
5.2. Эффективность наблюдения за детьми, родившимися с ЗВУР по предложенной технологии на протяжении трех лет жизни.....	97
ГЛАВА 6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТСТАВАНИЯ В РОСТЕ У ДЕТЕЙ, РОЖДЁННЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ	113
6.1. Прогнозирование задержки роста детей к трём годам жизни у детей, родившихся с гипотрофическим вариантом задержки внутриутробного развития	113
6.2. Прогнозирование дефицита роста детей к трём годам жизни, рождённых с гипопластическим вариантом задержки внутриутробного развития	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ВЫВОДЫ	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	140

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

FNb	фетальный гемоглобин
АД	артериальное давление
БАВ	биологически активные вещества
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ВСД	вегето-сосудистая дистония
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИА	индекс аллергизации
ИМТ	индекс массы тела
ИСЛ	индекс сдвига лейкоцитов
ИСНМ	индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов
ЛГИ	лейкоцитарно-гранулоцитарный индекс
ЛИ	лейкоцитарный индекс
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛПУ	лечебно-профилактическое учреждение
МВС	мочевыделительная система
НСГ	нейросонография
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОРЗ	ОРЗ – острое респираторное заболевание
рГР	рГР – рекомбинантный гормон роста
РЦОН	резидуальная цереброорганическая недостаточность
СВС	синдром внезапной смерти
СДВГ	синдром дефицита внимания и гиперактивности
СДР	синдром дыхательных расстройств
ЗВУР	синдром задержки роста плода
СРК	синдром раздражённого кишечника
СТ4	свободный тироксин
СТГ	соматотропный гормон
ТТГ	тиреотропный гормон
ХФПН	хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЩЖ	щитовидная железа
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭХО-КГ	эхо-кардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) - один из часто встречающихся патологических синдромов новорожденных, определяющих в последующем отклонения нервно-психического и физического развития, перинатальную заболеваемость, смертность, обуславливает значительный вклад в показатели инвалидности, рост которых отмечается в последние десятилетия [2,3,5,8,11,14,19,28,35,45,46,51,58,62,67,69,79,82,90,91,92,95,106, 128,137,139,144,150,156,182,184,185,212,212]. Частота встречаемости данного синдрома по данным различных авторов колеблется от 4 до 17% [150,153,198], при этом данная патология остаётся чрезвычайно актуальной, поскольку перинатальная смертность при ЗВУР в 8-10 раз выше, чем при рождении с антропометрическими данными, соответствующими сроку доношенной беременности. По данным Хохловой С.П. (2007 г.) – 18-22%. Последние данные Оренбургских учёных свидетельствуют об увеличении доли тяжелых форм гипотрофического варианта (II степень – до 18,7%, III степень – 14,6%) и увеличение числа детей, рождающихся с гипопластическим вариантом ЗВУР до 10,1% [58].

Истоки этого состояния находятся во внутриутробном периоде в связи с его осложнённым течением. Ограничение внутриутробного питания, относится к эпигенетическим факторам, и индуцируют в организме ребёнка изменения, которые увеличивают вероятность (программируют) развитие различных заболеваний в последующие годы жизни [180,187,188,219, 220, 200,202,244,249].

Многочисленными исследованиями последних лет доказано, что малая масса при рождении (связанная как с недоношенностью, так с задержкой внутриутробного развития) является фактором риска синдрома внезапной смерти - Sudden Infant Death Syndrom, SIDS [37,81,147,196,240,261]. Хорошо изученным у детей, родившихся с задержкой развития плода, представляется

внутриутробный, интранатальный и неонатальный периоды [7,13,22,25, 26,31,35,40-43,52,56,57,62,66,68,69,70-75,79,82,82-84,87,90,92,94-98,100,103, 106, 111, 112,124,125,127,128,130- 132,135,137,139,140,144, 146, 147,149, 150, 161, 164,167,168,178,182,185,186,191,193,194,196,199,214,216,218,221-223, 232, 236-238, 249-255,257,265-267]. Литературные данные, касающиеся изучения состояния здоровья обозначенного контингента детей, в период раннего детства, дошкольном, школьном возрасте немногочисленны и весьма противоречивы [4,6,18,21,23,24,30,49,54,64, 89, 99,122,123,172,212,269]. По мнению одних авторов [122] дети, рождённые с асимметричной формой задержки развития плода, уже в первые шесть месяцев жизни могут достигать нормальных показателей физического развития. По мнению других исследователей [21,200] у детей грудного возраста с 3 до 9 месяцев зарегистрирован ростовой скачок, так называемый «феномен догоняющего роста». Ряд данных [132] свидетельствует о том, что 30% детей, родившихся с ЗВУР, в течение первого года жизни отстают в физическом и нервно-психическом развитии. У девочек и девушек 5-15 лет наблюдается отставание в физическом и половом развитии, наблюдается замедление темпов и интенсивности появления вторичных половых признаков и становления менструального цикла [184].

Большинство исследований, направленных на изучение состояния здоровья детей, родившихся с ЗВУР, посвящены лишь констатации фактов без предложения методик, алгоритмов, улучшающих состояние здоровья этих детей [30,212,269]. Лишь единичные из них [1,5,64,120,179,183,192,203] посвящены проспективному наблюдению и реабилитации, преимущественно в течение первого года жизни.

Технология реабилитации детей, родившихся с ЗВУР, междисциплинарный подход и обоснованность длительности её проведения является мало разработанной проблемой педиатрии.

Цель работы

На основании изучения факторов, определяющих отклонения в состоянии здоровья детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития, оптимизировать тактику диспансерного наблюдения и оценить её эффективность.

Задачи исследования

1. Оценить состояние здоровья детей 3х-летнего возраста, родившихся с ЗВУР и наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических условиях по существующим стандартам, и выявить основные объективные признаки его нарушения.

2. На основании анализа течения ante-, интра- и неонатального периодов выявить основные объективные признаки нарушения состояния здоровья детей, родившихся с ЗВУР, в периоде новорождённости.

3. Оптимизировать технологию диспансерного наблюдения за детьми, родившимися с ЗВУР в периоде раннего детства.

4. Провести динамическое наблюдение за детьми, родившимися с ЗВУР, по предложенной технологии и оценить её эффективность.

5. Определить информативные признаки, позволяющие прогнозировать задержку роста ребёнка в период раннего детства.

Положения, выносимые на защиту:

1. Состояние здоровья детей, родившихся с ЗВУР, характеризуется формированием полиорганной патологии: отклонениями в показателях обмена веществ, функционального состояния важнейших органов и систем, отставанием в физическом, нервно-психическом развитии, высокой частотой заболеваемости, эндокринными расстройствами, что требует междисциплинарного подхода при организации диспансерного наблюдения.

2. Технология диспансерного наблюдения обозначенного контингента детей, предусматривающая выделения их в отдельную диспансерную группу, междисциплинарный подход с участием бригады специалистов (педиатра, невролога, психолога, отоларинголога, кардиолога, иммунолога, нефролога, эндокринолога, генетика и др.), пролонгированное наблюдение за детьми на 2-3 годах жизни с увеличением кратности обязательных осмотров специалистами, является эффективной мерой улучшения качества здоровья детей.

3. На основании анамнестических, клинических данных возможно прогнозирование формирования задержки роста в периоде раннего детства.

Научная новизна

В результате проведённых исследований показано, что дети, родившиеся с ЗВУР, представляют собой группу риска по формированию полиорганной патологии, а именно: нарушению обмена веществ, отставанию в физическом и нервно-психическом развитии, неврологической, эндокринной патологии, заболеваниям сердечно - сосудистой и пищеварительной систем, нарушением иммунной системы.

Доказана необходимость мультидисциплинарного ведения данного контингента детей и пролонгированного наблюдения не только на первом, но и на втором-третьем годах жизни с участием бригады врачей (педиатра, невролога, психолога, эндокринолога, нефролога, отоларинголога, хирурга, генетика).

Оптимизирована технология диспансерного наблюдения и реабилитации детей, родившихся с ЗВУР, обеспечивающая этапность, преемственность, повышение качества оказания медицинской помощи и улучшение показателей состояния здоровья детей.

Разработан способ прогноза формирования задержки роста у детей, родившихся с различными вариантами ЗВУР в периоде раннего детства.

Практическая значимость

Результаты проведённых исследований позволили выявить основные объективные признаки нарушения состояния здоровья детей, родившихся с ЗВУР. Практическому здравоохранению предложена медицинская технология диспансерного наблюдения и реабилитации детей, родившихся с ЗВУР, на протяжении 3х лет жизни, дающая возможность профилактики, снижения частоты заболеваемости и риска формирования хронической органной патологии у детей раннего возраста.

По материалам исследования поданы 2 заявки на патенты:

1. Способ прогнозирования дефицита роста детей в возрасте 3х лет, рождённых с гипотрофическим вариантом задержки внутриутробного развития приоритетная справка № 2011125280/14 от 17.06.2011 г.)

2. Способ прогнозирования дефицита роста детей в возрасте 3х лет, рождённых с гипопластическим вариантом задержки внутриутробного развития (приоритетная справка №2011131802/14 от 28.07.2011 г.)

По теме исследования опубликовано 11 печатных работ, в том числе 2, в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки РФ.

Основные результаты исследований доложены и обсуждены на заседаниях Учёного Совета «ФГБУ НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, конференции с международным участием «Актуальные вопросы перинатологии» (Екатеринбург, 2006), Республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в охране репродуктивного здоровья женщины» (Екатеринбург, 2007), I Конгрессе педиатров Урала (Екатеринбург, 2008); II Конгрессе акушеров-гинекологов Урала с международным участием «Служба охраны здоровья матери и ребенка на пути к модернизации здравоохранения» (Екатеринбург, 2011), где доклад был удостоен призового места.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведённых исследований внедрены в работу клинико-диагностического отделения Уральского НИИ охраны материнства и младенчества. Основные положения диссертации используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии.

Разработана медицинская технология «Оптимизация тактики наблюдения и реабилитации детей раннего возраста, рождённых с задержкой внутриутробного роста плода» (ФС№ 2010/044 от 24.02.2010г., № 442).

Объём и структура диссертации.

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, содержит 42 таблицы, 11 диаграмм, 6 клинических примеров.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований и обсуждения их результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 269 источников, в том числе 211 отечественной и 58 иностранной литературы.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ И ЕГО ВЛИЯНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

1.1. Синдром задержки внутриутробного развития, понятия, причины формирования

Согласно современным представлениям, понятие о внутриутробной задержке развития плода связано с представлением о соответствии антропометрических показателей плода определённому сроку гестации [2,50,50,79,90,128,129,147,171,182,196,227,229,233,234,241,251].

Задержка внутриутробного развития или роста (ЗВУР, СЗВР) (SGA, Intrauterine Growth Retardation или Intrauterine Growth Restriction – IUGR) – синдром, который появляется во внутриутробном периоде и характеризуется замедлением, остановкой или отрицательной динамикой увеличения размеров плода и проявляется у новорождённого снижением массы тела (как интегрального показателя размеров плода) на два и более стандартных отклонения (или ниже 10-го перцентиля) по сравнению с долженствующей для гестационного возраста (т.е. срока беременности, при котором ребёнок родился). У 80% детей с ЗВУР снижение массы тела сочетается с аналогичным отклонением длины тела (роста) и окружности груди, у 64% - окружности головы [51,196].

До настоящего времени не существует общепринятого определения ЗВУР, поэтому в литературе данное состояние имеет одновременно несколько названий: «small for gestational age», (SGA), «задержка внутриутробного развития плода» [8,18,30,31,35,147,196], «пренатальная задержка роста» [200,202], «синдром задержки роста плода» [161], «внутриутробная гипотрофия» [7,13], «синдром, представляющий собой результат сложной поликаузальной реакции плода и плаценты, возникающий

при самых различных патологических состояниях материнского организма» [112]. В настоящее время термины «задержка внутриутробного развития плода» и «внутриутробная задержка развития плода» не употребляются, так как они избыточны, включают одновременно два понятия с одинаковым смыслом — «внутриутробный» и «плод» [2]. Неудахин Е.В. (1992 г.) предлагает для сохранения преемственности в терминологии использовать понятие «пренатальная гипотрофия» и «постнатальная гипотрофия» [123].

Согласно Международной классификации болезней X пересмотра (1996 г.), ЗВУР относят к классу болезней XI «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» и трактуют как замедленный рост и недостаточность питания плода: «маловесный для гестационного возраста плод» (P 05.0), «малый размер плода для гестационного возраста» (P 05.1).

В настоящее время выделяют несколько вариантов ЗВУР. *Первый вариант* является классическим и характеризуется практически нормальным ростом скелета и головы, но сниженным количеством подкожного жира и снижением мышечной массы. Данный вариант так же описывается в литературе как синдром Клиффорда - диспропорциональная, асимметричная задержка роста. В отечественной литературе нередко в качестве синонима используется термин «гипотрофический вариант» [35,51,80,129,196,171]. *Второй вариант*, является хроническим, характеризуется одновременным нарушением процессов роста мягких тканей и скелета, т.е. ребёнок отстаёт от должествующих антропометрических показателей и по массе и по длине тела. Он именуется пропорциональным или симметричным. Отечественными авторами для характеристики данного варианта нарушения внутриутробного развития используется термин «гипопластический вариант» [35,51,80,129,196,171]. *Третий вариант*, диспластический, который несёт на себе отпечаток первых двух вариантов в сочетании с микроаномалиями и/или врождёнными пороками развития и признаётся не всеми авторами [80,123].

Согласно определению ЗВУР - снижение массы тела на 1,5 и более стандартных отклонения (или ниже 10-го перцентилля) по сравнению с должествующей для гестационного возраста выделяют три степени ЗВУР у новорождённых:

I степень – лёгкая, характеризуется снижением массы тела на 1,5-2 сигмальных отклонения (δ) (или ниже 10 перцентилля), при нормальной или умеренно сниженной длине тела. У 80% таких детей размеры окружности головы не выходят за пределы нормальных колебаний для гестационного возраста. У всех детей наблюдают клинические проявления гипотрофии.

II степень: снижение как массы тела так и длины на 2 и более сигмальных отклонения (δ) (10-3 центиль). У 75% детей отмечено аналогичное уменьшение окружности головы. Эти новорождённые имеют вид пропорционально маленьких детей. У них отсутствуют клинические проявления гипотрофии, но значительно чаще наблюдаются «малые аномалии развития».

III степень: наиболее тяжёлая, характеризуется значительным снижением всех параметров физического развития (на 3 и более сигмальных отклонения, или \leq 3-го перцентилля), наличие диспропорций телосложения, трофических нарушений кожных покровов, стигм дисэмбриогенеза [36].

Диагностика ЗВУР возможна на антенатальном этапе как клинически, так и эхографически. При этом эффективность диагностики составляет 84% [68,69,84,109,112,128,161,178,208,221,222,236,238].

Диагностика ЗВУР при рождении ребёнка проводится по таблицам Дементьевой Г.М., Короткой Е.В. (1981 г.), «Основные параметры физического развития новорождённого ($M \pm \sigma$) в зависимости от гестационного возраста», а так же по оценочным таблицам (центильным) физического развития новорождённых (по Л.О. Любченко и соавт., 1967)

[72]. Зарубежные исследователи для диагностики ЗВУР используют сопоставление массы тела при рождении со стандартными кривыми внутриутробного роста и подразумевают отклонение тех или иных параметров менее 10 перцентилей [147].

ЗВУР – одна из универсальных реакций плода в ответ на неблагополучие в периоде внутриутробного развития [52,198]. Представления о том, что плод хорошо защищён материнским организмом от повреждающих влияний, не очевидны. В широком смысле мать, как среда, неотделима от среды, в которой она живёт [42].

Согласно современным представлениям, причины развития синдрома задержки внутриутробного развития, условно можно разделить на четыре группы: материнские, плацентарные, социально-биологические и плодовые [80,147,161,174,198].

К материнским факторам относятся дефекты питания матери в период беременности: дефицит белков, жиров, углеводов, микроэлементов, витаминов. По мнению И. А. Аршавского (1962 г.) [12], голод подавляет гестационную доминанту у беременной, в связи с чем, изменяются гормональные отношения системы – гипофиз - жёлтое тело, что приводит к нарушению обменных процессов плода, особенно в ранний период беременности, когда процессы эмбриогенеза отличаются высокой интенсивностью. Но есть мнение, что данный фактор по-разному влияет на плод в зависимости от срока беременности, в который он воздействовал. Так, исследования Н.Л. Lumeу (1998) [198], показали, что независимо от питания матери, фетоплацентарная система способна обеспечить адекватный рост и развитие плода. Это положение частично вытекает из данных литературы о последствиях зимнего голода в Голландии (1944 - 1945), показавших, что даже экстремальные ограничения питания во время беременности могут оказать только относительное воздействие на размеры плода при рождении. Точнее, эти женщины испытали 50% энергетический пищевой дефицит лишь

в первой половине беременности, родили затем детей с нормальной массой тела, но с увеличенной массой плаценты. При пищевом дефиците во второй половине беременности дети родились с пониженной массой тела, при уменьшении и массы плаценты. Лунц Р.О. ещё в 1923 году писал: «хорошо известны глубокие изменения, происходящие при голодании, и притом более глубокие и тяжёлые, чем моложе организм» [196].

К материнским факторам относятся, и экстрагенитальные заболевания матери. По данным И.В. Курдеко (2007 г.) [97], изменения параметров системы гемостаза (гиперкоагуляция, гиперагрегация, гиперфибриногенемия и т.д.), гемоглобинопатии у матери часто (в 87% случаев) являются фактором риска рождения детей с ЗВУР. По данным исследований А.А. Алиевой (2008 г.) [5], длительная, тяжелая, резистентная к терапии анемия в 30% случаев приводит к рождению детей с ЗВУР, а у 20% детей регистрируется органическое поражение ЦНС. Другие авторы - Eduardo Villamor с соав. (2011) [233], изучали взаимосвязь между индексом массы тела у женщин и исходом беременности. Установлено, что при увеличении ИМТ у женщин в промежутке между беременностями в 2 года, имеется повышенный риск гестационной гипертензии, гестационного сахарного диабета, часто приводящие к рождению ребёнка с ЗВУР. По данным Робертсона Н.Р.К. (1998) [147], при сахарном диабете 1 типа, 5% детей рождаются с задержкой внутриутробного роста. Исследованиями Л.В. Макаренко (2007г.) [107], установлено, что течение беременности у женщин с алиментарно-конституциональным ожирением, как правило, сопровождается выраженной фетоплацентарной недостаточностью, что способствует возникновению значительных метаболических нарушений у плода, и внутриутробной задержке его развития. Женщины, страдающие ожирением, и сами родившиеся с ЗВУР, рожают младенцев с ЗВУР в 24% случаев.

По данным В.В. Горячева (1990), [46], при реус-сенсбилизации частота рождения детей с ЗВУР составляет 17,9%, при пиелонефрите у матери в 14,4% случаев.

Способ наступления беременности также взаимосвязан с частотой формирования ЗВУР. По данным В.С. Кузнецовой, И.И. Логвиновой [93] в 23% случаев беременностей, возникших путём ВРТ, заканчиваются рождением детей с задержкой внутриутробного роста, из них по гипотрофическому варианту в 15% случаев, по гипопластическому – в 8%. По данным А.Н. Плаксиной, 20% детей родилось с ЗВУР, зачатых с помощью ВРТ [138].

Большое значение имеет количество и исход предыдущих беременностей. Исследованиями И.М. Демьяновой (2008 г) [54], установлено, что при наличии абортов предшествующих настоящей беременности, риск рождения ребёнка с ЗВУР увеличивается в 3,7 раз. Вредные привычки матери (алкоголизм, наркомания, курение) являются факторами высокого риска рождения детей с ЗВУР. Так, по данным ряда авторов [22,110,228,246] у никотинозависимых женщин дети с ЗВУР рождаются в 3,3 раза чаще, чем у некурящих женщин. Задержку внутриутробного роста в этих случаях связывают со сниженным уровнем оксигемоглобина на фоне нарушения концентрации карбоксигемоглобина в крови у матери на фоне расстройства маточно-плацентарного кровообращения. По данным других авторов [110,115,154], у женщин, страдающих наркоманией - 47,2-63% детей рождаются с ЗВУР. Это связано с токсическим воздействием наркотических веществ на процессы роста плода. У 55% детей после рождения выявляются клинические проявления абстинентного синдрома.

Приём матерью В-блокаторов, ингибиторов АПФ, антикоагулянтов способствуют развитию ЗВУР [48,110,147,198].

Низкий рост матери рассматривается как самостоятельный фактор

риска малой массы при рождении у новорождённого, и на каждый дополнительный 1 см роста матери приходится 10 г дополнительной массы тела новорождённого ребёнка [147,198]. Масса тела женщины при рождении влияет на вес её новорожденного. Женщины с низкой массой тела при рождении имели тенденцию к рождению детей с низкими показателями массы и длины тела; вес отца при рождении не оказывает такого влияния. Образно говоря, размеры плода зависят от сочетания «стремления» плода к росту и возможностью материнского организма ответить на это «стремление» [126,147,198].

Плацентарные факторы. Согласно современным представлениям [8,14,45,46,48,69,80,82,90,95,118,128,136,139,153,161,174,197,200,213,229,234,245,253,264] в основе ЗВУР лежит хроническая фетоплацентарная недостаточность. Она развивается на фоне длительного нарушения плацентарной перфузии, приводящей к выраженным морфологическим изменениям в плаценте. Первичная плацентарная недостаточность возникает в период раннего эмбриогенеза под влиянием различных факторов (генетических, инфекционных, химических). В зависимости от их биологических особенностей они могут оказывать влияние на половые клетки родителей, развитие зародыша, формирования трофобласта и плаценты. Первичная плацентарная недостаточность проявляется как нарушение анатомического строения плаценты, так и глубокими изменениями её функции.

Большое значение имеет недостаточная масса плаценты (менее 8% тела новорождённого) [147,198], её структурные аномалии (пороки развития плаценты, инфаркты, кальциноз, фиброз, гемангиома) и аномалии присоединения плаценты (отслойка нормально расположенной плаценты, низкое расположение плаценты, местонахождение по задней стенке, аномалии строения и прикрепления пуповины (единственная артерия пуповины, оболочечное прикрепление). В связи с малым размером плаценты,

нарушением её прикрепления (оболочечное прикрепление), происходит нарушение трансплацентарной доставки кислорода, аминокислот, диффузия глюкозы. Следует отметить, что на ранних сроках беременности, вплоть до 20 недель беременности, плацента является основным потребителем энергии. Так, в физиологических условиях плацента потребляет до 40% кислорода и до 70% глюкозы, приносимых к матке материнской кровью. Поэтому оптимальный рост плода возможен только тогда, когда поступление энергии и кислорода существенно превышает их расход самой плацентой [187,198,253].

Непосредственными причинами нарушения плацентарного кровотока являются: недостаточная инвазия трофобласта в децидуальную оболочку и отсутствие гестационных изменений спиральных артерий; уменьшение притока крови в межворсинчатое пространство в результате артериальной гипертензии у матери или спазма маточных сосудов при гипертензионном синдроме; затруднение венозного оттока вследствие длительных сокращений; нарушение капиллярного кровотока в ворсинах хориона в результате патологических воздействий; изменение реологических и коагуляционных свойств крови матери и плода [80, 147,187,196,253].

К разряду **социально-биологических факторов** относится низкий социально-экономический и образовательный уровень матери, профессиональные вредности, неблагоприятные экономические факторы, подростковый возраст или, возраст женщины старше 35 лет, проживание в высокогорной местности [2,147,198]. По мнению Робертсона Н.Р.К.(1998), [147], данные о величинах перцентилия какого-либо параметра должны быть взяты для той популяции, к которой относится ребёнок. Например, недопустимо оценивать ребёнка из Непала, где население низкорослое, страдающее нарушениями питания, проживающего на высоте 15 тыс. футов (4575) по меркам высокорослых людей, обычно с признаками избыточного питания, проживающих на уровне моря где – нибудь, в Англо – Саксонии.

Среди **плодовых факторов** ведущее значение имеют: многоплодная беременность [2,147,198,237,247] наследственные факторы (хромосомные болезни, врожденные нарушения метаболизма, врожденные пороки развития, внутриутробные инфекции). Так, при цитомегаловирусной инфекции у матери в 7,7% наблюдается ЗВУР. Цитомегаловирус вызывает поражение тканей вследствие лизиса клеток и локальных некрозов. При краснухе ЗВУР выявляется в 60% случаев. Вирус краснухи поражает эндотелий мелких сосудов, что приводит к некротическим изменениям эндотелия капилляров ворсинок хориона. Возникновение ЗВУР связано со снижением числа клеток и их митотической активности в различных органах плода [163].

У 40% детей причину ЗВУР установить не удаётся [80,147,198].

По мнению Г.М. Савельевой и соавт. (1999 г.) [150] перинатальные исходы при ЗВУР зависят не только от признаков хронической гипоксии, выраженности задержки развития плода, особенностей маточно-плацентарно-плодового кровотока, но и от способа родоразрешения. Так, при родоразрешении через естественные родовые пути плоды с ЗВУР, подвергаются воздействию интранатальной асфиксии различной степени тяжести.

Есть мнение, что донашивание беременности при наличии ЗВУР нецелесообразно, т.к. это не является залогом благоприятного течения неонатального и младенческого периода, поскольку пролонгирование беременности при ЗВУР до 39 – 40 недель гестации является фактором усугубления степени тяжести плацентарной недостаточности и задержки роста плода. Недостаточная эффективность лечения недонашивания и ЗВУР обусловлена запоздалостью профилактических и лечебных мероприятий. Она должна проводиться в сроки 7-8 и 14-17 недель гестации, то есть во время I и до момента окончания II волны инвазии цитотрофобласта [156].

Роды у женщин, вынашивающих ребёнка с ЗВУР требуют от акушеров и неонатологов повышенной готовности к различным осложнениям и

неблагоприятным перинатальным исходам. Для детей с ЗВУР даже нормальное течение родового акта может быть травматичным, у них часто развивается асфиксия (82,5%), родовая травма головного и спинного мозга [149].

В ряде случаев эхографические показатели сердца плода диктуют способ родоразрешения. Так, по данным Ореховой В.К. (2005), Цывьян П.Б. (2005) при наличии у плода с задержкой внутриутробного роста ремоделирования левых отделов камер сердца оптимальным способом родоразрешения является операция кесарево сечение, при отсутствии ремоделирования сердца возможны роды через естественные родовые пути [127,186].

Таким образом, задержка внутриутробного развития относится к мультифакториальной патологии и является результатом воздействия на организм беременной женщины комплекса медико-биологических, социальных и экологических факторов [139].

1.2. Особенности течения периода новорождённости у детей, родившихся с ЗВУР

Наибольшее количество публикаций и диссертационных работ посвящено изучению особенностей адаптации и течения неонатального периода у детей, рождённых с ЗВУР. Типичными осложнениями раннего неонатального периода у детей со ЗВУР являются: асфиксия при рождении и признаки внутриутробной хронической гипоксии, синдром аспирации мекония, персистирующая лёгочная гипертензия, гипотермия, полицитемия, гипокальциемия, геморрагический синдром, гипербилирубинемия, наслоение вторичных инфекций. В то же время у детей со ЗВУР достоверно реже встречается СДР по сравнению с детьми без ЗВУР того же гестационного возраста. В позднем неонатальном периоде они также склонны к развитию анемии, повторным инфекциям, геморрагическим расстройствам, нарушению

формирования пейзажа кишечника с признаками мальабсорбции, метаболическим нарушениям, у них нередко выявляют признаки постгипоксической энцефалопатии [2,51,56,80,100,103,128,132,147,164,197,235,245,249,261].

Дети с пренатальной гипотрофией склонны к большей потере первоначальной массы тела [80,198] и более медленному её восстановлению, длительному течению транзиторной желтухи новорождённых, медленному заживлению пупочной ранки после отпадения пуповинного остатка. Явления гормонального криза у детей с внутриутробной гипотрофией отсутствуют [2,80,147,198].

По данным В.А. Кузнецовой (2008 г.) [94], синдром внутриутробной задержки развития, как правило, сопровождается энергетической недостаточностью. Об этом свидетельствует снижение концентрации АТФ на 25% по сравнению со здоровыми детьми, а глюкозы на 20%, являющейся основным энергетическим субстратом для ребёнка на антенатальном и постнатальном этапах развития. И.А. Казанцевой (2008 г.) [73], О.Л. Чугуновой и соавт. (2008 г.) [192] доказано, что у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития имеют место нарушения клеточного энергообмена в виде угнетения как аэробного, так и анаэробного пути метаболизма на примере снижения активности ферментов лимфоцитов – сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы, а так же подтверждена карнитиновая недостаточность [100,101].

Транзиторный иммунодефицит, характерный для всех новорождённых, более выражен, и имеет длительное течение у детей с ЗВУР. Это является одной из причин развития инфекционной патологии в периоде новорождённости и приводит к иммунопатологическим процессам и требует адекватной иммунокоррекции. При сочетании задержки внутриутробного развития с инфекционной патологией выявлены дефекты основных функций нейтрофильных гранулоцитов и изменение уровня регулирующих их

цитокинов [131].

Для новорождённых с ЗВУР характерной особенностью является низкое напряжение кислорода в тканях, разной степени выраженности гипоксия, ацидоз. У этих детей потребность в кислороде и длительность приспособительных реакций больше, по сравнению с детьми, рождёнными с нормальными антропометрическими данными [124].

Компенсаторной реакцией плода на гипоксию у новорождённых при рождении является повышенное содержание эритроцитов и гемоглобина в крови за счёт фетального. Фетальный гемоглобин обладает более высоким сродством к кислороду и более медленной отдачей кислорода тканям по сравнению с гемоглобином взрослых. Переключение синтеза фетального гемоглобина на гемоглобин взрослых находится под контролем генов, находящихся в 11 и 16-й хромосомах и начинается на 30–32-й неделе внутриутробного развития. Содержание фетального гемоглобина у недоношенных детей при рождении составляет в среднем 70–80%, у доношенных новорожденных – 60–70%. Более половины объема фетального гемоглобина меняется на гемоглобин взрослых в первые дни жизни ребенка, в дальнейшем этот процесс несколько замедляется, но к 4–5-му месяцу постнатальной жизни у большинства детей остается около 1% фетального гемоглобина. У недоношенных детей этот процесс замедлен, основной объем смены гемоглобина приходится на 40-ю неделю гестации, а вся смена растягивается практически на весь первый год жизни. Кроме того, задержка переключения синтеза с фетального гемоглобина на гемоглобин взрослых усиливается при тяжелой гипоксии и стрессе у плода. Чем меньше масса тела ребёнка новорождённого ребёнка, тем выше концентрация Hb F, что указывает на более выраженную гипоксию у менее зрелых детей, что в свою очередь обуславливает затруднения постнатальной адаптации и формирования здоровья [10,159,160].

По данным И.И. Евсюковой (2003) [59] при адаптации к неблагоприятным условиям внутриутробного развития плод реализует филогенетически более древнюю стратегию адаптации – стратегию толерантности, которая характеризуется минимизацией функций, снижением интенсивности катаболизма, энергозатрат, потребления кислорода. В результате этого замедляются темпы реализации генетической программы развития функций. У таких детей при рождении выявляется отставание созревания в равной степени всех функциональных систем, т.е. морфофункциональная зрелость плода не соответствует гестационному возрасту.

В отношении адаптационных возможностей систем и отдельных органов у детей, рождённых с ЗВУР, наиболее изученными представляются сердечно-сосудистая и нервная система. Так, по данным ряда авторов [7,43,74,75,186,188,202,220,224] для новорождённых с ЗВУР характерной особенностью является синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы. Он проявляет себя в виде антенатальной гипертензии, либо лабильности артериального давления, глухости сердечных тонов, нарушения сердечного ритма, систолического шума, высокими показателями периферического сопротивления сосудов, несоответствующих реакции прекапиллярного русла, величине минутного объёма кровообращения. Указанные гемодинамические перестройки направлены на поддержание адекватных возрасту показателей сердечного выброса. По данным ряда авторов возможной причиной кардиоваскулярных расстройств является повреждение регуляторных центров ствола головного мозга в результате перенесенной гипоксии [7,8,9,74,75,80,87,96,99,102,106,140].

По результатам исследования иностранных авторов [262–264], установлено, что перенесённая детьми с ЗВУР внутриутробная гипоксия, приводит к утолщению гладких мышц мелких лёгочных артерий, что ведёт за собой проблему персистирующего фетального кровообращения.

П.Б. Цывьян с соавт. (2005) [187] изучали систолическую и диастолическую функцию сердца и состояние кровотока у новорождённых с различными клиническими вариантами ЗВУР. Было показано, что внутрисердечная гемодинамика существенно не различалась у нормально развивающихся плодов и плодов с симметричной формой ЗВУР. У плодов с асимметричной формой отмечаются более высокие скоростные характеристики кровотока в аорте по сравнению с лёгочной артерией, что свидетельствует о перераспределении кровотока в пользу левого желудочка, обеспечивающего увеличение выброса крови, необходимой для поддержания адекватной оксигенации головного мозга.

По данным исследований Каландия М.Р. (2009) [74], структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у детей, рождённых с ЗВУР, представлены поздним закрытием фетальных коммуникаций (15%), снижением сократительной способности миокарда левого желудочка (64,2%), ударного и минутного объёмов крови (62,3%), гипердинамическим движением створок клапанов сердца, нарушением внутрисердечной гемодинамики с изменением соотношения фаз наполнения левого желудочка, повышением диастолического давления в полости левого желудочка, появлением трансмитральной, трансортальной регургитации.

Г.М. Дементьева (1984 г) [51] выдвинула концепцию «дистрофического синдрома», характеризующегося уменьшением массы всех внутренних органов. Исследование структурно-геометрических показателей сердца у новорождённых с ЗВУР, проведённые исследования [80] подтверждают эту концепцию. Установлены достоверно меньшие конечно-систолические и конечно-диастолические характеристики левого и правого желудочка сердца у новорождённых с ЗВУР И.А. Кельмансоном, (1999) [79] показано, что способность к повышению величины минутного объёма в ответ на стресс у плода практически отсутствует и его сердце функционирует в условиях минимальной резервной способности. Величина минутного объёма у плода

может значительно уменьшаться при повышении периферического сопротивления сосудов в ответ на стрессорные воздействия.

У новорождённых с ЗВУР так же происходят изменения и в нервной системе. Известно, что к моменту родов число нейронов в головном мозге плода достигает их количества у взрослого человека. При неблагоприятном воздействии каких-либо факторов в поздние сроки беременности происходит некоторое уменьшение размеров клеток, но не их числа. Исследования показали, что при ЗВУР может уменьшиться число нейронов в мозжечке, что объясняет снижение моторной координации у новорождённых этой группы. Масса и размеры коры головного мозга в этих условиях практически не меняются. Доказано, что при снижении массы плода на 35% и массы печени более чем на 60% число клеток головного мозга снижается только на 10 – 20%, а его масса - не более чем на 20%. Одновременно включаются гемодинамические механизмы, улучшающие кровоснабжение мозга. В таких условиях формируется асимметрично развитый плод, у которого параметры почти не отстают от гестационного срока. Этот симптомокомплекс и получил название «brain - sparing phenomenon». При симметричной форме «brain - sparing phenomenon» не наблюдается. Дефицит клеток не компенсируется в постнатальном периоде, и поэтому прогноз для новорождённого с симметричной формой существенно хуже [116]. Так же, по мнению И. А. Кельмансона, несмотря на то, что компенсаторные механизмы в условиях антенатального стресса направлены на защиту головного мозга плода, полученные данные говорят о том, что в условиях ЗВУР головной мозг не является абсолютно интактным. Показано, что масса тела при рождении является достаточно серьёзным фактором показателя скорости роста головного мозга: каждые 1000 грамм дефицита массы тела ассоциируется с дефицитом массы мозга в 106 грамм. Алиментарный дефицит преимущественно поражает те участки головного мозга, которые в это время проходят быструю дифференцировку. К числу наиболее чувствительных

участков относится гипоталамус. Он играет существенную роль в регуляции АД. Так же ответом на алиментарный дефицит и гипоксию может быть ликворная гипертензия (в области III желудочка), где располагаются многие структуры лимбико-ретикулярного комплекса и сосудистого сплетения, продукция ликвора. При повышенном давлении ликвора существенно возрастает уровень катехоламинов и, следовательно, повышение АД у детей с церебральной патологией.

При задержке внутриутробного развития число клеток головного мозга уменьшено на 1/5, а в мозжечке - на 1/3. В коре больших полушарий головного мозга отмечено снижение плотности расположения нейронов, недостаточное развитие дендритов в ретикулярной формации, дифференцировки нейронов спинного мозга. Компьютерная томография даёт возможность уточнить локализацию и степень поражения структур головного мозга. Она позволяет объективно оценить такие параметры, как плотность мозгового вещества. У детей с гестационным возрастом более 37 недель плотность головного мозга по шкале Хаусфилда составляет: белого вещества 20-24 ЕД, а серого – 28-32 ЕД. У недоношенных детей – плотность белого вещества ниже на 2 ЕД, серого – на 1 ЕД на каждые недостающие 2 недели гестации. При ЗВУР плотность вещества головного мозга снижается умеренно, мозжечка – не менее 18 ЕД [158].

Малая масса при рождении – ещё один доказанный фактор риска синдрома внезапной смерти младенцев. Кельмансоном проведено исследование качественных особенностей поведения практически здоровых детей первого года жизни, родившихся с малой массой тела. Полученные результаты свидетельствуют о том, что такие дети чаще отвергают попытки ухода за ними со стороны новых лиц, противятся изменениям пищи, протестуют против попыток дать им лекарство. Они чаще демонстрируют крайние реакции (ведут себя очень спокойно или наоборот, сильно беспокоятся) при засыпании и пробуждении. В целом дети, родившиеся с

малой массой тела, проявляют больше неприятия и менее адаптивны. У умерших детей на вскрытии определялись следующие нарушения: избыточная пролиферация нейроглии в стволе головного мозга; избыточное количество дендритных шипиков; задержка созревания нейронов в ретикулярной формации ствола головного мозга; задержка темпов созревания коры мозжечка; нарушение синтеза медиаторов и БАВ в ЦНС [80].

Исследование вегетативного гомеостаза с помощью кардиоинтервалографии позволило установить нарастание активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и усиление напряженности центрального контура регуляции при гипотрофическом варианте ЗВУР I и II степени, резкое снижение тонуса симпатического отдела и повышение тонуса парасимпатического - при III степени. Эти данные свидетельствуют о стрессовом характере изменений в организме детей с гипотрофическим типом ЗВУР I и II степени, о «срыве адаптации», а вернее - децентрализации регуляции и её переходе на автономные уровни у детей с гипотрофией III степени. Таким образом, количественные (стрессовые, катаболические, энерготропные) изменения при I и II степени гипотрофии переходят в новое качественное состояние при III степени.

Целесообразность этого перехода заключается в ограничении катаболических процессов, экономии энергии. Поэтому это рассматривается не как «срыв адаптации» (по Р.М. Баевскому, 1976 г.), а как включение адаптационных реакций на новом уровне, ибо «болезнь - это форма приспособления» (И.В. Давыдовский, 1969г.). Характер изменений вегетативного гомеостаза отчетливо связан со степенью гипотрофии. В раннем неонатальном периоде отмечается вегетативный дисбаланс с тенденцией к снижению активности симпатического отдела ВНС. Начиная с неонатального периода (с 5-го дня жизни) наблюдается повышение симпатической активности (20%) с нарастанием гиперсимпатикотонии

(22,7%) к 1 месяцу жизни и последующим ее снижением к году (6,7%) [122].

У детей, родившихся с ЗВУР, выявляются изменения и со стороны почек. Почки являются одним из органов мочевой системы у новорождённых, испытывающих весомую нагрузку при стрессовых состояниях. Тканевая гипоксия отрицательно влияет на формирование и созревание различных органов и систем плода, в том числе структурных единиц почки, канальцевого отдела нефронов. Отмечено замедление темпа нефрогенеза структурных элементов коры почек, снижение удельного объёма канальцев [66]. Известно, что у человека 60 % нефронов формируется в течение последнего триместра беременности, и рост почек завершается к 35 недели гестации. Количество нефронов у взрослого составляет примерно 1 млн. У детей со снижением массы ниже 10% перцентиля только дефицит нефронов составляет 30% по сравнению с нормальными детьми. На каждый недостающий 1кг массы тела приходится 8 грамм дефицита массы обеих почек в сумме, который сохраняется в течение 1-го года жизни. Отмечается гипопластическая дисплазия почек, олигонефрония, олигогломерулярность, уменьшение толщины коркового вещества вследствие незрелости гистоархитектоники почек. Могут наблюдаться кистозные трансформации [198]. Незрелость, органые нарушения лежат в основе развития раннего мочевого синдрома, нарушений канальцевых функций, снижения скорости гломерулярной фильтрации. Проявлениями нефропатий у детей, родившихся с ЗВУР, являются отёчный синдром (35%), мочевого синдром (67%) в виде микропротеинурии и микрогематурии [193,194]. В пользу вышесказанного свидетельствует высокий уровень β 2-микроглобулина мочи, ультразвуковые исследования почек с определением гиперэхогенности пирамид, нарушения дифференцировки почечных слоёв и пиелоктазий, гипоперфузия почек по данным доплерографического исследования [14,66]. Это характеризует доклиническое снижение энергетических возможностей почек на фоне хронического перинатального стресса.

Впервые Пискуновой Л.В. (2012) были изучены особенности мочевыделительной функции плода в зависимости от степени и формы ЗВУР. Установлено, что ХФПН, приводящая к гипоксии и внутриутробному страданию плода, сопровождается нарушением продукции мочи и функциональной способности мочевого пузыря, что создаёт условия для формирования патологии МВС в постнатальном периоде развития ребёнка [137].

По данным Н.П. Шабалова (2004) [203] дети с задержкой внутриутробного развития при рождении имеют меньше воды и сниженный объём внеклеточного пространства – «сухой вес», а поэтому потребности в воде у них больше. Кроме того, у детей с ЗВУР обычно выше диурез и более зрелые почки в первые дни жизни, чем у детей соответствующего гестационного возраста».

По данным ряда авторов [80,123,198], у детей, родившихся с ЗВУР, выявляются изменения со стороны бронхо-лёгочной системы. Так, замедление темпов роста грудной клетки приводит к нарушению роста за счёт необходимой для их нормального развития механической тяги. Результаты морфометрических исследований свидетельствуют о нарушении гистологической структуры бронхов на фоне недоношенности и задержки внутриутробного развития. Нарушение естественного процесса роста и развития лёгких в результате антенатального неблагополучия может приводить к персистированию функциональных легочных нарушений в последующие возрастные периоды. Но у детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР I и II степени менее выражена опасность возникновения синдрома дыхательных расстройств, т.к. хронический стресс, в условиях которого пребывает плод, способствует усиленному образованию сурфактанта [123].

В условиях плацентарной недостаточности изменяется функция надпочечников плода. Особенно неблагоприятное влияние на их работу оказывает гипертензия матери. Примерно, в 1/3 случаев артериальной

гипертензии выявляется гипофункция коркового вещества надпочечников, как у матери, так и у плода. Нарушается нормальное взаимоотношение между кортикостероидами и инсулярным аппаратом, повышая выработку инсулина, снижается толерантность к глюкозе и развивается гипогликемия [180,186,187,219,220].

У новорождённых с ЗВУР найдены и выраженные изменения в печени [55,123]. Печень наиболее чувствительна к неадекватному снабжению кислородом, энергетическими и пластическими материалами. Одним из типичных проявлений ЗВУР является снижение запасов гликогена. При гистологическом исследовании печени выявляется липидная дистрофия гепатоцитов, обилие очагов экстрамедуллярного кроветворения, резкое полнокровие центральных вен.

На сегодняшний момент хорошо изученным является гормональный статус новорождённого, рождённого с ЗВУР. Гормональная адаптация характеризуется выраженной напряжённостью функции аденогипофиза, гипоинсулинемией и наличием транзиторного гипотиреоза [Князев, Ширяева]. У детей, родившихся с ЗВУР, повышено образование стресс-реализующих гормонов: адреналина, СТГ, глюкокортикоидов. Однако при тяжёлой степени внутриутробной гипотрофии появляются признаки истощения коры надпочечников. Продукция инсулина и минералокортикоидов снижена. Увеличение синтеза глюкокортикоидов и снижение минералокортикоидов и инсулина характерно для хронической стрессовой реакции. При этом быстро расходуются углеводы, а для энергетического обеспечения механизмов догворременной адаптации более активно используются липиды. У новорождённых с ЗВУР отмечается продолжительная гиперлипидемия за счёт нейтрального жира, эфиров, холестерина, фосфолипидов. Эфиры холестерина необходимы для продукции БАВ, в том числе – глюкокортикоидов; фосфолипиды – для образования клеточных мембран и сурфактанта. Характер эндокринных и метаболических

изменений, типичных для хронической стрессовой реакции, делает обоснованным понятие «стрессовый плод» по отношению к плоду с ЗВУР. Хроническая стрессовая реакция плода и новорождённого с задержкой внутриутробного развития обуславливает гиповолемию, централизацию кровообращения и гипердинамическую реакцию миокарда, гипогликемию, уменьшение содержания гликогена в печени и сердце, гипокальциемию и гипомагниемию, метаболический ацидоз, накопление продуктов перекисного окисления липидов, полицитемию и повышение уровня гематокрита, гиперкоагуляционный синдром, возникновение иммунодепрессии [123].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что в момент рождения у ребёнка с ЗВУР, становление морфологического и функционального состояния всех органов и систем происходит напряжённо и с запаздыванием, что, приводит к осложнённому течению адаптационного периода и функциональным расстройствам в последующие периоды жизни детей.

1.3. Особенности развития и состояния здоровья детей раннего возраста, родившихся с задержкой внутриутробного развития

Литературные данные, касающиеся проспективного наблюдения детей, родившихся с ЗВУР, и оценки состояния их здоровья немногочисленны. Они посвящены, преимущественно, первому году жизни детей, оценки их физического и нервно-психического развития.

По мнению Т.В. Рябчиковой (1996) [148], у детей, рождённых с ЗВУР, сохраняется отставание в физическом развитии до 6-8 лет. По данным ряда авторов [122,130] у 35 – 59% детей, рождённых с ЗВУР на первом году, сохраняется отставание в физическом развитии. Дефицит массы тела у них составляет от 500 грамм до 2000 грамм, дефицит роста от 2 до 7 см. Скорость роста в определённой степени взаимосвязана с формой и степенью тяжести задержки внутриутробного развития. Так, по данным О.В. Невской (2004),

[122] новорождённые с симметричной формой длительное время отстают в физическом развитии. При асимметричной форме дети могут достичь нормальных показателей физического развития в первые 6 месяцев жизни. Дефицит массы у детей, родившихся с ЗВУР, нивелируется к возрасту 1 год 9 месяцев – 2 года 7 месяцев [51]. Другими авторами [23] изучены особенности линейного роста и динамики массы тела у детей, родившихся с ЗВУР. В результате проведённых исследований выявлен «феномен догоняющего роста». Его пик отмечен между 3 и 9 месяцами жизни у большинства детей, при этом скорость роста составляет 0,68 независимо от пола. К 2-х летнему возрасту скорость роста составила более 1,5. У большинства детей, родившихся с ЗВУР, период бурного роста и увеличения росто-весовых показателей отмечается в первые 6–24 месяцев жизни [119].

На основании проведённых исследований было показано, что «феномен догоняющего роста» является важным предиктором их конечного роста. Отсутствие ростового скачка в раннем возрасте является прогностически неблагоприятным фактором в плане развития низкорослости в дальнейшие периоды жизни детей.

Иного мнения придерживаются зарубежные авторы. Так, по данным Anusha H с соавторами (2006 г) [212] дети, родившиеся маловесными к сроку гестации, имеющие опережающие скачки роста, подвержены впоследствии развитию артериальной гипертензии к 7 годам жизни. Установлено, что у детей, родившихся с ЗВУР, запаздывают сроки прорезывания зубов, и статических функций. По данным Villar et al. (1984), при уменьшении значения индекса массы тела частота неврологических нарушений у детей значительно возрастает. Ряд авторов [225] обнаружили связь между степенью выраженности неврологических нарушений у детей с внутриутробным отставанием темпов роста окружности головы. Было показано, что ранние симметричные формы ЗВУР значительно ухудшают неврологический статус ребёнка, и если до 26 недели гестации имеется отставание темпов роста

головы, то прогноз состояния ЦНС значительно хуже, чем при асимметричной форме ЗВУР, возникающей в III триместре беременности. Преобладающими расстройствами со стороны ЦНС у этих детей являются синдром пирамидной недостаточности, повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензионный, астено-невротический, эписиндром. Как правило, эти дети нуждаются в наблюдении невролога на первом, втором и последующие годы жизни. Задержка психомоторного развития до 1 года сохраняется у 10% детей. Патологическая активность мозга по данным ЭЭГ имеется у 8,3% детей. D. Ley et al. (1996 г.) A. Ertan et al. (1995 г.) [235] проанализировали неврологический статус у детей в возрасте 7 лет, родившихся с ЗВУР. В качестве прогностического критерия ими был использован характер изменений кривых скоростей кровотока в аорте плода и артериях пуповины. Установлено, что наиболее часто (38%) неврологические нарушения к 7 годам жизни сохраняются неврологические нарушения различной степени тяжести.

Именно у этих детей зарегистрирован нулевой и реверсный диастолический кровоток. По данным И.И. Евсюковой И.И. (1997) [59], Ley D (1996 г.) [248] у детей 7-летнего возраста, родившихся с ЗВУР и имевших патологические скорости кровотоков в аорте в перинатальном периоде, интеллектуальное развитие было существенно ниже. У детей, родившихся с ЗВУР, но имевших нормальный кровоток в аорте IQ , был существенно выше. На частоту и характер неврологических расстройств у детей с ЗВУР оказывает влияние и выраженность осложнений беременности. У детей 6-7 лет, рождённых с ЗВУР II – III степени при тяжёлом гестозе, обнаруживались расстройства статико-моторного развития (неуклюжесть, неловкость, вялость, плохая координация движений), а так же - гиперактивность, беспокойство, плохая усидчивость. У 40% этих детей зарегистрированы расстройства поведения, эмоционально-волевые нарушения (стеснительность, обидчивость, раздражительность), отставание темпов

речевого развития, агрессивность [59,248]. Установлено так же, что если, что если отставание у детей в пренатальный период было диагностировано до 26 недель гестации, то в возрасте 5 – 9 лет дети имели сложности в усвоении школьной программы, наиболее выраженные у мальчиков [248].

По данным С.П. Хохловой (2007) [188] заболеваемость таких детей на первом году жизни значительно выше: функциональные расстройства ЖКТ регистрируются в 1,5 раза чаще, кишечные инфекции и пневмонии, анемии – в 2,5 раза чаще, чем у здоровых доношенных детей, рождённых с нормальными антропометрическими показателями. Этим же автором установлена высокая частота заболеваний мочевыделительной, сердечно-сосудистой, расстройства питания и обмена веществ. Это категория частоболеющих детей, имеющих аллергические проявления. Частота ВПР у детей, родившихся с ЗВУР, значительно выше, чем в популяции детей, рождённых нормальными антропометрическими показателями. В структуре ВПР отмечалось преобладание пороков развития мочеполовой и костно-мышечной системы.

Интересными являются сведения Хурасевой А.Б. (2009) [184] о том, что у девочек, родившихся с ЗВУР, в пубертатном периоде имеет место отставание физического и полового развития – отставание темпов роста и развития матки, которые не достигают адекватных размеров к 18 годам. Отмечается пропорциональное недоразвитие матки, как в длину, так и в передне-заднем направлении. Эхоструктура яичников у этих девочек однородная, и фолликулярный аппарат не визуализируется, либо в структуре гонад определяются единичные фолликулы. Наличие гомогенных по структуре яичников, не содержащих жидкостных включений различного диаметра или же содержащих единичные мелкие фолликулы, видимо, можно считать состоянием их относительного покоя или умеренно выраженной функциональной фолликулярной недостаточностью, что негативно влияет на репродуктивный потенциал данного контингента.

По данным Е.М. Фатеевой (1969) [177] у детей, родившихся с пренатальной дистрофией, на первом году жизни могут сформироваться различные типы дистрофий.

К первому варианту автор отнесла невропатическую форму. У детей с этой формой наблюдаются функциональные невротические изменения центральной нервной системы (нарушение корково-подкорковых взаимоотношений) с извращением пищевых реакций и отставанием в массе. Рост, статические функции и нервно-психическое развитие не страдают, наблюдается негативно-эмоциональное возбуждение с сокращением продолжительности сна, плохим засыпанием. Условно-рефлекторный характер анорексии связывается с влиянием вредностей в пренатальный и интранатальный периоды (например, асфиксия в родах).

Вторая форма – нейродистрофическая, при которой также более всего страдает аппетит и масса тела. Отставание в росте незначительное, но имеется задержка в психическом развитии. У этих детей посредством электроэнцефалографии удаётся выявить органические повреждения диэнцефальной области мозга, которыми объясняется стойкая анорексия и значительное отставание (до 50%) в массе.

Третья – нейроэндокринная. Констатируется уже при рождении, проявляясь значительным отставанием в росте и массе. Кроме того, у детей наблюдается нарушения телосложения типа нанизма, изменение соотношений между отдельными частями тела (псевдогидроцефалия, микроторакоцефалия, гемиасимметрия и пр.). Имеются признаки эндокринной недостаточности (гипофиза, щитовидной, паращитовидных желёз и др.). Наряду со снижением аппетита замедлено появление статических умений и нарушено психическое развитие.

Четвёртая форма дистрофии - энцефалопатическая - грубое отставание в физическом и психическом развитии, выраженный неврологический дефицит, тяжёлая анорексия, гипоплазия костной системы,

полигиповитаминоз. Сущность этой разновидности гипотрофии состоит в недоразвитии и локальном повреждении головного мозга.

Согласно современным данным, классический дефицит гормона роста редко встречается в этой популяции. В настоящее время разработаны рекомендации по лечению рГР данной категории детей. Терапия рГР может назначаться низкорослым детям с ЗВУР в анамнезе в возрасте 2–6 лет, при росте ниже $-2,5$ SD [119,133].

К настоящему времени накоплено достаточно много данных о том, что у людей с пренатальной задержкой роста в анамнезе в зрелом возрасте возможно развитие различных гормонально-метаболических расстройств. Так, D. Barcer (1992 г.) [226, 227], Ф. Фолкнером (1982 г.) [184] была высказана гипотеза «фетального программирования» (метаболического импринтинга), предполагающая, что адаптация плода в ответ на недостаток питания приводит к постоянным изменениям метаболизма, которые превращаются в предрасположенность к сердечно-сосудистым, метаболическим и эндокринным заболеваниям. Авторами установлено, что относительный риск развития сахарного диабета 2 типа в обследованной популяции возрастал в 8,2 раза у лиц, имевших массу тела в возрасте 1 года ниже 8,1 кг, по сравнению с теми, у кого МТ была 13,3 кг и выше. Не менее важным в той же группе обследованных было то, что относительный риск развития синдрома Х во взрослой жизни возрастал в 18 раз при уменьшении МТ при рождении от 4,25 кг до 2,4 кг. Нарушения липидного обмена, сопряженные с атерогенным риском, также чаще выявлялись у тех взрослых, которые имели низкую массу тела при рождении.

Таким образом, дети, родившиеся с ЗВУР, в периоде раннего детства имеют неудовлетворительные показатели состояния здоровья по всем системам.

1.4. Диспансерное наблюдение и реабилитация детей, родившихся с ЗВУР

Полиорганная недостаточность, отражающая тяжесть перенесенной гипоксии в сочетании с морфофункциональной незрелостью, проявляется поражением ряда систем, в частности центральной нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной [118].

На современном этапе дети первого года жизни наблюдаются в амбулаторно-поликлинических отделениях по приказу Минсоцразвития РФ № 307 от 28.04.2007 г. «О стандарте диспансерного (профилактического) наблюдения ребенка в течение первого года жизни», который предусматривает: аудиологический скрининг в 1 мес., ОАК – 1, 12 мес., ОАМ – 1, 12 мес., НСГ, УЗИ ТБС – в 1 мес., педиатр – при выписке из ЛПУ, 7, 14, 21 сутки, затем 1 раз в месяц (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 мес.), невролог – 1, 3, 6, 12 мес., ортопед – 1, 12 мес., хирург – 1, 12 мес., офтальмолог – 1, 12 мес., стоматолог – 9, 12 мес., отоларинголог – 12 мес.

Далее, с года до трёх лет дети наблюдаются по приказу № 151 «О временных отраслевых стандартах объема медицинской помощи детям» от 7 мая 1998 г., (с изм., согл. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 8.04.2007 № 306) (Временные отраслевые стандарты по профилактической работе с детьми в возрасте от 1 до 3-х лет, приложение 23). Данный приказ предусматривает следующий перечень специалистов и обследования для здоровых детей от 1 до 3х лет: педиатр: до 2х лет – 1 г 3 мес., 1 г 6 мес., 1 г. 9 мес., 2 года. С 2х до 3х лет – 2 г 6 мес., 3 года. Узкие специалисты: стоматолог - 2 года, невропатолог – 2 г 6 месяцев, ортопед, невропатолог, стоматолог, офтальмолог, стоматолог – 3 года, ОАК, ОАМ – 2 года, 3 года. Для больных детей в возрасте от 1 года до 3х лет перечень осмотров специалистов, проведения исследований предусмотрен в зависимости от нозологической формы.

Данные литературы, касающиеся долгосрочного наблюдения за

состоянием детей, родившихся маловесными к сроку гестации, единичны. Вопросы диспансеризации и реабилитации маловесных детей рассматривались более 40 лет тому назад Фатеевой Е.М. (1969 г.) [Г.М. Дементьевой (1984 г.) [56] и касались только детей первого года жизни. По их мнению, при рассматриваемой фоновой патологии должен проводиться тщательный контроль антропометрических показателей, производиться расчёт и коррекция питания, общеклиническое и биохимическое обследование, инструментальное обследование головного мозга и сердца. К наблюдению за детьми должны привлекаться узкие специалисты - невролог, хирург, окулист, ортопед. Дети с ЗВУР II-III степени, со стигмами дисэмбриогенеза подлежат осмотру генетиком. Среди реабилитационных мероприятий важное значение отведено соблюдению возрастного режима, коррекции питания, дотации витаминов, ферментов, назначению анаболических гормонов, метаболических, ноотропных препаратов, элементам закаливания.

Е.И. Адулас (2007) в своей работе «Влияние реабилитационных воздействий на особенности развития детей первого года жизни, родившихся с малой массой тела», предлагает проведение комплекса реабилитационных мероприятий детям, рождённым как недоношенным с соответствующими антропометрическими данными гестационному возрасту, так и доношенным детям, рождённым с ЗВУР. Реабилитационные мероприятия включали: массаж, лечебную гимнастику и плавание. Курсы проводились детям 4 раза за 12 месяцев. Эффективность мероприятий оценивалась по состоянию здоровья (осмотр, физикальное обследование, антропометрия, оценка психомоторного развития), в возрасте 2 и 8, 12 месяцев.

С.П. Хохлова (2007) считает необходимым детям, родившимся с ЗВУР, увеличить число профилактических осмотров невролога и контроль НСГ, привлекать к наблюдению за этими детьми психолога, логопеда, реабилитолога, социального работника, невролога, неонатолога, кардиолога,

генетика, инфекциониста, пульмонолога. В программу диспансерного наблюдения включить УЗИ органов брюшной полости, малого таза, ЭКГ. В комплекс реабилитационных мероприятий включить метаболическую терапию препаратом «Элькар».

О.Л. Чугунова с соавт. (2006г) [199] на основании изучения энергообмена у детей раннего возраста, родившимися с пренатальной задержкой роста, рекомендует включать препарат «Элькар» и «Корилип».

Данных по проспективному наблюдению за детьми раннего возраста (до трёх лет), родившихся с ЗВУР, методах оптимизации реабилитационных мероприятий в литературе нам не встретилось.

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что проблема ЗВУР освещена, преимущественно, с акушерских и неонатальных позиций. Немногочисленные данные свидетельствуют о неудовлетворительном качестве здоровья детей, рождённых маловесными в возрасте до 1 года. Предпринимаемые рядом авторов [1,36,44,] попытки реабилитации и применения метаболической терапии, так же ограничиваются первым годом жизни детей, не охватывает период раннего детства. Всё выше изложенное определяет актуальность данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач было проведено обследование и наблюдение за детьми раннего возраста, родившихся с синдромом задержки роста плода (2004 – 2009 г.).

Исследования проводились на базе клинико-диагностического отделения (зав. отделением Т.П. Котрехова) детской клиники ФБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздравсоцразвития» г. Екатеринбург (директор – д.м.н., профессор В.В. Ковалёв). В наблюдении за детьми принимали участие невропатолог, отоларинголог, эндокринолог, офтальмолог, генетик, хирург, ортопед, психолог, другие специалисты по показаниям.

Критерии включения: доношенные дети из одноплодной беременности, рождённые с задержкой роста плода (при массе тела ниже 10 перцентилей при доношенном сроке беременности (37-42 недели); возраст детей с периода новорождённости до трёх лет.

Критерии исключения: дети с органической патологией ЦНС, врождёнными пороками развития, заболеваниями обмена веществ и генетическими заболеваниями, TORCH-ассоциированными инфекциями, острыми заболеваниями на момент обследования, дети из многоплодной беременности, недоношенность.

Исследование проводилось в два последовательных этапа. На первом этапе проводилось кроссекционное одномоментное исследование (2004 – 2009 гг.), анализировалась медицинская документация (обменная карта беременной (ф.113/у; история развития новорождённого (ф.027/у); история развития ребёнка (ф.112/у) и клинико-лабораторное исследование 56 детей трёхлетнего возраста, родившихся с ЗВУР и наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических условиях в соответствии с существующими стандартами (получавших стандартный комплекс мероприятий в амбулаторно-

поликлинических условиях согласно приказу Минсоцразвития РФ № 307 от 28.04.2007 г. «О стандарте диспансерного (профилактического) наблюдения ребенка в течение первого года жизни», а с года до трёх лет по приказу № 151 «О временных отраслевых стандартах объема медицинской помощи детям» от 7 мая 1998 г., (с изм., согл. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 8.04.2007 № 306) (Временные отраслевые стандарты по профилактической работе с детьми в возрасте от 1 до 3-х лет приложение 23). В дальнейшем для оценки эффективности проводимых нами мероприятий эта группа детей явилась сравнительной.

Контрольную группу составили 28 практически здоровых детей трёхлетнего возраста.

На втором этапе проведено проспективное когортное наблюдение 53 детей, родившихся с ЗВУР с периода новорожденности до 3х лет по разработанной нами технологии «Оптимизация тактики наблюдения и реабилитации детей раннего детского возраста, рождённых с задержкой роста плода» (ФС№ 2010/044 24.02.2010, № 442). На втором этапе исследования, взятые под наблюдение пациенты осматривались регулярно. На первом году жизни — 1 раз в 3 месяца (ежеквартально), на втором— 4 раза в год (в 1 год 3 мес., 1 год 6 мес., 1 год 9 мес., 2 года, и третьем году жизни – 2 раза в год - 2 года 6 мес., 3 года). В наблюдении за детьми принимали участие отоларинголог, невролог, офтальмолог, кардиолог, другие специалисты по показаниям.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей раннего возраста, наблюдаемых нами с периода новорожденности до 3х лет.

В ходе исследования наблюдаемые дети разделились на подгруппы в зависимости от варианта синдрома задержки роста плода, согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр) (МКБ – 10):

P05.0 - «Маловесный» для гестационного возраста плод

(гипотрофический вариант ЗВУР)

- 67 детей (36 детей на первом этапе и 31 ребёнок на втором этапе)

P05.1 – малый размер плода для гестационного возраста

(гипопластический вариант ЗВУР)

- 42 ребёнка (20 детей на первом этапе и 22 – на втором этапе)

Общий дизайн исследования представлен на рис. 1

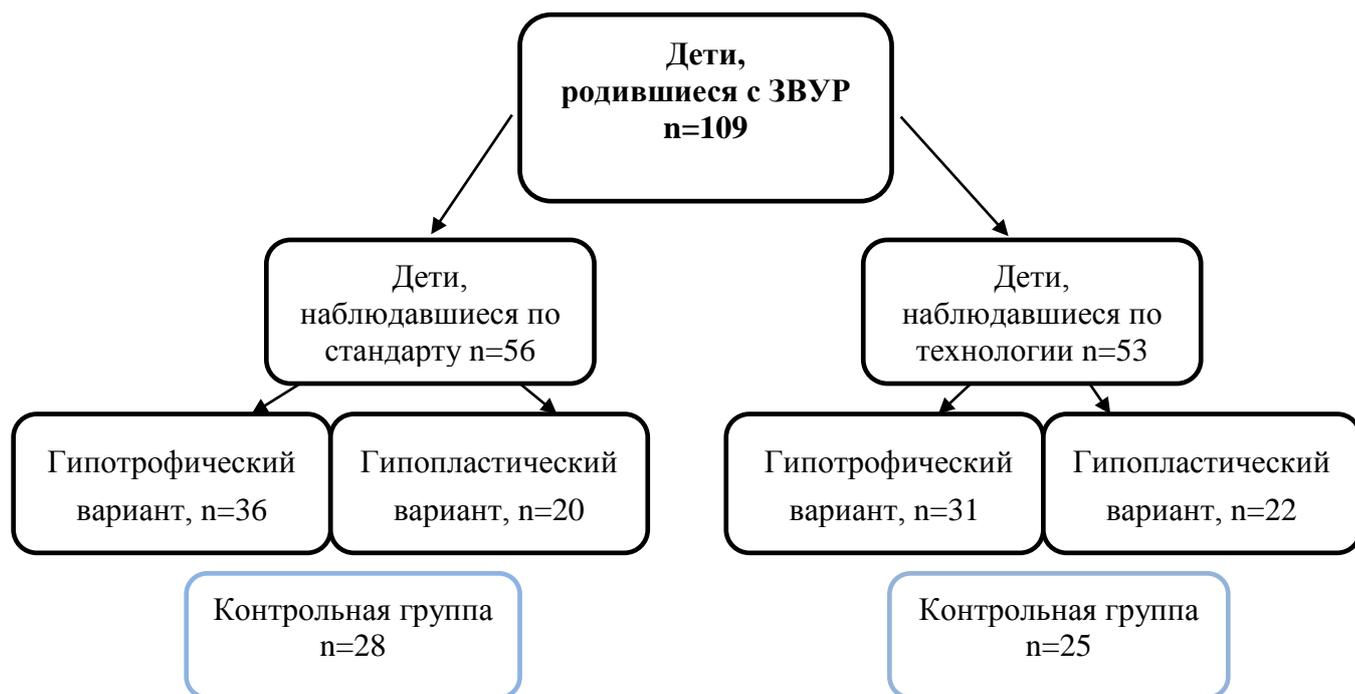


Рис. 1. Дизайн исследования

У всех наблюдаемых детей были проанализированы жалобы, проведён анализ медицинской документации (обменная карта беременной (ф. 113/у; история развития новорождённого (ф.027/у); история развития ребёнка (ф.112/у)), создана электронная формализованная статистическая карта. Оценивались показатели физического, нервно-психического развития, заболеваемости, состояния центральной нервной системы.

Физическое развитие детей оценивалось с использованием региональных центильных таблиц и регрессионных шкал физического развития (Бабина Р.Т., Санникова Н.Е., Вахлова И.В. «Оценка развития Свердловской области от 0 до 16 лет», Екатеринбург, 2005 г.). При рождении

у детей оценивался индекс Кетле 1 (ранее коэффициент Тура) – соотношение массы тела к длине. В норме он равен 60-80. При гипотрофии I степени – 59-55, при гипотрофии II степени 54-50; при гипотрофии III степени - < 49 [171,172].

Физическое развитие женщин (матерей) оценивалось по (критериям ВОЗ) индексу массы тела (ИМТ), $\text{кг}/\text{м}^2$, при показателях < 19 $\text{кг}/\text{м}^2$, развитие оценивалось как низкое, 19 – 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ – нормальное, более 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожирение.

Оценка нервно-психического развития детям раннего возраста проводилась по методике Пантюхиной Г.В., Печоры К.Л., Фрухт Э.Л., (1983 г.) [189]. Проводилась оценка следующих параметров: состояние сенсорной, двигательной активности (грубые моторные навыки и тонкая моторно-адаптивная деятельность), речевого развития, владение навыками.

Сенсорное развитие детей определяется состоянием зрительных и слуховых реакций. Здоровые дети трехлетнего возраста способны видеть и указывать отдельные части предметов, различать четыре основных цвета, различают дифференцированные контрастные звучания. Двигательные функции характеризуются состоянием статико-моторного развития. Расстройства статико-моторного развития предполагают отставание в созревании пирамидных, мозжечковых систем, регулирующих моторику, координацию и плавность движений. В этих случаях у детей запаздывает формирование статических функций (сроки вертикализации головы, самостоятельного сидения, вставания, ходьбы), а так же моторных навыков – грубой моторики в виде нарушений ориентации в закрытом пространстве, способности бегать, прыгать, в том числе на одной ноге, перешагивать через препятствия высотой 10-16 см, неповоротливости, неловкости, замедление двигательных реакций. Расстройства тонкой моторики проявляются в виде нарушений четкости и точности работы пальцев рук из-за чего дети плохо застегивают пуговицы, завязывают шнурки, лепят, рисуют.

Речевое развитие ребенка характеризуется способностью к пониманию речи (пассивная) и развитием собственного словарного запаса (активная). В норме ребенок трехлетнего возраста имеет следующие показатели активной речи: словарный запас 250 слов, использует предложения из 3 слов, владеет множественным числом существительных и глаголов, знает и называет свое имя, пол, возраст, понимает значение простых предлогов. Понимаемая (пассивная) речь у детей трехлетнего возраста определяется пониманием прочитанных коротких рассказов и сказок со зрительной опорой и без нее.

Гемограммы выполнялись на гематологическом анализаторе «Cell-Dyn - 3500R» фирмы «Abbott diagnostics», (США).

Дополнительно проводили расчёты лейкоцитарных индексов [116].

1. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ):

$$\frac{(4 \times \text{миелоциты} + \text{метамиелоциты} + 2 \times \text{палочкоядерные} + \text{сегментоядерные}) \times (\text{плазматические клетки} + 1)}{(\text{Лимфоциты} + \text{моноциты}) \times (\text{эозинофилы} + 1)}$$

В норме показатель составляет 0,3 – 1,5, отражает степень выраженности эндогенной интоксикации, отражает остроту воспаления и степень активации процессов тканевого распада. При наличии воспалительных процессов ЛИИ повышается.

2. Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ):

$$\frac{\text{Лимфоциты} \times 10}{\text{Миелоциты} + \text{метамиелоциты} + \text{п/ядерные} + \text{сегментоядерные} + \text{эозинофилы} + \text{базофилы}}$$

Нормальные значения составляют 4,12 – 4,19. ЛГИ позволяет дифференцировать аутоинтоксикацию.

3. Индекс алергизации (ИА)

$$\frac{\text{лимфоциты} + 10 \times (\text{эозинофилы} + 1)}{\text{нейтрофилы} + \text{моноциты} + \text{базофилы}}$$

Норма = 1,1. Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), ориентировочно отражающий соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типа

1. Лейкоцитарный индекс (ЛИ):

$$\frac{\text{лимфоциты}}{\text{сегментоядерные лейкоциты}}$$

Нормальные показатели составляют 0,41 – 0,46. ЛИ отражает взаимоотношения гуморального и клеточного иммунитета.

2. Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ)

$$\frac{\text{Палочкоядерные + сегментоядерные нейтрофилы}}{\text{Моноциты}}$$

Нормальное значение: 13,88 – 20,72. ИСНМ отражает состояние системы фагоцитоза.

3. Индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ):

$$\frac{\text{Эозинофилы+базофилы+с/ядерные+палочкоядерные+миелоциты+
метамиелоциты}}{\text{Лимфоциты + моноциты}}$$

Повышение этого показателя свидетельствует об активном воспалительном процессе.

Всем наблюдаемым нами пациентам проводилось определение типа адаптационной реакции. Нормальными вариантами адаптационных реакций для детей раннего возраста считаются реакции спокойной и повышенной активации (табл. 1).

Типы адаптационных реакций по сигнальному показателю — процентному содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле, (Гаркави Л.Х.,%)

Возраст	Стресс	Тренировка	Спокойная активация	Повышенная активация	Переактивация
0-2 лет	< 39	39-49	50-60	61-70	>70
3-5 лет	< 29,5	29,5-37,5	38-45	45,5-57	> 57

Цитохимические (иммунохимические) тесты на антенатальные типы гемоглобина – Hb F – могут быть включены в комплексную оценку степени зрелости и тяжести хронической внутриутробной гипоксии у детей, родившихся с различными вариантами ЗВУР. С этой целью определяли содержание фетального гемоглобина (HbF) цитохимическим способом по Kleinhaur с соавт. (1958 г.) [10].

Фетальный гемоглобин обладает более высоким сродством к кислороду и более медленной отдачей кислорода тканям по сравнению с гемоглобином взрослых. Содержание FНб меняется на гемоглобин взрослых в первые дни жизни ребёнка. К 4-5 месяцам жизни у детей остаётся не более 1% FНб. Задержка переключения синтеза с фетального на гемоглобин взрослого происходит при тяжёлой гипоксии и стрессе у плода [10].

Всем детям проводилось стандартное биохимическое исследование сыворотки крови с определением уровня общего белка, глюкозы с помощью стандартных наборов реактивов для определения состояния в сыворотке крови общего белка, альбумина, холестерина, триглицеридов.

- Белок (общий) определяли биуретовым методом, белковые фракции - методом электрофореза плазмы в агарозном геле на аппарате «Paragon» с денситометром «Aprise» фирмы «Beckman» (США).

- Альбумин определяли по реакции с бромкрезоловым зеленым, используя тест-набор фирмы «Bioson» (Германия), на полуавтоматическом

фотометре «Cormay Plus» (Польша).

- Холестерин определялся унифицированным ферментативным методом с использованием тест-наборов фирмы «Bioson» (Германия). Метод основан на действии холестериноксидазы, в результате чего образуется холестенон и пероксид водорода, который определяют по реакции окислительного азосочетания производного фенола с 4-аминофеназоном, катализируемой пероксидазой (с образованием окрашенного комплекса).

- Триглицериды определялись унифицированным ферментативным методом с использованием тест-наборов фирмы «Bioson» (Германия). Суть метода заключается в том, что триглицериды под действием липопротеиновой липазы ферментативно гидролизуются до глицерина с последующим его фосфорилированием в присутствии АТФ и фермента глицеринкиназы. Продукт затем окисляется в присутствии глицерин-3-фосфатоксидазы и пероксидазы с образованием окрашенного комплекса.

- Глюкоза определялась ферментативным методом с использованием тест-наборов фирмы «Cormay» (Польша). Метод заключается в том, что глюкоза окисляется кислородом при каталитическом действии фермента глюкозооксидазы с образованием пероксида водорода и глюконата. Пероксид водорода определяют спектрофотометрически по реакции окислительного азосочетания производного фенола с 4-аминофеназоном, катализируемой пероксидазой.

Возрастные нормативы и единицы измерения биохимических показателей представлены в табл. 2 [198].

Нормативные показатели биохимического анализа крови

Показатель	Периоды детства		
	Новорождённости (0-28 дней)	Грудной (28 дней-1 год)	Раннего детства (1-3 года)
Белок общий (г/л)	46-70	50-73	56-75
Альбумин (г/л)	38-54		
Глюкоза (ммоль/л)	1,67-3,33	3,89-5,83	
Холестерин (ммоль/л)	0,4-1,3	1,0-2,0	
Триглицериды (ммоль/л)	0,4-4,5	0,3-1,7	

Эндокринологические исследования проводились методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием следующего оборудования: спектрофотометр «Multiscan EX» фирмы «Thermo Labsystems Oy» (Финляндия), рег. № 2001/1255. Количественное определение содержания тиреотропного гормона в сыворотке крови человека может быть использовано для оценки функционального состояния щитовидной железы и контроля за ходом проводимого лечения. Принцип метода основан на двуцентровой схеме твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием двух типов моноклональных антител. На первой стадии анализа ТТГ связывается со специфическими к β -субъединице антителами, иммобилизованными на твёрдой фазе; в процессе второй стадии моноклональные антитела к α -субъединице, конъюгированные пероксидазой, реагируют с молекулами ТТГ, образовавшими иммунный комплекс с антителами на поверхности лунок. Количество связавшегося конъюгата выявляют с помощью субстрата тетраметилбензидина. Интенсивность окраски продуктов ферментативной реакции окисления субстрата прямо пропорциональна концентрации ТТГ, содержащегося в анализируемом образце. Концентрацию ТТГ в анализируемых пробах определяют по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания ТТГ в калибровочных пробах.

Количественное определение свободного тироксина (сТ4). L-Тироксин (Т4), или 3,5,3',5'-тетрайодтиронин, самый измеряемый тиреоидный гормон при диагностике функции щитовидной железы (ЩЖ). Т4 имеет прямое влияние на синтез белков и потребление кислорода практически во всех тканях, а также на рост, развитие и половое созревание. Т4 синтезируется в ЩЖ и секретируется в кровоток. Здесь Т4 связывается с белками для транспортировки к клеткам. Основным транспортный белок – это Тироксин-связывающий глобулин, который обычно связывает 80% Т4. Другие связывающие белки – это Тироксин-связывающий преальбумин и альбумин. Основное количество Т4 связано с этими транспортными белками, оставляя около 0,03% свободными для влияния на клетки. Свободный Т4 (сТ4) представляет метаболически активную фракцию; по этой причине измерение сТ4 расценивается, как объективный показатель статуса ЩЖ пациента.

Первичный гипотиреоз проявляется в снижении продукции Т4 ЩЖ и как следствие ненормально низкого уровня сТ4 в крови. Первичный гипертиреоз ведет к чрезмерной выработке Т4 в ЩЖ и вызывает повышение уровня сТ4.

Общий Т4 зависит от уровня ТСГ равно как и от состояния ЩЖ пациента. Концентрация ТСГ может снижаться от действия лекарств, стероидных гормонов, под влиянием беременности и различных заболеваний, не связанных с ЩЖ.

Принцип анализа. Тест сТ4 – твердофазный конкурентный ИФА. Образцы пациента, стандарты, контроли и ферментный конъюгат добавляются в лунки, покрытые моноклональными АТ к Т4. сТ4 в образце и Т4-меченный конъюгат конкурируют за связывание с сайтом на АТ.

После 60 мин инкубации при комнатной температуре промываются деионизированной водой для удаления не связавшегося конъюгата. Затем добавляется ТМБ и инкубируется 20 минут с образованием синего

окрашивания. Окрашивание прекращается добавлением стоп-раствора (1н HCl), после чего измеряется оптическая плотность при 450 нм. Интенсивность окрашивания пропорциональна количеству фермента и обратно пропорциональна количеству немеченого сТ4 в образце. По отношению к серии стандартов сТ4, проанализированной тем же путем, определяется концентрация сТ4 в неизвестном образце. Полученные результаты сравнивались с контрольными данными, прилагаемыми к тест – системам: нормативные значения ТТГ 0,17-3,5 мМЕ/л, сТ4 9-25 пмоль/л.

Проводились ультразвуковые исследования висцеральных органов (печени, почек, поджелудочной железы), сердца прибором ультразвуковой диагностики SONOLINE фирмы производства Сименс Медикал Солюшенс Инк., Ультрасаунд Групп, Матусушита Коммьюникейшн Индастриел Ко. ЛТД, США, Япония, МЗ РФ № 2002/751.

Электрокардиографию детям до 1 года проводили по стандартной методике в 12 отведениях в положении лежа, 1 раз в 3 месяца. После 1 года ЭКГ проводилась 1 раз в год, по показаниям — чаще. С 1 года жизни исследование проводили лежа и в ортоположении.

ЭХО-кардиографию (ЭХО-КГ) проводили в М и В режимах по стандартной методике с использованием датчика на 5 МГц. С помощью метода ЭХО-КГ выявляли наличие функционирующих фетальных коммуникаций и “малых” аномалий развития сердца.

Перечень и общее количество исследований представлены в таблице (табл. 3).

Таблица 3

Перечень и общее количество исследований, проведённых
наблюдаемым пациентам

Наименование метода	Аппаратура, фирма-производитель	Количество
Гемограмма, в том числе: - расчёт лейкоцитарных индексов - определение типов адаптационных реакций	«Cell-Dyn - 3500R» фирмы «Abbott diagnostics», (США)	396
Уровень FНb	Цитохимический метод	396
Биохимические исследования крови - общий белок - альбумин - глюкоза - холестерин - триглицериды	Стандартные наборы реактивов для определения состояния в сыворотке крови общего белка, альбумина, холестерина, триглицеридов фирмы «Chronolab System S.L.», Испания, рег. ФС № 2006/2511	396
Гормоны щитовидной железы	Спектрофотометр «Multiscan EX» фирмы «Thermo Labsystems Oy» (Финляндия), рег. № 2001/1255 и стандартные наборы	396
Ультразвуковые исследования висцеральных органов	SONOLINE фирмы производства Сименс Медикал Солюшенс Инк., Ультрасаунд Групп, Матусушита Коммьюникейшн Индастиел Ко. ЛТД, США, Япония, МЗ РФ № 2002/751	198
Ультразвуковые исследования сердца (ЭХО-КГ)	SONOLINE фирмы производства Сименс Медикал Солюшенс Инк., Ультрасаунд Групп, Матусушита Коммьюникейшн Индастиел Ко. ЛТД, США, Япония, МЗ РФ № 2002/751	198
Электрокардиограмма	Электрокардиограф «Heart Mirror Iiko», (одноканальный), Венгрия, 2003 (для детей до 1 года); Электрокардиограф 3-х канальный «Кардиовит АТ 1» (SCHILLER), 1995 (для детей старше 1 года)	198

Постановка (формулировка) диагноза осуществлялась согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятой пересмотр (МКБ – 10), а так же в соответствии

с «Классификацией перинатальных повреждений нервной системы у новорождённых», утверждённой VI конгрессом педиатров России в 2000 г, «Классификацией последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни», М., 2005 г.

Группа здоровья в периоде новорождённости и в возрасте 3х лет устанавливалась в соответствии с приказом № 621 от 30 декабря 2003 г. «О комплексной оценке состояния здоровья детей».

Статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере с использованием пакета программ “Statistica”, версия 6.0. Обработка полученных при исследовании данных проводилась по критериям вариационно-статистического анализа. На предварительном этапе исследования оценивалась нормальность распределения сравниваемых параметров по критерию Колмогорова – Соколова и равенство генеральных дисперсий в выделенных группах по F – критерию Фишера. При нормальном характере распределения данные представлены в виде средних величин (M), стандартного отклонения (σ), ошибки средней величины (m). Значимость различий определялась по параметрическим критериям проверки гипотез о средних и дисперсиях по t-критерию Стьюдента. Если характер распределения отличался от нормального, применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов) использовали непараметрический критерий χ^2 (хи-квадрат), а в случае малой численности вариант — точный критерий Фишера с вычислением достоверности различий p. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Вероятность ошибки цифровых данных закладывалась в пределах 1 и 5 %, что соответствует стандартам, принятым для медико-биологических исследований. Для выявления взаимосвязи между переменными использовался коэффициент парной корреляции Пирсона, характеризующий степень линейной взаимосвязи между выборками [27,60,113,152,177].

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ ТРЁХЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)

3.1. Структура жалоб и результаты физикального исследования детей 3х лет, родившихся с ЗВУР

Ранний детский возраст выбран нами для исследования, потому что он наиболее полно отражает связь биологического возраста от конца периода новорождённости (28 дней жизни) до конца раннего детского возраста (3 года жизни) по классификации периодов детства Н.П. Гундобина. Этот период характеризуется особым качеством жизни ребёнка: заканчивается функционирование «биологической пуповины» - естественного вскармливания, уменьшается интенсивность роста и набора массы тела, периода психомоторного развития с формированием грубых движений, речи, тонкой моторики, навыков общения и самостоятельного ухода, а так же заканчивается схема ранней иммунизации, начало социализации (поступление в ДДУ).

Как было изложено в главе 2, нами проведена оценка состояния здоровья и лабораторное обследование 56 детей 3х-летнего возраста, родившихся с задержкой внутриутробного развития: с гипотрофическим вариантом ЗВУР – 36 детей и с гипопластическим вариантом – 20 детей. Группу контроля составили дети, рождённые с нормальными (оптимальными) антропометрическими данными (n=28).

В таблице представлены основные параметры исследуемых групп при рождении, дающие право включать их в разработку (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика физических параметров и гестационного срока основной группы детей, (M±m)

	Гипотрофический вариант n=36	Гипопластический вариант n=20	Контрольная группа n=28	P
Срок гестации (недели) min-max	39,3±0,8 (38 – 42)	38,7±1,2 (37 – 40)	39,6±0,5 (38 – 41)	-
Масса тела (г) min-max	2541±98 (2280 – 2670)	2417±106 (2230 – 2690)	3530±470 (3000 – 4000)	P*=0,00000 P**=0,00000 P***=0,0003
Длина тела (см) min-max	48,75±1,24 (48 - 51)	45,8±1,8 (45 - 47)	52,03±2,13 (49 – 54)	P*=0,00000 P**=0,00000 P***=0,0000
Индекс Кетле 1	53,6±2,8	53,3±2,7	66,1±3,4	P*=0,00000 P**=0,05 P***=0,0000

p*-достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем

p**-достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем

p***-достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Статистическая разница в группах при рождении установлена в показателях массы тела и длины контрольной и группы детей с гипопластическим вариантом, и в показателях длины тела в основных группах: в группе детей с гипотрофическим вариантом, длина тела была больше, чем в группе с гипопластическим вариантом и приближалась к контрольным данным. Индекс Кетле I имел достоверное различие между детьми, родившимися с гипотрофическим вариантом ЗВУР и контролем, детьми, родившимися с гипопластическим вариантом ЗВУР и контролем.

У всех, взятых под наблюдение детей изучена структура жалоб, предъявляемых родителями и самими детьми, которая достоверно не различалась у детей, родившихся с гипотрофическим и гипопластическим

вариантами ЗВУР (табл. 5).

Таблица 5

Структура жалоб, предъявляемых родителями детей трёх лет,
родившихся с ЗВУР, абс., %

Показатель	Количество детей с ЗВУР, (n = 56)
Отставание в физическом развитии	28 (50%)
Рецидивирующие ОРЗ	38 (70%)
Изменение характера пищевых реакций	
- снижение аппетита	29 (52%)
- избирательность аппетита	12 (21,4%)
- отсутствие аппетита	9 (16,1%)
Дисфункции кишечника	
- боли в животе	10(17,9%)
- запоры	18 (32,1%)
- разжиженный стул	6(10,7%)
Эмоциональная лабильность	33(58,9%)
Раздражительность	27(48,2%)
Ограничение способности познавательной деятельности	23(41%)
Аллергические проявления	6(10,7%)
Жалоб нет	0

*- общее число превышает 100% из-за выявления нескольких признаков у одного ребёнка

Из представленных данных видно, что наиболее часто предъявляемыми жалобами являются изменение характера пищевых реакций в виде расстройства аппетита (89,5%), рецидивирующие ОРЗ (70%), дисфункции кишечника (64,5%), неврологические и психо-эмоциональные нарушения (41%), отставание в физическом развитии (50%).

Средние антропометрические показатели детей, родившихся с ЗВУР, в возрасте трёх лет, выглядели следующим образом (табл. 6).

Таблица 6

Средние антропометрические показатели детей трёхлетнего возраста, родившихся с ЗВУР, (M±m)

Параметры	Гипотрофический вариант n=36	Гипопластический вариант n=20	Контрольная группа n=28	p
Масса тела (г) min-max	12880±1230 (10290 – 14110)	11430±1220 (11155 – 13595)	14372±1430 (12942 – 15802)	p*=0,000 p**=0,000
Длина тела (см) min-max	93,7±0,7 (90 – 97)	89,8±1,7 (82 – 91)	94,2±3,5 (90 – 97)	- p**=0,000 p***=0,043
Окружность головы (см) min-max	49,0±1,8 (47 – 51)	46,5±1,1 (46 – 48)	49,0±1,7 (48 – 53)	p**<0,006 p***<0,001
Окружность груди (см) min-max	49,7±2,4 (48 – 50)	48,0±1,4 (47 – 49)	51,2±2,0 (49 – 53)	-

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Независимо от клинического варианта ЗВУР при рождении, средние показатели массы и длины тела детей в три года достоверно различались от таковых у детей контрольной группы. Эти же показатели были значительно ниже у детей, рождённых с гипопластическим вариантом ЗВУР по сравнению с гипотрофическим. Окружности головы и груди имели достоверные различия с контролем только у детей с гипопластическим вариантом ЗВУР. Достоверных отличий окружности груди в сравниваемых группах детей, родившихся с ЗВУР, не было. Выявлена прямая корреляционная связь между массой тела при рождении у детей, родившихся

с гипопластическим вариантом ЗВУР, и массой тела в 3 года ($r=+0,8$). У них не наблюдался компенсаторный рост в первые годы жизни.

Индивидуальные особенности физического развития взятых под наблюдение детей трёх лет выглядели следующим образом (табл. 8)

Таблица 8

Индивидуальные особенности физического развития детей трёх лет,
родившихся с различными вариантами ЗВУР

Особенности физического Развития	Гипотрофи- ческий вариант n = 36	Гипопласти- ческий вариант n=20	Контрольная группа n=28	P
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	
Среднее	9(25%)	4(20%)	24(85,7%)	p*=0,0000 p**=0,00000 p***=0,05
Выше среднего	-	-	2(5,6%)	-
Ниже среднего	27(75%)	16(80%)	2(5,6%)	p*=0,0000 p**=0,00000 p***=0,05
Гармоничное	8(22,2%)	8(40%)	28(100%)	p*=0,0000 p**=0,00000 p***=0,05
Дисгармоничное	28(77,8%)	12(60%)	-	p***=0,004
Резко дисгармоничное	-	-	-	-

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Из приведённой таблицы видно, что средние показатели физического развития среди детей, родившихся с ЗВУР, зарегистрированы в небольшом числе случаев (25% - при гипотрофическом варианте, 20% - при гипопластическом), в отличие от контроля (60,7%). Подавляющее большинство детей, независимо от клинического варианта ЗВУР, при рождении имели низкие параметры физического развития (75% и 80%,

соответственно). Аналогичная ситуация прослеживается и в отношении гармоничности развития. Преобладали дети, имеющие дисгармоничное развитие за счёт низкой массы тела в группе детей, родившихся с гипотрофическим вариантом 77,8% и в 60% - при гипопластическом варианте, за счёт низкого роста).

Отдельно проанализирована динамика физического развития наблюдаемых детей с рождения на протяжении 1-го, 2-го и 3-го лет жизни. Как оказалось, она отличалась от таковой у детей, родившихся с нормальными антропометрическими показателями.

Динамика нарастания массы тела на первом году жизни выглядели следующим образом (рис. 2).

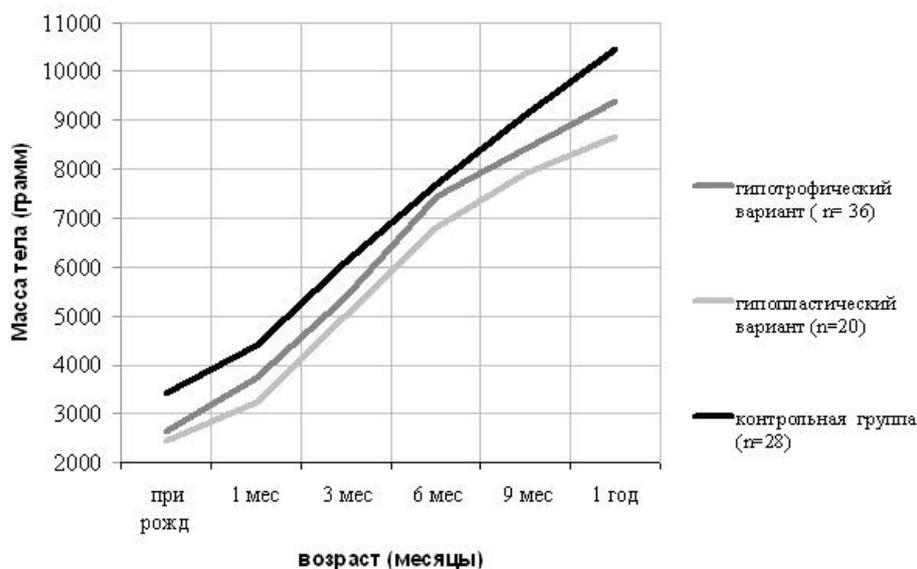


Рис. 2. Динамика нарастания массы тела на первом году жизни у детей, родившихся с различными вариантами ЗВУР

В первые 6 месяцев жизни темпы нарастания массы тела у детей, родившихся с гипотрофическим типом ЗВУР превышали аналогичные показатели детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, и детей контрольной группы. В возрасте 6 месяцев масса тела у детей, родившихся с этим вариантом ЗВУР, достоверно не различалась с детьми контрольной группы. Со 2 полугодия жизни до 9 месяцев темпы прироста массы

снижались, а после 9 месяцев весовые кривые сравниваемых групп детей «расходятся». Это означает, что после 9 месячного возраста, дети, родившиеся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, либо вообще не прибывают в массу, либо прибавки в массу были значительно меньшие, по сравнению с долженствующей. У детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, темпы нарастания массы оказались достоверно ниже на всём протяжении первого года жизни.

Динамика длины тела у детей имела примерно аналогичную картину (рис. 3).

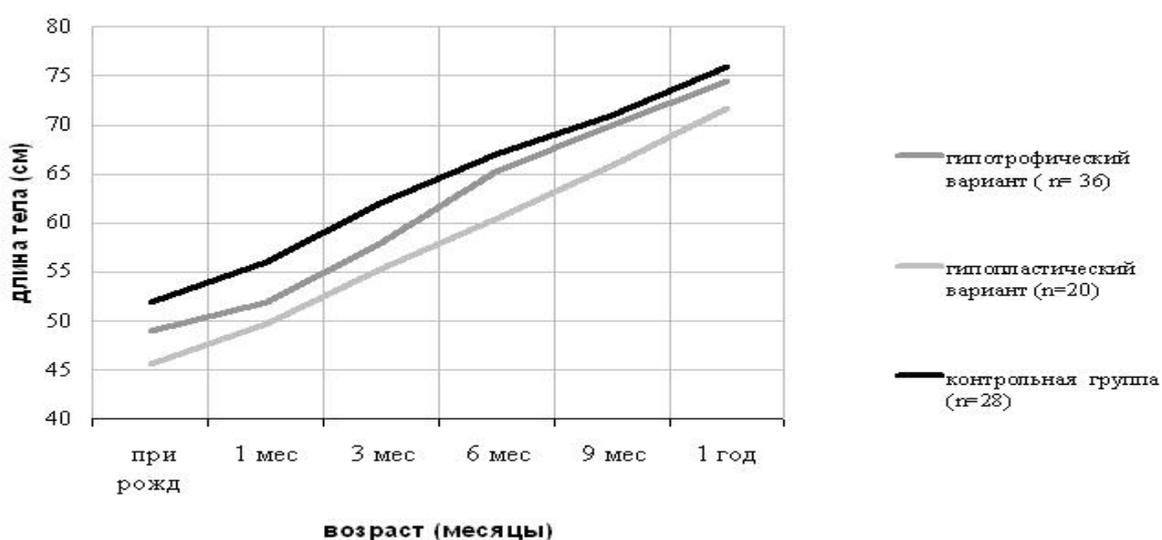


Рис. 3. Динамика длины тела на протяжении первого года жизни у детей, родившихся с различными вариантами ЗВУР

Темпы роста детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, превышали показатели практически здоровых детей. К 9 месяцам темпы роста детей у этих групп достоверно не различались с таковой у детей группы контроля. После 9 месяцев темпы нарастания длины тела замедлялись. У детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, указанной закономерности не прослеживалось. В течение всего первого года жизни эти дети не смогли «догнать» своих сверстников.

Вероятно, именно, у детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, в первом полугодии и начале второго полугодия жизни присутствует «феномен догоняющего роста», что соответствует единичным литературным данным [207]. Дальнейшему снижению темпов нарастания массы и длины тела после 9 месячного возраста объяснения в литературе мы не нашли. По нашему мнению, оно может быть связано со следующими факторами:

1) со значительным снижением частоты грудного вскармливания. До 6 месячного возраста на естественном вскармливании среди детей, рождённых с гипотрофическим вариантом ЗВУР, зарегистрировано более 50%. А среди детей с гипопластическим вариантом ЗВУР - менее 30%.

2) возможно качественно иным аминокислотным составом молока. По данным, полученным Махмудовой А.Р., Омаровой Н.С. (2005 г.) [114], в крови матерей, родивших детей с ЗВУР выявлен дефицит метионина и глютаминовой кислоты и некоторое повышение лизина и аспарагиновой кислоты. У детей в крови отмечено снижение пролина, цистина, метионина, серина, треонина.

3) с наличием у детей перинатального поражения ЦНС различной степени тяжести, на фоне которого формировались нарушения пищевого поведения детей. В частности, со второго полугодия жизни, детям начинали вводиться продукты и блюда прикорма. И очень часто у 77,8% (в группе детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР) и 60% (в группе детей с гипопластическим вариантом ЗВУР) детей зарегистрирован феномен «неофобии», т.е. страх перед новым и неприятие ребёнком новых компонентов рациона. Аналогичные нарушения пищевого поведения у маловесных детей описывает ряд исследователей [47,85]. В связи с неадекватным поведением, невротическими реакциями у детей, матери просто отказывались или не могли изменить рацион в соответствии с возрастом ребёнка. Таким образом, дети, рождённые с ЗВУР, к годовалому

возрасту имели статистически значимое отставание в физическом развитии по сравнению со сверстниками, рождёнными с нормальными антропометрическими данными. И это отставание отчётливо наблюдали во втором полугодии жизни.

Темпы нарастания массы и длины тела у детей, родившихся с ЗВУР, на протяжении 2-3 года жизни представлены на рисунках (рис. 4, 5).

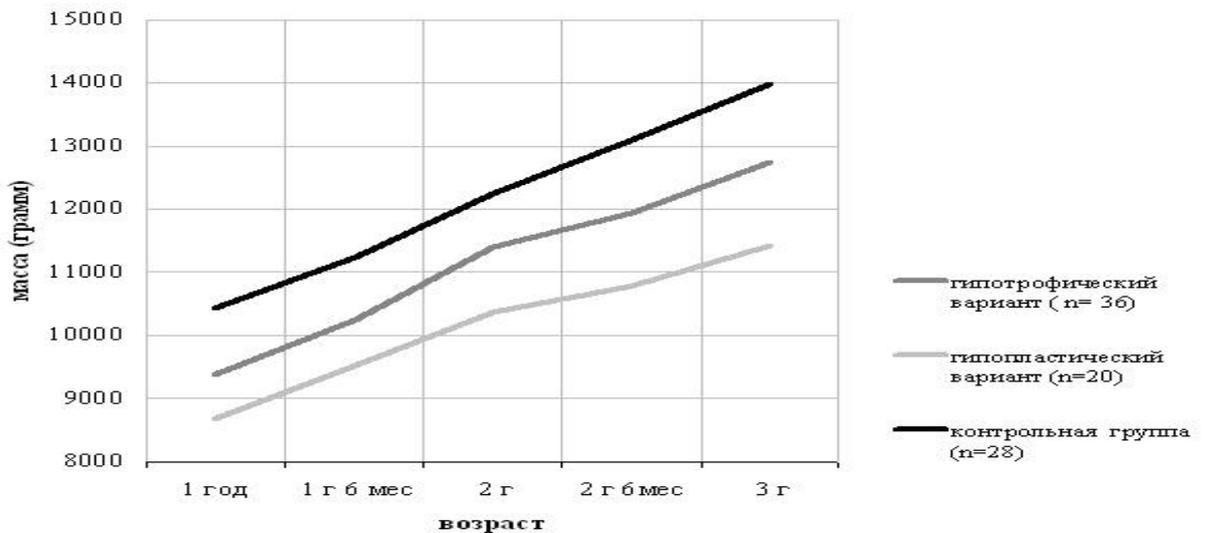


Рис. 4 Динамика нарастания массы тела на 2-3 году жизни у детей, родившихся с различными вариантами ЗВУР

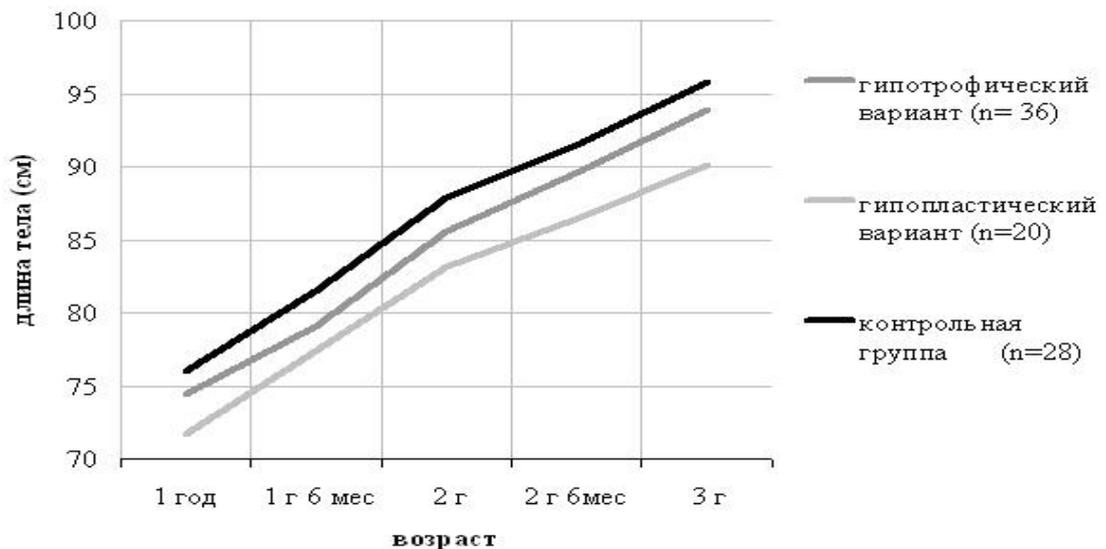


Рис. 5 Динамика нарастания длины тела на 2-3 году жизни у детей,

родившихся с различными вариантами ЗВУР

На протяжении второго и третьего года жизни темпы прироста массы и длины тела соответствовали лишь средним нормативным показателям без какого-либо опережения. На третьем году жизни темпы нарастания массы тела оказались ниже долженствующих показателей для детей раннего возраста.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у детей, родившихся с ЗВУР не наблюдался компенсаторный рост в первые годы жизни, «выравнивающий» условия пренатального развития и ликвидирующий последствия неблагоприятных условий внутриутробного роста.

Структура неврологической патологии у детей трёхлетнего возраста, родившихся с различными вариантами ЗВУР, представлена в таблице (табл. 8).

Таблица 8

Структура неврологической патологии у детей трёхлетнего возраста, родившихся с различными вариантами ЗВУР

Структура Неврологической Патологии	Гипотрофический Вариант n=36	Гипопластический Вариант n=20	Контрольная Группа n=28	P
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	
Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (G96.8)	15(41,7%)	8(40%)	5(17,9%)	P*=0,000 P**=0,000 P***=0,5
Резидуальная цереброорганическая недостаточность (G 93, F 82, G 90, G 47, G 91)	21(58,3%)	12(60%)	0	P***=0,5
Неврологически здоров (Z. 0)	0	0	23(82,1%)	-

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем

p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем

p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Среди детей трёх лет, родившихся с ЗВУР, неврологически здоровых детей не выявлено. Структура неврологической патологии не зависела от клинического варианта ЗВУР. В структуре регистрировались как минимальные неврологические нарушения в виде синдрома гиперактивности и дефицита внимания, так и резидуальная цереброорганическая недостаточность. Их частота достоверно не отличалась между детьми, родившимися с различными вариантами ЗВУР, но имела достоверные отличия с группой контроля.

Результаты многочисленных проспективных клинических наблюдений показывают, что специфические симптомы, характерные для поражения сложно организованных структур головного мозга, выпадение или запаздывание в становлении высших психических функций (речи, мышления, счета, письма, социального поведения) часто отсрочены и начинают отчетливо проявляться в те возрастные периоды, когда наступает время реализации их активности [17,181]. А нарушение психического развития детей служит в дальнейшем причиной их социальной дезадаптации и сопровождается формированием негативных свойств личности, поведения, приводя к ухудшению соматического здоровья [15,162,181,207]. Так как, в основе соматической патологии у данного контингента детей, лежат сложные этиопатогенетические механизмы, пусковым моментом которых является гипоксически-ишемические повреждения на антенатальном этапе развития, то это способствует обменным нарушениям с развитием метаболической и энергетической недостаточности, нарушениям нейрогуморальной регуляции, изменениям в иммунной системе [47,85,162], что подтверждается нашими данными.

Нами проанализировано состояние нервно-психического развития наблюдаемых детей в возрасте 3х лет (табл. 9).

Таблица 9

Частота отставания нервно-психического развития у детей 3х лет,
родившихся с ЗВУР

	Гипотрофический вариант n=36 (абс., %)		Гипопластический вариант n=20 (абс., %)		Контрольная группа n=28 (абс., %)		P
	Соответствует норме	Отстаёт	Соответст. Норме	Отстаёт	Соответст. норме	Отстаёт	
Сенсорная активность							
- зрение	36(100%)	-	20 (100%)	-	28(100%)	-	-
- слух	36(100%)	-	20(100%)	-	28(100%)	-	-
Общие движения							
- крупная	29(81%)	7(19%)	18(90%)	2(10%)	28(100%)	-	P***=0,2
- мелкая	9(25%)	27(75%)	4(20%)	16(80%)	21(75%)	7(25%)	P*=0,000 P**=0,000 P***=0,7
Речь							
- активная	11(31%)	25(69%)	6(30%)	14(70%)	23(82%)	5(18%)	P*=0,000 P**=0,000 P***=0,000
- пассивная	21 (58%)	15(42%)	15(75%)	5(25%)	28(100%)	-	P***=0,06
Навыки, умения	21 (58%)	15(42%)	10(50%)	10(50%)	26(93%)	2(7%)	P*=0,000 P**=0,000 P***=0,05

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Нервно-психическое развитие детей раннего возраста, родившихся с ЗВУР, имеет достоверные отличия от показателей группы сравнения, и соответствуют нормативным значениям только по основным статико-моторным характеристикам (крупная моторика) и понимаемой (пассивной) речи, сенсорной активности, т. е. функциям, которые формируются на первом - втором годах жизни. Более сложная моторная деятельность (мелкая моторика), формирование навыков, активные речевые функции, эмоциональная сфера и социальная адаптация детей основных групп значительно запаздывают, при этом

доминируют нарушения речевого развития и тонкая двигательная активность.

Структура соматической патологии у детей трехлетнего возраста, родившихся с различными вариантами ЗВУР, представлена в табл. 10.

Таблица 10

Структура соматической патологии у детей трёхлетнего возраста, родившихся с различными вариантами ЗВУР

	Гипотрофический вариант n=36	Гипопластический вариант n=20	Контрольная группа n=28	P
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушение обмена				
-гипотрофия I-II ст. (E46)	27 (75%)	16 (80%)	2 (8%)	p*=0,000 p**=0,000 p***=0,5
-резидуальные явления рахита (Q67.5–Q67.7)	32 (64,5%)	16 (80%)	2 (8%)	p*=0,000 p**=0,000 p***=0,5
- субклинический гипотиреоз (E03)	3 (8%)	5 (25%)	-	p***=0,05
Класс XI. Болезни органов пищеварения - функциональные нарушения кишечника (K59.9)	36 (100%)	20 (100%)	-	p*=0,000 p**=0,000 p***=0,8
Класс X. Болезни органов дыхания - рецидивирующие респираторные заболевания ((J00-J06)	25 (69,4%)	17 (85%)	4 (14,2%)	p*=0,000 p**=0,000 p***=0,5
Класс IX. Болезни системы кровообращения - Нарушение сердечного ритма (I49.9)	13 (36,1%)	15 (75%)	-	p*=0,000 p**=0,000 p***=0,005
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (Дисметаболическая нефропатия, малые аномалии почек и мочевыводящих путей) (Q60–Q64)	5 (10,9%)	6 (30%)	-	p*=0,000 p**=0,000 p***=0,04

Продолжение таблицы 10

	Гипотрофический вариант n=36	Гипопластический вариант n=20	Контрольная группа n=28	P
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки - атопический дерматит (L20.9)	6 (16,7%)	4 (20%)	-	p*=0,000 p**=0,000 p***=0,5
Класс III. Болезни органов кроветворения - анемия (D50, D51, D52, D53)	5 (13,8%)	4 (20%)	-	p*=0,000 p**=0,000 p***=0,5
Практически здоров	-	-	20(69,8%)	

Сумма превышает 100%, т.к. у одного ребёнка сочетается несколько заболеваний
 р* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
 р** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
 р*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Из представленных в таблице данных видно, что ни один ребёнок, родившийся с ЗВУР к трехлетнему возрасту не был здоров. В структуре заболеваемости ведущее место занимала патология обмена веществ в виде гипотрофии, остаточных явлений рахита, у части детей выявлен субклинический гипотиреоз. У всех детей регистрировались дисфункции кишечника. Подавляющее большинство детей страдало рецидивирующими респираторными заболеваниями. Нередкой находкой являлись кардиоваскулярные расстройства в виде нарушения сердечного ритма. У части детей обнаруживались дисметаболическая нефропатия, пиелозктазии, анемия, атопический дерматит. Выявлена высокая корреляционная связь между длительно сохраняющейся анемией (до 1 года) и формированием РЦОН у детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР ($r=+0,78$), с гипопластическим вариантом ЗВУР ($r=+0,83$).

3.2. Результаты лабораторно-инструментального обследования детей 3х лет, родившихся с ЗВУР

Как было изложено в главе 2, у наблюдаемых детей анализировались не только показатели гемограмм, но и рассчитывались интегральные гематологические индексы, дающие представление о состоянии гомеостатических систем организма (табл. 11).

Таблица 11

Показатели интегральных гематологических индексов у детей трёхлетнего возраста, родившихся с ЗВУР, ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Гипотрофический вариант n=36	Гипопластический вариант n=20	Контрольная группа n=28	p
ЛИИ	0,6±0,1	0,6±0,2	0,3±0,05	P*=0,0000 P**=0,0000 P***=0,5
ЛГИ	12,5±1,2	15,3±2,8	8,4±1,6	P*=0,0000 P**=0,0000 P***=0,09
ИА	2,2±0,3	2,1±0,1	0,8±0,1	P*=0,0000 P**=0,0000 P***=0,5
ЛИ	1,9±0,1	2,0±0,4	0,9±0,1	P*=0,0000 P**=0,0000 P***=0,5
ИСНМ	12,2±1,4	12,3±1,5	7,5±1,0	P*=0,0000 P**=0,0000 P***=0,7
ИСЛ	1,2±0,3	1,1±0,2	0,9±0,1	P*=0,0000 P**=0,0000 P***=0,5

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
 p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
 p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Независимо от клинического варианта ЗВУР при рождении, в трёхлетнем возрасте у детей наблюдались достоверно высокие показатели ЛИИ, ЛГИ и ИА, что свидетельствовало о наличии интоксикации эндогенного происхождения, вероятно, связанной с формирующимися очагами хронической инфекции. Повышенные показатели ЛИ, ИСНМ свидетельствовали о дисбалансе в системе клеточного, гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты. Отсутствие достоверных различий в показателях ИСЛ свидетельствовало об отсутствии активных очагов инфекции у детей, рождённых с ЗВУР. Выявлена прямая положительная корреляционная связь между показателем ИСЛ и наличием в анамнезе грудного вскармливания до 1,5 лет, ($r=+0,97$).

При анализе адаптационных реакций по Гаркави Л.Х. и соавт., (1977 г.) [41] были получены следующие результаты (табл. 12):

Таблица 12

Типы адаптационных реакций у детей 3х лет, родившихся с ЗВУР

Исследуемые показатели	Гипотрофический вариант n=36	Гипопластический вариант n=20	Контрольная группа n=28	p
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	
Реакция тренировки	3 (8,3%)	-	1 (3,6%)	p*=0,0000 p**=0,007 p***=0,005
Реакция спокойной активации	7 (19,4%)	6 (30%)	14 (50%)	p*=0,0000 p**=0,0000 p***=0,05
Реакция повышенной активации	15 (41,7%)	6 (30%)	13 (46,4%)	p*=0,0000 p**=0,0000 p***=0,5
Реакция переактивации	11 (30,6%)	8 (40%)	-	p*=0,0000 p**=0,0000 p***=0,5

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Подавляющее большинство (96,4%) детей контрольной группы имели нормальные показатели адаптивных реакций (т.е. реакции спокойной и повышенной активации). У детей, родившихся с ЗВУР, картина была иной. Несмотря на преобладание нормальных вариантов (61,1% при гипотрофическом варианте ЗВУР и 60% при гипопластическом варианте), около 40% детей из обеих групп имели патологические варианты адаптивных реакций с преобладанием переактивации, состоянием, граничащим со стрессом, что является основой для развития различных заболеваний.

При биохимическом исследовании детей, рождённых с ЗВУР, получены следующие результаты (табл. 13).

Таблица 13

Результаты биохимического исследования крови у детей 7-летнего возраста, родившихся с ЗВУР, ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Гипотрофический вариант n=36	Гипопластический вариант n=20	Контрольная группа n=28	p
Белок (г/л)	68,1±3,4	68,6±2,3	69,6±3,5	P*=0,07 P**=0,07 P***=0,5
Альбумин (г/л)	37,4±2,0	40,8±2,3	45,5±3,6	P*=0,000 P**=0,007 P***=0,005
Сахар (моль/л)	4,4±0,6	4,5±0,4	4,6±0,6	P*=0,07 P**=0,07 P***=0,07
Холестерин (моль/л)	4,0±0,6	4,3±0,4	4,3±0,5	P*=0,07 P**=0,07 P***=0,07
Триглицериды (моль/л)	0,7±0,2	0,8±0,2	1,3±0,3	P*=0,000 P**=0,000 P***=0,05

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
 p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
 p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Из таблицы следует, что средние показатели общего белка, сахара, холестерина у детей, родившихся с ЗВУР, не отличались от детей контрольной группы. Найдены достоверное относительное снижение содержания альбумина и триглицеридов сыворотки крови, не зависящие от варианта ЗВУР при рождении. Полученные результаты свидетельствуют о наличии нарушения белкового и жирового обмена у наблюдаемого контингента детей.

Средние показатели гормонов тиреоидного комплекса у наблюдаемых детей выглядели следующим образом (табл. 14).

Таблица 14

Средние показатели гормонов тиреоидного комплекса у детей трёхлетнего возраста, родившихся с ЗВУР, (M ± m)

Исследуемые показатели	Гипотрофический вариант n=36	Гипопластический вариант n=20	Контрольная группа n=28	p
ТТГ (мМЕ/л)	2,14±0,77	2,2±0,8	2,3±0,7	p*=0,08 p**=0,45 p***=0,21
СТ4 (нг/дл)	15,5±3,32	15,9±3,6	16,4 ±3,0	p*=0,46 p**=0,33 p***=0,39

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем

p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем

p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Средние показатели уровней гормонов тиреоидного комплекса достоверно не различались с аналогичными показателями детей контрольной группы. Оценка индивидуальных показателей содержания гормонов тиреоидного комплекса показала следующие результаты (табл. 15).

Результаты анализа индивидуальных показателей уровня тиреоидных гормонов у наблюдаемых детей, (%)

	Гипотрофический вариант n=36		Гипопластический вариант n=20		Контрольная группа n=28	p	
	N	↑	N	↑	N	↑	
ТТГ (мМЕ/л)	33 (92%)	3 (8%)	15 (75%)	5 (25%)	28 (100%)	-	P*=0,000 P**=0,000 P***=0,000
СТ4 (нг/дл)	36 (100%)	-	20 (100%)	-	28 (100%)	-	-

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем

p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем

p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Повышение ТТГ (тиреотропного гормона) свидетельствует о гипофункции щитовидной железы. Так как по результатам неонатального скрининга врождённый гипотиреоз у всех наблюдаемых детей не был выявлен, то данную ситуацию мы рассматриваем как субклинический гипотиреоз.

Таким образом, основными объективными критериями нарушения состояния здоровья детей раннего возраста, родившихся с ЗВУР, являются: резидуальные явления ПП ЦНС, отставание в нервно-психическом развитии, рецидивирующие ОРЗ, функциональные расстройства кишечника, функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы, субклинический гипотиреоз. При наблюдении за маловесными при рождении детьми в соответствии с общепринятыми стандартами 60% из числа обследованных детей были отнесены к группе здоровья II, а 40% - к III группе здоровья. По нашему мнению, во избежание раннего формирования хронических заболеваний у данного контингента детей целенаправленное и систематическое наблюдение не только педиатра, но и бригады «узких» специалистов с проведением реабилитационных мероприятий должно проводиться не только до года, но и на протяжении всего периода раннего детства.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЁННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

4.1. Состояние здоровья женщин, течения беременности, родов у женщин, родивших детей с ЗВУР

Процессы роста и развития организма ребёнка протекают неравномерно и быстро реагируют на неблагоприятные экзо- и эндогенные факторы, действующие во время беременности. Длительное неблагоприятное воздействие на внутриутробное развитие плода (эпигенетические факторы) помимо негативного влияния на рост и развитие висцеральных органов может приводить и к нарушению генетической программы развития плода [165].

Нами проведено клинико-лабораторное обследование 53 доношенных новорождённых, родившихся с ЗВУР, и изучено состояние их здоровья до 3х лет.

Оказание помощи детям, рожденным с ЗВУР, в неонатальный период осуществлялось по неонатальным стандартам (Н.Н. Володин, 2007) и включало:

- первичную реанимацию по приказу № 372 МЗ РФ «О совершенствовании первичной и реанимационной помощи новорожденным в родильном зале» от 28 декабря 1995 г.

- мониторинг жизненно важных функций с использованием полифункциональных мониторов

- проведение лабораторных и инструментальных исследований

- респираторную поддержку (все современные модификации ИВЛ)

- вскармливание, в том числе специальными искусственными смесями

- фототерапия

- инфузионно-трансфузионная терапия

- коррекция гемостаза

- выхаживание и первичная реабилитация в отделении патологии новорождённых

Все семьи детей проживали в г. Екатеринбурге и Свердловской области. Все дети родились в НИИ ОММ. Средний возраст матерей составил: 29 лет ($\pm 5,5$). Большинство женщин, родивших детей с ЗВУР, имели среднее образование (54,8% - при гипотрофическом варианте, 68,2% - при гипопластическом), без образования в каждой группе было по 1 женщине; вредные привычки встречались у женщин всех исследуемых групп (никотинозависимость) – 9,7% при гипотрофическом варианте ЗВУР, 27,3% - при гипопластическом варианте ЗВУР; в 16,1% случаев при гипотрофическом варианте – медработники (медсёстры и врачи), в 13,6% случаев – при гипопластическом варианте. В 9,7% случаев при гипотрофическом варианте и 18,2% при гипопластическом варианте у женщин, предыдущие беременности заканчивались рождением маловесных детей (недоношенных, и доношенных с ЗВУР). При корреляционном анализе выявлена слабая корреляционная связь между рождением маловесными предыдущих детей и настоящих с ЗВУР ($r=+0,36$).

Нами проанализированы средние антропометрические показатели, и особенности физического развития матерей, родивших детей с ЗВУР, на момент наступления беременности. Низкое физическое развитие (ИМТ < 19) было выявлено у 7 (22,6%) женщин, родивших детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР и 5 (22,7%) - родивших детей с гипопластическим вариантом ЗВУР, что может быть обусловлено «конституциональными» особенностями женщины. Образно говоря, размеры плода зависят от сочетания «стремления» плода к росту и возможностью материнского организма ответить на это «стремление» [198].

Ожирение (ИМТ > 30) было выявлено у 7 матерей (31,8%) среди женщин, родивших детей с гипопластическим вариантом ЗВУР, и в 3,2% случаев (1 женщина) – родившая ребёнка с гипотрофическим вариантом ЗВУР, что соответствует данным, полученным Л.В. Макаренко [107].

Мы провели анализ состояния здоровья матерей, родивших детей с ЗВУР, и получили следующие результаты (табл. 16).

Таблица 16

Структура заболеваемости женщин, родивших детей с различными вариантами ЗВУР

Класс болезней по МКБ X	Гипотрофический вариант n=31	Гипопластический вариант n=22	Контрольная группа n=25	P
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	
Болезни системы кровообращения (артериальная гипертензия)	12 (38,7%)	14 (63,6%)	2 (8%)	p*=0,00015 p**=0,0000 p***=0,0005
Болезни крови, кроветворных органов (анемии)	2 (6,5%)	4 (18,2%)	-	p***=0,0005
Болезни органов пищеварения (гастрит, колит, холецистит)	6 (19,4%)	8 (36,4%)	6 (24%)	p*=0,00015 p**=0,0000 p***=0,0005
Болезни мочеполовой системы (хр. пиелонефрит)	10 (32,3%)	8 (36,4%)	3 (12%)	p*=0,00015 p**=0,0000 p***=0,0005
Болезни эндокринной системы (ожирение, гипотиреоз)	6 (19,4%)	11 (50%)	4 (16%)	p*=0,00015 p**=0,0000 p***=0,0005
Болезни органов дыхания (хр. бронхит, бронхиальная астма)	3 (9,7%)	-	1(4%)	p*=0,00015 p**=0,0000
Заболевания кожи и её придатков	2 (6,5%)	-	1 (4%)	p*=0,00015 p**=0,0000
Практически здорова	1 (3,2%)	-	7 (28%)	p*=0,00015 p**=0,0000

*общее число наблюдений не соответствует 100%, т.к. имеется сочетание заболеваний у одной матери

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем

p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем

p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Из таблицы следует, что частота и структура заболеваемости матерей, родивших детей с ЗВУР, по многим показателям различалась с таковой у матерей контрольной группы. Только 1 мать, родившая ребёнка с гипотрофическим вариантом ЗВУР, была здоровой. Различалась структура заболеваемости у женщин, родивших детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР и гипопластическим. Если при гипотрофическом варианте с одинаковой частотой регистрировались артериальная гипертензия и заболевания мочеполовой системы (1 место), то у женщин, родивших детей с гипопластическим вариантом, в структуре заболеваемости лидировали артериальная гипертензия (1 место), болезни эндокринной системы (2 место), а затем уже с одинаковой частотой болезни органов пищеварения и мочеполовой систем. Достоверно, чаще у этих женщин выявлялись анемии беременных. Течение беременности у матерей, родивших детей с ЗВУР, имело следующие особенности (табл. 17).

Таблица 17

Течение беременности у женщин, родивших детей
с различными вариантами ЗВУР

	Гипотрофический вариант n=31	Гипопластический вариант n=22	Контрольная группа n=25	P
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	
Преэклампсия				
Лёгкой степени	15 (48,4%)	4 (18,3%)	10 (40%)	P*=0,1 P**=0,05 P***=0,012
Средней степени	13 (41,9%)	9 (40,9%)	-	P***=0,471
Тяжёлой степени	3 (9,7%)	9 (40,9%)	-	P***=0,0012
ХФПН				
Компенсированная	10 (32,3%)	4 (18,2%)	5 (20%)	P*=0,155 P**=0,438 P***=0,013
Субкомпенсированная	17 (54,8%)	6 (27,3%)	-	P***=0,012
Декомпенсированная	4 (12,9%)	12 (54,5%)	-	P***=0,022

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем

p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем

p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Согласно приведённым данным в таблице видно, что у матерей, родивших детей с ЗВУР, самым частым осложнением беременности являются преэклампсия и ХФПН. Эти состояния характеризуются накоплением в тканях и биологических жидкостях организма продуктов патологического обмена веществ, метаболитов, образовавшихся в результате нарушения регуляторных функций, деструкции клеточных и тканевых структур и проявляется эндогенной интоксикацией не только у женщин, но и у плодов. Однако, как в контрольной группе, так и в группе матерей, родивших детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР, гестоз лёгкой степени регистрируется с одинаковой частотой (48,4 и 40%, соответственно), преэклампсия тяжёлой степени выявляется в редких наблюдениях. У матерей, родивших детей с гипопластическим вариантом ЗВУР частота гестоза лёгкой степени была достоверно ниже (18,2%), преобладали преэклампсия средней и тяжёлой степеней, регистрируемые с одинаковой частотой (40,9%). Аналогичная ситуация прослеживается и в отношении ХФПН. Она выявлялась у всех женщин, родивших доношенных маловесных детей. Однако, при гипотрофическом варианте ЗВУР, преобладали компенсированная и субкомпенсированная формы (54,8% и 12,9%), а при гипопластическом варианте – субкомпенсированная и декомпенсированная (27,3% и 54,5%). Выявлена сильная положительная корреляционная связь между наличием у женщины ХФПН, декомпенсированной формы и рождением ребёнка с гипопластическим вариантом ЗВУР ($r=+0,86$) или тяжёлой степенью (III) гипотрофического варианта ЗВУР ($r=+0,88$).

Независимо от варианта ЗВУР, регистрация наличия ЗВУР, как правило, происходит в сроке гестации 31-32 недели. У подавляющего большинства матерей (в 71% случаев – при гипотрофическом варианте, в 77,1% - при гипопластическом варианте). По этому поводу женщины получали стационарное лечение в соответствии с современными технологиями.

Акт родов – самое яркое проявление адаптационных возможностей ребёнка. По классическому определению Ганса Селье (1936) [258], это «самое короткое и самое опасное путешествие в жизни». А для детей с ЗВУР, даже нормальное течение родового акта, может быть травматичным, осложняться асфиксией и родовыми повреждениями [146,161].

Нами проанализирован характер течения родов у матерей наблюдаемых детей (рис. 6)

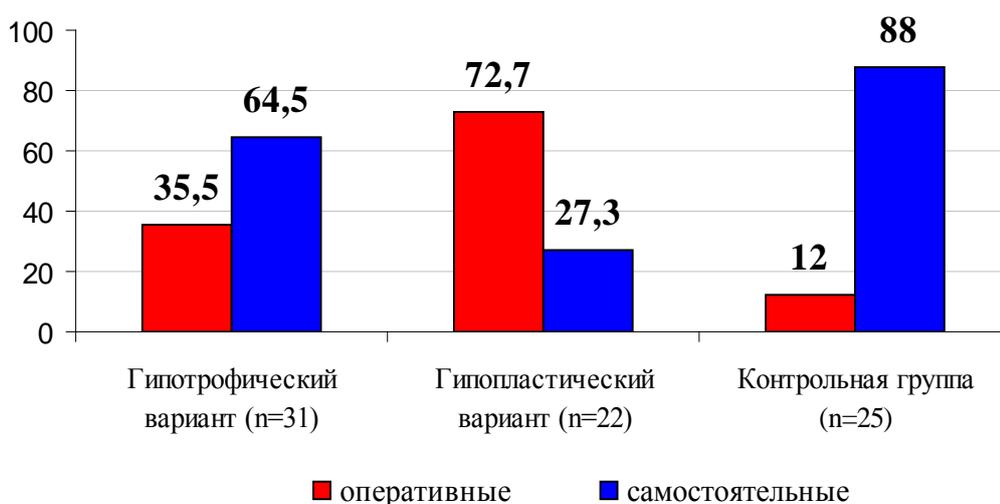


Рис. 6. Характер течения родов у матерей детей с ЗВУР, (%)

При наличии гипотрофического варианта ЗВУР большинство детей родились в результате самостоятельных родов. При гипопластическом варианте ЗВУР картина была противоположная. Большинство детей родилось оперативным путём.

После рождения ребёнка осматривались плацента и определялась её масса. У детей контрольной группы средняя масса плаценты составляла $561 \pm 40,6$ граммов, у детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР – 450 ± 69 граммов, у детей, рождённых с гипопластическим вариантом – 406 ± 39 граммов. Выявлена прямая положительная корреляционная связь между малой массой плаценты и рождением ребёнка с малым весом, независимо от варианта ЗВУР ($r=+0,75$).

При обзорной микроскопии у всех детей, родившихся с ЗВУР, в плаценте определялись различные изменения в виде кальцинатов, инфарктов, очагов фиброза, гемангиом, тромбозов сосудов, признаков плацентита.

Все эти изменения являются причинами развития плацентарной недостаточности, сопровождающейся нарушением транспортной, трофической, эндокринной, метаболической функций, приводящей к развитию хронической гипоксии и задержке роста плода [161].

4.2. Особенности течения неонатального периода у детей, родившихся с ЗВУР

Нами проанализирована оценка по шкале Апгар, в соответствии с МКБ-10 (табл. 18) у наблюдаемых пациентов.

Таблица 18

Оценка по шкале Апгар у наблюдаемых новорождённых с ЗВУР на 1 и 5 минутах жизни

	Гипотрофический вариант n=31	Гипопластический вариант n=22	Контрольная группа n=25	P
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	
На 1 минуте				
1-3 балла (P21.0)	-	1 (4,5%)	-	-
4-7 баллов (P21.1)	30 (96,8%)	20(90,9%)	8 (32%)	P*=0,00005 P**=0,0005 P***=0,1
8-10 баллов	1 (32%)	1 (4,5%)	17 (68%)	P*=0,002 P**=0,29 P***=0,186
На 5 минуте				
1-3 балла	-	-	-	-
4-7 баллов	5 (16,1%)	6 (27,3%)	-	P***=0,0097
8-10 баллов	26 (83,9%)	16 (72,7%)	25 (100%)	P*=0,179 P**=0,002 P***=0,167

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
 p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
 p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Оценка по шкале Апгар при рождении на 1 минуте у детей, родившихся с ЗВУР, в большинстве случаев были 4-7 баллов - при гипотрофическом варианте – в 96,8%, при гипопластическом – в 90%. На 5 минуте – при гипотрофическом варианте ЗВУР – в 12,9% оценки достигают 7 баллов, в большинстве случаев (83,9%) – 8-10 баллов. При гипопластическом варианте – в 27,3% случаев – 7 баллов, в 72,7% случаев – 8-10 баллов. Выявлена высокая положительная корреляционная связь между острой гипоксией в родах и ростом в возрасте 3х лет у детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР ($r=+0,69$).

Антропометрические показатели наблюдаемых новорождённых выглядели следующим образом (табл. 19).

Таблица 19

Антропометрические показатели новорождённых с задержкой
внутриутробного развития, ($M \pm m$)

Показатели физического развития	Гипотрофический вариант n=31	Гипопластический вариант n=22	Контрольная группа n=25	P
Масса тела (г)	2608±140 2270 - 2660	2235±254 1750 - 2490	3422±207 3050 - 3800	p*=0,000 p**=0,000 p***=0,000
Длина тела (см)	48,9±1,3 48 - 53	45,0±2,4 40 - 47	51,8±1,5 49 - 53	p*=0,000 p**=0,000 p***=0,000
Окружность головы (см)	33,0±1,2 31 - 34	31,7±1,4 28 - 33	34,3±0,8 33 - 36	p*=0,000 p**=0,000 p***=0,000
Окружность груди (см)	31,7±1,0 30 - 34	30,4±1,9 29 - 33	34,4±0,9 33 - 36	p*=0,000 p**=0,0000 p***=0,000
Индекс Кетле 1	53,0±1,7	49,1±2,3	66,1±3,1	p*=0,0001 p**=0,000 p***=0,000

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Масса детей, как с гипотрофическим, так и с гипопластическим вариантом ЗВУР, достоверно различалась с таковой у детей контрольной группы. Длина тела достоверно отличалась от показателей группы контроля только у детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР. Разницы в показателях окружности головы, груди у детей с ЗВУР нет и контрольной групп, не было. Достоверно ниже у детей, родившихся с ЗВУР, индекс Кетле 1, характеризующий соотношение массы и длины тела при рождении.

Адаптационный период у обследованных новорождённых протекал напряжённо. Гипоксия и стресс во время беременности и родов способствовала не только более низкой оценке по Апгар, но и возникновению обменно-электролитных нарушений (табл. 20).

Таблица 20

Частота нарушения некоторых показателей обмена веществ у детей, родившихся с ЗВУР в раннем неонатальном периоде

Наименование патологии (МКБ X)	Гипотрофический вариант n=31	Гипопластический вариант n=22	Контрольная группа n=25	p
	абс, (%)	абс, (%)	абс, (%)	
Полицитемия (P 61.1)	20(64,5%)	14(56%)	5 (20%)	p*=0,00015 p**=0,0000 p***=0,02
Гипербилирубинемия (P 59.9)	26 (84,4%)	15(68,2%)	-	p***=0,05
Транзиторная гипогликемия (P 70.4)	12(38,7%)	8(32%)	-	p***=0,1
Транзиторная гипокальциемия (P 71.9)	4(12,9%)	3(12%)	-	p***=0,1
Анемия (P 61.4)	7(22,6%)	6(24%)	-	p***=0,1

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем

p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем

p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

У наблюдаемых детей в раннем неонатальном периоде регистрировались такие состояния как – полицитемия, гипогликемия, гипокальциемия, анемия, частота которых не зависела от варианта ЗВУР.

Всем новорождённым детям проводилась оценка неврологического статуса. Структура неврологической патологии представлена в (табл. 21).

Таблица 21

Структура неврологической патологии у новорождённых с ЗВУР

Наименование Патологии (МКБ X)	Гипотрофи- ческий вариант n=31	Гипопласти- ческий вариант n=22	Контрольная группа n=25	P
	Абс., (%)	Абс., (%)	Абс., (%)	
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (P 91.0)				
церебральная ишемия I	10(32,3%)	3(13,6%)	-	p***=0,05
церебральная ишемия II	8(25,8%)	8(36,4%)	-	p***=0,05
церебральная ишемия III	8(25,8%)	7(37,8%)	-	p***=0,05
Ишемически- геморрагическое поражение ЦНС	5(16,1%)	4(18,2)	-	p***=0,05
Отклонений не выявлено	-	-	25 (100%)	-

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
 p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
 p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

При гипотрофическом варианте ЗВУР примерно с одинаковой частотой выявлялись ишемия мозга I степени (41,9%), ишемия мозга II-III степени (54,6%), то при гипопластическом варианте, большинство детей (77,3%) с ишемией мозга II-III степени. Частота ишемически-геморрагического поражения ЦНС при гипопластическом варианте ЗВУР (18,2%), было так же достоверно выше, чем при гипотрофическом варианте (16,1%).

Структура заболеваемости у наблюдаемых детей в периоде новорождённости выглядела следующим образом (табл. 22).

Таблица 22

Структура заболеваемости у наблюдаемых детей в периоде новорождённости

Наименование Патологии (МКБ X)	Гипотрофический вариант n=31	Гипопластический вариант n=22	Контрольная группа n=25	P
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	
Гемолитическая болезнь новорождённого (P 55)	3(9,6%)	-	-	
Инфекционно-воспалительные заболевания				
- омфалит (P 38)	7(22,6%)	4(18,2%)	-	p***=0,1
- нарушение колонизации кишечника	12(38,7%)	8(36,4%)	-	p***=0,05
- пневмония (P 23)	1(3,2%)	-	-	
Преходящая ишемия миокарда (P 29.4)	22(71%)	15(68,2%)	-	p***=0,05
Анемия (P 61.4)	12(38,7%)	9(40,9%)	-	p***=0,05
Отклонений не выявлено	-	-	25 (100%)	-

*общее число наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких заболеваний у одного больного

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем

p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем

p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Структура заболеваемости в периоде новорождённости принципиально не зависит от варианта ЗВУР. С наибольшей частотой у наблюдаемых детей регистрировались гипербилирубинемия и синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы в виде транзиторной ишемии миокарда, что подтверждалось результатами ЭКГ. Проведённая ЭХО-КГ, помимо изложенного позволила выявить длительные сроки функционирования фетальных коммуникаций (45,2%) при гипотрофическом варианте и (59,1%) при гипопластическом варианте. Наличие дополнительных хорд левого желудочка (90,3% - при гипотрофическом варианте и 90,9% - при

гипопластическом варианте).

Достоверно чаще у наблюдаемых детей выявлялись локальные инфекционно-воспалительные заболевания, частота которых не зависела от варианта ЗВУР.

Таким образом, в раннем неонатальном периоде наблюдался целый спектр патологических состояний, препятствующий не только своевременной выписке детей из родильного дома, но и требующих выхаживания в условиях специализированных отделений, что и было сделано. Условия выхаживания детей, родившихся с ЗВУР, представлены на рисунке (рис. 7).



Примечание: P*=0,000 P**=0,000 P***=0,000

Рис. 7 Условия выхаживания детей, родившихся с ЗВУР, (%)

Как видно из рисунка, дети, родившиеся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, лучше проделывали ранний адаптационный период. Выписано из роддома было большинство детей - 58 % детей. А 35,5% детей нуждались в переводе на II этапы выхаживания в отделение ранней реабилитации.

2 ребёнка (6,5%) требовали реанимационных мероприятий в раннем неонатальном периоде. Совершенно иначе выглядела картина при гипопластическом варианте: домой был выписан только один ребёнок (4,5%). Достоверно чаще эти пациенты нуждались в пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии (18,2%). Подавляющее большинство (77,3%) детей нуждалось в выхаживании в условиях специализированного отделения патологии новорождённых. Длительность лечения в стационаре новорождённых с гипотрофическим вариантом ЗВУР составила $19,0 \pm 2,5$ дней, при гипопластическом – $24,0 \pm 2,0$ дней ($p < 0,05$).

4.3. Результаты клинико-лабораторного обследования детей, родившихся с ЗВУР в возрасте 1 месяца жизни

В возрасте 1 месяца жизни оценена динамика физического развития, вскармливания детей, проведено исследование гематологических и биохимических показателей.

При анализе характера вскармливания установлено, что большинство детей из обеих сравниваемых групп (83,9% при гипотрофическом и 72,7% при гипопластическом варианте) были приложены к груди в первые 30 минут после рождения. На протяжении первого месяца жизни высокий процент грудного вскармливания сохранялся: его получали: 90,3% детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, и у 81,8% детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР. В возрасте 1 месяца проанализированы и показатели физического развития (табл. 23).

Антропометрические данные детей, рожденных с синдромом задержки роста плода, в возрасте 1 месяца, ($M \pm m$)

Показатели Физического развития	Гипотрофический вариант n=31	Гипопластический вариант n=22	Контрольная группа n = 25	p
Масса тела (г)	3641±554	3081±489	4438±350	P*=0,000 p**=0,000 p***=0,0003
Длина тела (см)	53±2	50±2,8	54,5±1,8	P*=0,000 p**=0,000 p***=0,000
Окружность головы (см)	34,0±1,2	33,7±1,5	36,8±1,3	P*=0,1 p**=0,02 p***=0,02
Окружность груди (см)	34,7±1,0	32,6±1,9	37,2±1,1	P*=0,031 p**=0,000 p***=0,000

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Из представленной таблицы видно, что в возрасте 1 месяца средние антропометрические показатели детей, родившихся с ЗВУР, достоверно различались не только с данными детей контрольной группы, но и между собой.

Средняя прибавка в массе детей контрольной группы 904 ± 45 гр., у детей, родившихся с гипотрофическим вариантом 1033 ± 35 гр., с гипопластическим - 841 ± 40 гр..

Увеличение роста среди детей контрольной группы произошло в среднем на 3,01 см, при гипотрофическом варианте ЗВУР – 4,0 см, при гипопластическом варианте – на 5,01 см.

Индивидуальные характеристики темпов роста и прибавки в массе тела представлены в таблице (табл. 24).

Индивидуальные характеристики динамики нарастания массы и длины тела
у детей, родившихся с ЗВУР на первом месяце жизни

Антропометрические показатели	Гипотрофический вариант n=31	Гипопластический вариант n=22	Контрольная группа n = 25	P
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	
Прибавки массы тела				
- менее 600 гр.	4(12,9%)	4(18,2%)	-	P***=0,5
- 600 гр.	2(6,5%)	3(13,6%)	1(4%)	P*=0,6 P**=0,07 P***=0,08
- 601 – 900 гр.	4(12,9%)	4(18,2%)	11(44%)	P*=0,000 P**=0,000 P***=0,6
- более 900 гр.	21 (67,7%)	11(50%)	13(52%)	P*=0,067 P**=0,1 P***=0,1
Увеличение длины тела				
- менее 3,0 см	5(16,1%)	-	1(4,5%)	P*=0,000
- на 3,0 см	11(35,5%)	7(31,8%)	9(40,9%)	P*=0,2 P**=0,4 P***=0,1
- 3,1 – 4,0 см	7(22,6%)	2(9,1%)	10(45,5%)	P*=0,000 P**=0,000 P***=0,005
- более 4,0 см	8(25,8%)	12 (54,5%)	2 (9,1%)	P*=0,000 P**=0,000 P***=0,000

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Приведённые данные показывают, что независимо от варианта ЗВУР при рождении, большинство детей имели прибавки в массе больше, чем средние долженствующие (в основном, более 900 грамм). Это соответствовало закономерности, характерно и для практически здоровых детей. Однако, имелись и различия. В группе детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, только 19,4% имели прибавку в массе ниже долженствующей или среднюю долженствующую (600 гр). В группе

детей с гипопластическим вариантом таких детей оказалось 31,8%, т.е. каждый третий ребёнок имел отставание в нарастании массы уже с рождения. Аналогичная ситуация прослеживалась и в отношении длины тела. Около половины детей имели прибавку в росте больше должествующей. Имелись и различия. В группе детей с гипотрофическим вариантом у 51,9% детей прибавка в росте была менее должествующей или среднедолжествующей. При гипопластическом варианте отчётливо преобладали дети, имеющие более интенсивный рост.

Биохимические показатели у новорождённых детей представлены в (табл. 25).

Таблица 25

Показатели биохимического исследования крови у детей в возрасте 1 месяца, родившихся с ЗВУР, ($M \pm m$)

Исследуемый Показатель	Гипотрофический вариант n = 31	Гипопластический вариант n = 22	Контрольная группа n = 25	p
Белок (г/л)	53,7±0,4	52,7±0,3	65,6±0,5	P*=0,000 p**=0,000 p***=0,418
Альбумин (г/л)	34,6±0,2	33,8±0,3	42,5±0,6	P*=0,000 p**=0,000 p***=0,287
Сахар (ммоль/л)	4,4±0,6	4,5±0,4	4,6±0,6	P*=0,194 p**=0,408 p***=0,24
Холестерин (ммоль/л)	3,4±0,6	3,3±0,4	4,3±0,5	P*=0,000 p**=0,0002 p***=0,374
Триглицериды (ммоль/л)	1,0±0,2	1,2±0,2	1,3±0,3	P*=0,018 p**=0,46 p***=0,029

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
 p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
 p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Полученные результаты, свидетельствуют о том, что возникшие внутриутробно нарушения обмена веществ, связанные с воздействием неблагоприятных факторов, сохраняется в течение первого месяца жизни, и возможно, требуют назначения медикаментозных средств, активирующих обмен веществ.

Результаты исследования уровня гормонов тиреоидного комплекса у детей, в возрасте 1 месяца, родившихся с ЗВУР, представлены в таблице (табл. 26).

Таблица 26

Результаты исследования уровня гормонов тиреоидного комплекса у детей 1-месячного возраста, родившихся с ЗВУР, (M ± m)

Исследуемый показатель	Гипотрофический вариант n = 31	Гипопластический вариант n = 22	Контрольная группа n = 25	P
ТТГ (мМЕ/л)	2,6±0,77	3,2±0,8	2,4±0,7	P*=0,134 p**=0,32 p***=0,259
СТ4 (нг/дл)	12,5±0,3	15,9±0,6	17,4±3,0	P*=0,438 p**=0,136 p***=0,206

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Уровни тиреоидных гормонов у детей, родившихся с ЗВУР, достоверно не различались с таковыми у практически здоровых детей. Это связано с тем, что ребёнок в первый месяц получает в достаточном количестве все необходимые гормоны с грудным молоком.

Мы исследовали показатели интегральных гематологических индексов у детей в возрасте 1 месяца, родившихся с ЗВУР (табл. 27).

Показатели интегральных гематологических индексов в
возрасте 1 месяца, родившихся с ЗВУР, ($M \pm m$)

Исследуемый Показатель	Гипотрофический вариант n = 31	Гипопластический вариант n = 22	Контрольная группа n = 25	P
ЛИИ	0,5±0,05	0,6±0,05	0,3±0,05	P*=0,08 p**=0,24 p***=0,36
ЛГИ	42,7±7,3	53,8±4,6	32,4±3,8	P*=0,000 p**=0,000 p***=0,000
ИА	7,0±0,05	7,5±0,1	1,1±0,05	P*=0,000 p**=0,000 p***=0,281
ЛИ	2,8±0,06	3,2±0,7	1,0±0,03	P*=0,005 p**=0,000 p***=0,000
ИСНМ	4,8±1,0	3,7±0,6	7,0±0,6	P*=0,000 p**=0,000 p***=0,000
ИСЛ	0,4±0,1	0,8±0,05	0,6±0,03	P*=0,17 p**=0,000 p***=0,02

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Из таблицы видно, что показатели интегральных гематологических индексов свидетельствовали о возможном наличии эндогенной интоксикации, внутриутробной сенсибилизации антигенами различного происхождения (ЛИИ, ЛГИ, ИА), а так же внутриутробно сформировавшемся дисбалансе в системе клеточного, гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты.

Всем наблюдаемым детям на протяжении первого месяца жизни определялась динамика уровня фетального гемоглобина (*FHb*) (табл. 28).

Уровень фетального гемоглобина (FНb) в крови исследуемых детей, ($M \pm m$)

Возраст (сутки)	Гипотрофический вариант n=31	Гипопластический вариант n=22	Контрольная группа n = 25	P
1 сутки	84±1,0	85±1,0	70±1,0	P*=0,000 p**=0,000 p***=0,05
5 – 7 сутки	79±1,0	80±1,0	60±1,0	P*=0,000 p**=0,000 p***=0,1
14 – 15 сутки	63±1,0	70±1,0	50±1,0	P*=0,000 p**=0,000 p***=0,05
21 – 28 сутки	10±1,0	14±1,0	2±1,0	P*=0,000 p**=0,000 p***=0,000

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Согласно представленным данным, у здоровых детей к концу неонатального периода состав гемоглобина полностью соответствует составу гемоглобина взрослых. При ЗВУР содержание HbF достоверно ($p=0,0000$) выше, чем у практически здоровых детей. А т.к. HbF является одним из маркёров тканевой гипоксии, то очевидно, что у детей, родившихся с ЗВУР, состояние тканевой гипоксии сохраняется на протяжении всего первого месяца жизни, причём, при гипопластическом варианте оно более выражено.

Все новорождённые дети с ЗВУР, относились ко II группе здоровья.

Таким образом, объективными признаками нарушения состояния здоровья детей, родившихся с ЗВУР, в периоде новорождённости, являются: обменно-электролитные нарушения (гипогликемия, гипопроteinемия), полицитемия и высокое содержание фетального гемоглобина, анемия, перинатальные поражения ЦНС, синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы, дисфункцией ЖКТ. Темпы роста нарастания массы тела достоверно

не превышали практически здоровых детей. Всё указанное, диктует о необходимости проведения коррекционных мероприятий, начиная с раннего неонатального периода и их продолжения на амбулаторно-поликлиническом этапе с позиций мультидисциплинарного подхода.

ГЛАВА 5. ТАКТИКА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ, НА ПРОТЯЖЕНИИ ТРЁХ ЛЕТ ЖИЗНИ И ОЦЕНКА ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ

5.1. Наблюдение и реабилитации детей, родившихся с ЗВУР, на протяжении трёх лет жизни

На основании изучения факторов, определяющих нарушение состояния здоровья детей, родившихся с ЗВУР, в периоде новорожденности и раннего возраста, нами разработана технология диспансерного наблюдения и реабилитации наблюдаемого контингента детей «Оптимизация тактики наблюдения и реабилитации детей раннего детского возраста, рождённых с задержкой роста плода», которая утверждена Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития 24.02.2010г., ФС № 2010/044.

Приводим обобщённые данные об объективных признаках нарушения состояния здоровья детей, родившихся с ЗВУР, на протяжении трёх лет жизни (табл. 29)

Таблица 29

Объективные признаки нарушения здоровья у детей, родившихся с ЗВУР, на протяжении трёх лет жизни

I. ПЕРИОД НОВОРОЖДЁННОСТИ

1. Симптомы перенесённой гипоксии
 - полицитемия
 - высокое содержание фетального гемоглобина
2. Метаболические нарушения
 - транзиторная гипогликемия, гипокальциемия, гипопропротеинемия, гипербилирубинемия
3. Ранняя анемия
4. Симптомы дизадаптации ССС
5. Перинатальная патология нервной системы
6. Признаки функциональной и морфологической незрелости

II. 1 МЕСЯЦ

1. Отставание в физическом развитии
2. Сохраняющиеся высокие показатели фетального гемоглобина
3. Сохраняющиеся нарушения обменных процессов – гипопропротеинемия, снижение триглицеридов
4. Функциональные нарушения ССС
5. Перинатальная патология нервной системы
6. Функциональные расстройства кишечника

III. ПЕРИОД РАННЕГО ДЕТСТВА

1. Расстройство питания
2. Резидуальные явления перинатального поражения ЦНС
3. Отставание в нервно-психическом развитии
4. Рецидивирующие ОРЗ
5. Функциональные расстройства кишечника
6. Функциональные расстройства ССС
7. Резидуальные явления рахита
8. Субклинический гипотиреоз
9. Длительная циркуляция фетального гемоглобина

В связи с вышеизложенным, представляем технологию диспансерного наблюдения и перечень специалистов, привлечение которых, по нашему мнению, необходимо для наблюдения за детьми, родившимися с ЗВУР (табл. 30)

Технология диспансерного наблюдения детей, родившимися с ЗВУР
на протяжении трёх лет жизни

Кратность наблюдения специалистами	Проводимые мероприятия
<p>1. Педиатр - после выписки из лечебного учреждения, 14, 21 сутки, в возрасте 1 месяц и затем ежемесячно до 1 года, с 1 года до 3х лет 1 раз в 3 месяца, по показаниям - ежемесячно</p>	<p>Контроль динамики физического развития - вес, рост, окружность головы, окружность груди - в возрасте 1 месяц и затем ежемесячно до 1 года, с 1 года до 3х лет 1 раз в 3 месяца (и по показаниям). Биохимический анализ крови в 1 и 3 месяца. Расчёт питания ежемесячно на первом году, охрана и поддержка грудного вскармливания, индивидуальный подбор лечебных и лечебно-профилактических смесей, продуктов и блюд прикорма. На втором и третьем годах - индивидуальная оценка качественного и количественного состава рациона питания ежеквартально. Исследование микробиоценоза кишечника и копрологический анализ (кратность по индивидуальным показаниям)</p>
<p>2. Невролог - 1 раз в месяц в течение первых 6 месяцев жизни, затем 1 раз в 3 месяца (и по показаниям), на втором-третьем годах жизни привлечение психолога (по показаниям)</p>	<p>Контроль роста окружности головы, определение уровня нервно-психического развития, клиническая и инструментальная оценка неврологического статуса (НСГ, УЗДГ, рентгенография шейного отдела позвоночника, черепа (по показаниям), коррекция выявленных нарушений)</p>
<p>3. Окулист - на 1 месяце жизни, в 3 месяца, далее по показаниям</p>	<p>Состояние глазного дна</p>
<p>4. Хирург, ортопед - на 1-м месяце, в 12 месяцев, далее – индивидуально по показаниям</p>	<p>Выявление проявлений соединительно-тканной дисплазии – пупочные, паховые, пахово-мошоночные грыжи, крипторхизм, гипоспадии, дисплазии тазобедренных суставов, а так же хирургическая коррекция</p>

Кратность наблюдения специалистами	Проводимые мероприятия
Консультация ЛОР-врача в 3 месяца; затем в 1 год, 2 года, 3 года	Сурдологический контроль, санация носоглотки (по показаниям)
Кардиолог – в 1 месяц, затем 1-2 раза в год на 1, 2, 3 годах	ЭХО-КГ, ЭКГ, углублённое исследование состояния ССС
Нефролог – по показаниям	Анализ родословной, ОАМ, УЗИ почек
Генетик - детям с ЗВУР II - III степени, и с множественными микроаномалиями развития	Анализ родословной, исключение генетической и хромосомной патологии. Кариотипирование по показаниям
Эндокринолог , определение уровня гормонов щитовидной железы (в 2 месяца, затем по показаниям)	Наблюдение на предмет субклинического гипотиреоза

Приводим программу восстановительного лечения детей, родившихся с ЗВУР на протяжении трёх лет жизни (табл. 31)

Таблица 31

Программа лечения детей раннего возраста, родившихся с ЗВУР

Клинический синдром	Мероприятия, лекарственные средства
<i>Первый, второй, третий годы жизни</i>	
Расстройство питания (гипотрофия I, II, III степени)	Охрана и поддержка естественного вскармливания. Рациональное вскармливание с использованием профилактических и лечебных смесей. Дифференцированная тактика назначения прикорма промышленного производства. На втором-третьем – индивидуальный подбор рациона питания. Средства, регулирующие метаболические процессы

Клинический синдром	Мероприятия, лекарственные средства
<i>Первый, второй, третий годы жизни</i>	
Перинатальное поражение ЦНС и его последствия Доброкачественная внутричерепная гипертензия Расстройства вегетативной автономной системы Гиперактивное поведение, гипервозбудимость Нарушение (задержка) моторного развития Симптоматические судороги и ситуационнообусловленные пароксизмальные расстройства	Дегидратационные препараты (по выбору невролога) Препараты магния Нейрометаболические препараты (пантогам, кортексин, глиатилин), по назначению невролога Парафинотерапия, лекарственный электрофорез, амплипульс, массаж, раннее плавание Противосудорожные препараты (по назначению невролога)
Кардиоваскулярные нарушения (вегетососудистые расстройства, нарушения сердечного ритма)	Препараты магния, препараты L-карнитина
Рецидивирующие ОРЗ	Профилактика - массаж, закаливание, бальнеотерапия, наблюдение иммунолога по показаниям
Эндокринные нарушения (субклинический гипотиреоз)	По назначению эндокринолога: препараты йода L-тироксин с заместительной целью под контролем уровня гормонов
Нефролог	Ренопротекторы, препараты магния
Функциональные расстройства пищеварения	Рациональное назначение лечебно-профилактических смесей. Ферментные препараты (по показаниям) Прокинетики и спазмолитики (по показаниям) Препараты – пребиотики и пробиотики (по результатам бактериологического исследования)

Предложенная технология предусматривает:

- выделение детей, родившихся с ЗВУР в отдельную диспансерную группу
- пролонгированное наблюдение за детьми, родившимися с ЗВУР, с позиций мультидисциплинарного подхода не только на первом году жизни, но и на протяжении всего периода раннего детства, что не входит в существующий стандарт наблюдения
- увеличение кратности осмотров специалистами: педиатром, отоларингологом, неврологом, кардиологом
- привлечение к наблюдению данной категории детей детского эндокринолога, нефролога, генетика
- систематическое проведение лечебно-реабилитационных мероприятий на протяжении всего периода раннего детства

5.2. Эффективность наблюдения за детьми, родившимися с ЗВУР по предложенной программе на протяжении трёх лет жизни

Комплексная оценка здоровья детей нами проводилась в трёхлетнем возрасте. В качестве группы сравнения использовали результаты клинического и лабораторно-инструментального методов обследования детей 3-летнего возраста, наблюдавшихся по стандарту в амбулаторно-поликлинических условиях.

Нами проведено динамическое наблюдение за состоянием физического, нервно-психического развития, заболеваемости 53 детей, родившихся с ЗВУР, на протяжении трёх лет жизни, получивших наблюдение и лечение по предложенной нами технологии.

Одним из важнейших направлений ведения детей изучаемого профиля являлась охрана и поддержка естественного вскармливания. Длительность проведения грудного вскармливания представлена в (табл. 33).

Длительность естественного вскармливания детей,
рождённых с ЗВУР, (абс., %)

	Гипотрофи- ческий вариант n=31	Гипопласти- ческий вариант n=22	Контроль- ная группа n = 25	P
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	
Естественное вскармливание до 1 мес.	28(90,3%)	18 (81,8%)	25(100%)	p*=0,05 p**=0,05 p***=0,05
Естественное вскармливание до 6 мес.	15(48,1%)	7(31,8%)	20(80%)	p*=0,0036 p**=0,0001 p***=0,05
Естественное вскармливание до 1года	12(38,7%)	6(27,3%)	18(72%)	p*=0,0046 p**=0,0000 p***=0,05
Естественное вскармливание до 1 года 6 мес.	6 (19,4%)	3(13,6%)	15(60%)	p*=0,00001 p**=0,0001 p***=0,05
Естественное вскармливание до 2 лет	1(3,2%)	-	12(48%)	p*=0,00024

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Длительность грудного вскармливания не различалась среди детей, родившихся с различными вариантами ЗВУР. Достоверные отличия получены с детьми контрольной группы. К концу первого года жизни частота естественного вскармливания достоверно снижалась по сравнению с детьми группы контроля, что было обусловлено течением лактационного периода у женщин, вынашивающих беременность с осложнениями. Тем не менее, часть женщин, продолжали кормить своих детей до 1,5-2х лет.

Проведён анализ динамики показателей физического развития на протяжении 1, 2, 3 года жизни. Динамика массы тела представлена на рисунке (рис. 8, 9).

Динамика массы тела детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии, выглядела следующим образом: за первый год дети в среднем, прибавили 7215 ± 345 грамм, (дети, наблюдавшиеся по стандарту - 6240 ± 228 грамм, ($p < 0,05$)); на втором году - 2172 ± 220 грамм, (дети, наблюдавшиеся по стандарту - 1700 ± 227 грамм, ($p < 0,05$)); за третий год дети прибавили 1902 ± 340 грамм, (дети, наблюдавшиеся по стандарту - 1060 ± 245 грамм ($p < 0,05$)). Наибольшая прибавка массы тела у детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдалась на первом году жизни. К трём годам дети, родившиеся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшиеся по технологии, не имели достоверных различий по массе тела с группой контроля (рис. 8).

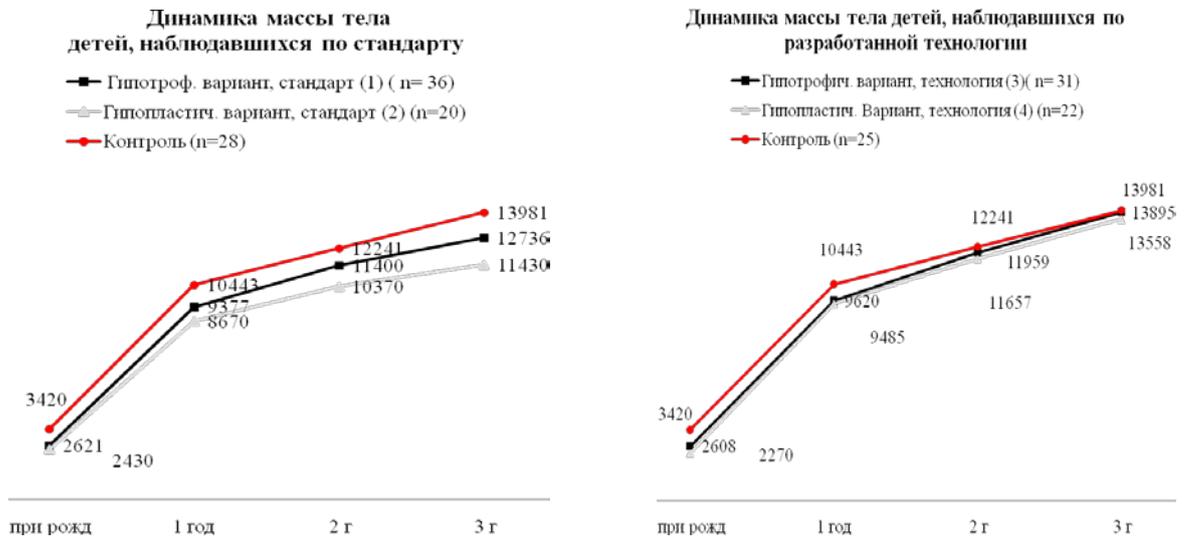


Рис. 8 Динамика массы тела в течение 3х лет исследуемых групп

Динамика нарастания длины тела детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдающихся по технологии, выглядела следующим образом: за первый год прибавка составила $27 \pm 3,0$ см (в группе детей, наблюдавшихся по стандарту - $26 \pm 2,5$ см ($p = 0,05$)); на втором году - $+ 12 \pm 1,5$ см, (в группе детей, наблюдавшихся по стандарту - $11 \pm 0,5$ см ($p = 0,05$)); на третьем году - $10 \pm 0,5$ см, (в группе детей, наблюдавшихся по стандарту - $9 \pm 1,0$ см, ($p = 0,05$)). В 3 года длина тела не

имела достоверных отличий с группой контроля.

Динамика нарастания длины тела детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдающихся по технологии, выглядела следующим образом: за первый год прибавка составила $28 \pm 1,5$ см, (дети, наблюдающиеся по стандарту $25,5 \pm 1,5$ см, ($p < 0,05$)); на втором году – $11,0 \pm 2,5$ см (дети, наблюдающиеся по стандарту $8,5 \pm 1,5$ см, ($p < 0,05$)), на третьем году - $10 \pm 2,5$ см, (дети, наблюдающиеся по стандарту $7,1 \pm 2,0$ см, ($p < 0,05$)). К трём годам, у детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, рост был лишь на 2 см меньше, чем в контрольной группе, а у детей, наблюдавшихся по стандарту, рост был меньше на 5,9 см, по сравнению с группой контроля.

Динамика роста представлена на рисунке (рис. 9)

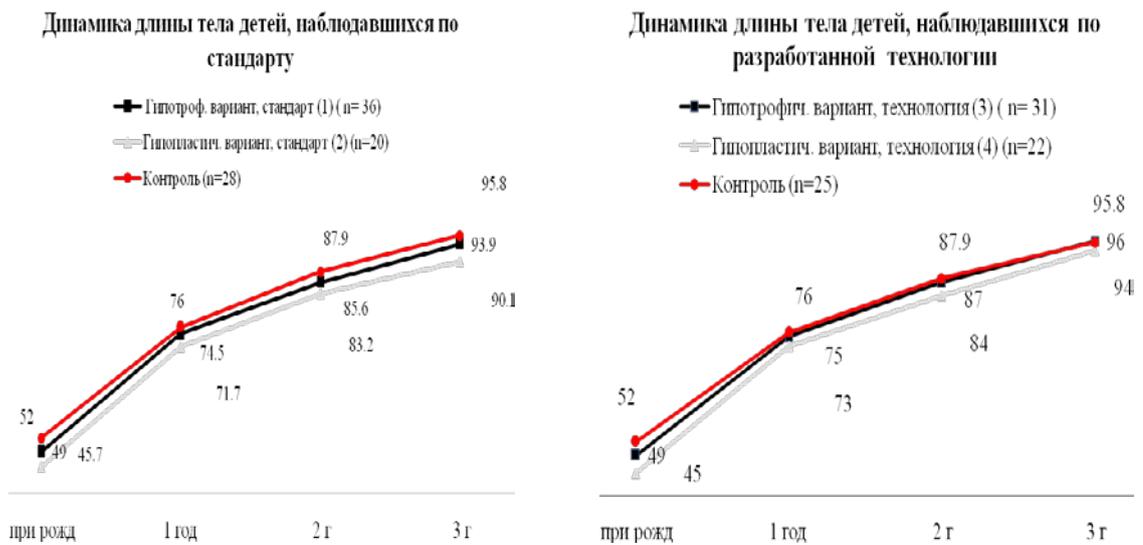


Рис. 9. Динамика роста в течение 3х лет исследуемых групп, (см)

В возрасте трёх лет антропометрические показатели наблюдаемых детей выглядели следующим образом (табл. 33).

Антропометрические показатели детей в возрасте трёх лет, (M±m)

Показатели физического развития	Гипотрофический вариант n=31	Гипопластический вариант n=22	Контрольная группа n = 25	p
Масса тела (гр) (min-max)	13656±1688 (11300 – 17000)	12926±1409 (11000 – 15800)	14372±1432 (13000 – 16000)	p*=0,345 p**=0,678 p***=0,547
Длина тела (см) (min-max)	96±3,2 (92 – 104)	94±3,8 (90 – 98)	96±2,6 (94 – 104)	p*=0,256 p**=0,345 p***=0,125
Окружность головы (см) (min-max)	48,0±1,2 (46 – 52)	48±1,7 (47 – 53)	48,9±1,9 (47 – 52)	p*=0,024 p**=0,067 p***=0,056
Окружность груди (см) (min-max)	51±2,2 (48 – 54)	48±3,0 (47 – 55)	51±1,7 (49 – 53)	p*=0,089 p**=0,123 p***=0,089

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
 p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
 p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Приведённые данные свидетельствовали о том, что к возрасту трёх лет, независимо от варианта ЗВУР при рождении, средние показатели массы тела и развитие, окружности головы, окружности грудной клетки достоверно не различались с показателями детей контрольной группы.

Нами проведён сравнительный анализ средних показателей массы и длины тела у детей 3х-летнего возраста, родившихся с ЗВУР, и наблюдавшихся по стандарту и предложенной нами технологии (табл. 34).

Средние антропометрические показатели детей 3х лет,
наблюдавшихся разными способами, (M±m)

	Дети, наблюдавшиеся по стандарту		Дети, наблюдавшиеся по технологии		p
	Гипотрофический вариант (1) n=36	Гипопластический вариант (2) n =20	Гипотрофический вариант (3) n =31	Гипопластический вариант (4) n =22	
Масса тела (г)	12880±1230 10290 – 14200	12357±1420 11200 – 13000	13656±1688 11300 – 17000	12926±1409 11000 – 15800	p# =0,0000 p##=0,0000
Длина тела (см)	93,7±0,7 90 – 97	89,8±1,7 82 – 97	96±3,2 92 – 104	94±3,8 90 – 104	p# =0,0000 p##=0,0000

P# - достоверность различий группы детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

p## - достоверность различий группы детей с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

Из таблицы видно, что массо-ростовые показатели наблюдаемых детей в возрасте 3х лет, наблюдавшихся по предложенной нами технологии, достоверно превышали аналогичные показатели детей, наблюдавшихся по стандарту и, достигали III, IV, V коридоров оценочных таблиц, что соответствовало 25, 75, 90 центелям.

В три года дети исследуемых групп характеризовались особенностями физического развития, представленными в (табл. 35).

Индивидуальные особенности физического развития сравниваемых групп
в возрасте трёх лет, (M±m)

Показатели физичес- кого развития	Дети, наблюдавшиеся по стандартУ		Дети, наблюдавшиеся по технологии		P
	Гипотрофи- ческий вариант n=36	Гипопласти- ческий вариант n =20	Гипотрофи- ческий вариант n =31	Гипопласти- ческий вариант n =22	
Среднее	9(25%)	4(20%)	21(67,7%)	16(72,7%)	p# =0,000 p###=0,00
Выше среднего	-	-	2(6,5%)	1(4,5%)	p# =0,000 p###=0,000
Ниже среднего	27(75%)	16(80%)	8(25,8%)	5(22,7%)	p# =0,000 p###=0,000
Гармоничное	8(22,2%)	8(40%)	23(74%)	18(77,3%)	p# =0,000 p###=0,000
Дисгармо- ничное	28(77,8%)	12(60%)	8(25,8%)	4(18,2%)	p# =0,000 p###=0,000
Резко дисгармо- ничное	-	-	-	-	-

P# - достоверность различий группы детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

p### - достоверность различий группы детей с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

Согласно приведённым данным, количество детей со средним гармоничным вариантом физического развития увеличилось в 3 раза – 67,% (74%) - при гипотрофическом варианте и 72,7% (77,3%) - при гипопластическом варианте ЗВУР.

Нами проанализирована структура неврологической патологии у детей, достигших 3х-летнего возраста, наблюдавшихся по предложенной нами технологии в сопоставлении с данными детей, наблюдавшихся по стандарту (табл. 36).

Структура неврологической патологии у детей, родившихся с ЗВУР, в возрасте трёх лет, наблюдавшихся разными способами

Структура неврологической патологии	Дети, наблюдавшиеся по стандарту		Дети, наблюдавшиеся по технологии		p
	Гипотрофический вариант n=36	Гипопластический вариант n =20	Гипотрофический вариант n =31	Гипопластический вариант n =22	
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	
Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (F 90)	15 (41,7%)	8 (40%)	11 (35,5%)	11 (50%)	p# =0,000 p###=0,000
Резидуальная цереброорганическая недостаточность (G 93, F 069; G 90, G 47, G 91)	21 (58,3%)	12 (60%)	8 (25,8%)	10 (45,5%)	p# =0,000 p###=0,000
Неврологически здоров (Z. 0)	-	-	2(6,5%)	1(4,5%)	-

p# - достоверность различий группы детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

p### - достоверность различий группы детей с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

У детей, наблюдавшихся по предложенной технологии при обоих вариантах ЗВУР, почти в 2 раза уменьшилась частота РЦОН, при этом повысилась частота минимальных неврологических расстройств в виде синдрома гиперактивности и дефицита внимания. Появились неврологически здоровые дети – 2 ребёнка с гипотрофическим вариантом (6,5%), 1 ребёнок с гипопластическим вариантом ЗВУР (4,5%).

Частота отставания в нервно-психическом развитии в возрасте 3х лет у наблюдаемого контингента детей, выглядела следующим образом (табл. 37).

Частота отставания в нервно-психическом развитии детей 3х лет, родившихся с ЗВУР, и наблюдавшихся разными способами, (M±m)

	Дети, наблюдавшиеся по стандарту		Дети, наблюдавшиеся по технологии		P
	Гипотрофический вариант (1) n=36	Гипопластический вариант (2) n =20	Гипотрофический вариант (3) n =31	Гипопластический вариант (4) n =22	
	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	абс., (%)	
Моторное развитие - крупная моторика - мелкая моторика	7(19%) 27 (75%)	2(10%) 16(80%)	- 13(41,9%)	- 8(36,4%)	p# =0,000 p##=0,000
Речь - активная - пассивная	25(69%) 15(42%)	14(70%) 5(25%)	17(54,8%) 12(28,7%)	10(45,5%) 4(18,2%)	p# =0,000 p##=0,000 p# =0,000 p##=0,000
Навыки и умения	15(42%)	10(50%)	11(25,5%)	10(45,5%)	p# =0,000 p##=0,000

P# - достоверность различий группы детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

p## - достоверность различий группы детей с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

Представленные данные свидетельствуют о том, что у детей, наблюдавшихся по предложенной технологии, частота отставаний в нервно-психическом развитии к 3м годам оказалась достоверно ниже по всем параметрам. Наиболее отчётливо по навыкам крупной и мелкой моторики, активной речи.

Далее нами проанализирована структура заболеваемости детей в возрасте 3х лет, наблюдавшихся по разным технологиям (табл. 38)

Структура соматической патологии у детей, родившихся с ЗВУР,
в возрасте трёх лет, наблюдавшихся разными способами

	Дети, наблюдавшиеся по стандартУ		Дети, наблюдавшиеся по технологии		P
	Гипотрофический вариант (1) n=36 абс., (%)	Гипопластический вариант (2) n =20 абс., (%)	Гипотрофический вариант (3) n =31 абс., (%)	Гипопластический вариант (4) n =22 абс., (%)	
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушение обмена					
-гипотрофия I-II ст. (E46)	27(75%)	16(80%)	6(19,4%)	6(27,3%)	p# =0,000 p###=0,000
-резидуальные явления рахита (Q67.5–Q67.7)	32(64,5%)	16(80%)	12(38,7%)	10(45,5%)	p# =0,000 p###=0,000
- субклинический гипотиреоз (E03)	3(8%)	5(25%)	3(9,7%)	5(22,7%)	p# >0,005 p###>0,005
Класс XI. Болезни органов пищеварения – функциональные нарушения кишечника (K59.9)	36(100%)	20(100%)	20(64,5%)	18(81,8%)	p# =0,000 p###=0,000
Класс X. Болезни органов дыхания – рецидивирующие респираторные заболевания (J00-J06)	25(69,4%)	17(85%)	12(38,7%)	10(45,5%)	p# =0,000 p###=0,000
Класс IX. Болезни системы кровообращения - Нарушение сердечного ритма (I49.9)	13(36,1%)	15(75%)	-	-	-
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (Дисметаболическая нефропатия, малые аномалии почек и мочевыводящих путей) (Q60–Q64)	5(10,9%)	6(30%)	1(3,2%)	3(13,6%)	p# =0,000 p###=0,000
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки - атопический дерматит (L20.9)	6(16,7%)	4(20%)	2(6,5%)	3(13,6%)	p# =0,000 p###=0,000
Класс III. Болезни органов кроветворения - анемия (D50, D51, D52, D53)	5(13,8%)	4(20%)	-	-	-
Практически здоров	-	-	3(9,6%)	3 (13,4%)	-

P# - достоверность различий группы детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

p### - достоверность различий группы детей с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

Представленные данные свидетельствуют о позитивном влиянии предложенной технологии наблюдения за детьми, родившимися с ЗВУР. У детей, наблюдавшихся по нашей технологии в возрасте 3х лет, достоверно реже регистрировались гипотрофии, функциональные нарушения кишечника, дети стали меньше болеть, уменьшилась частота атопического дерматита, резидуальных явлений рахита, появились соматически здоровые дети – по 3 (9,6% и 13,4%) ребёнка в каждой группе.

На протяжении всего времени наблюдения детям проводились лабораторные обследования, каждые 3 месяца на первом году, т.е. 3, 6, 9, 1 год; далее каждые 6 месяцев, т.е. 1 год 6 месяцев, 2 года, 2 года 6 месяцев, 3 года.

С целью определения длительности тканевой гипоксии, был продолжен, начатый в периоде новорождённости, контроль фетального гемоглобина (табл. 39).

Таблица 39

Динамика спада фетального гемоглобина на втором году жизни,

Возраст	Гипотрофический вариант n=31	Гипопластический вариант n=22	Контрольная группа n = 25	P
	абс.,(%)	абс.,(%)	абс.,(%)	
1 год	2,5±1,5	3,7±1,3	-	p*=0,000 p**=0,000 p***=0,000
1 год 6 месяцев	1±0,0	1,5±0,5	-	p*=0,000 p**=0,000 p***=0,000
2 года	-	-	-	-

p* – достоверность различий группы с гипотрофическим вариантом и контролем
p** - достоверность различий группы с гипопластическим вариантом и контролем
p*** - достоверность различий между группами с гипотрофическим вариантом и гипопластическим вариантом

Как видно из таблицы фетальный гемоглобин у детей, родившихся с ЗВУР, регистрировался у детей до 1 года 6 месяцев, чего не было у детей контрольной группы. При этом у детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, этот показатель был достоверно выше. Указанный факт

свидетельствует о том, что у наблюдаемого контингента детей на первом и втором годах жизни сохраняется тканевая гипоксия. Выявлена высокая положительная корреляционная связь между длительной циркуляцией фетального гемоглобина (до 1,5 лет) и низким физическим развитием в возрасте 3х лет ($r=+0,76$).

Показатели интегральных гематологических индексов выглядели следующим образом (табл. 40)

Таблица 40

Показатели интегральных гематологических индексов у детей 3х лет, родившихся с ЗВУР и наблюдавшихся разными способами, ($M \pm m$)

	Дети, наблюдавшиеся по стандартУ n=53		Дети, наблюдавшиеся по технологии n=56		Контрольная Группа n=25	P
	Гипотрофический вариант (1) n=36	Гипопластический вариант (2) n =20	Гипотрофический вариант (3) n =31	Гипопластический вариант (4) n =22		
ЛИИ	0,6±0,1	0,6±0,2	0,4±0,05	0,4±0,05	0,3±0,05	p# =0,000 p##=0,000
ЛГИ	12,5±1,2	15,3±2,8	11,5±0,3	12,0±0,7	8,4±1,6	p# =0,000 p##=0,000
ИА	2,2±0,3	2,1±0,1	0,8±0,04	0,8±0,05	0,8±0,1	p# =0,000 p##=0,000
ЛИ	1,9±0,1	2,0±0,4	1,1±0,1	1,4±0,04	0,9±0,1	p# =0,000 p##=0,000
ИСНМ	12,2±1,4	12,3±1,5	5,2±1,4	4,1±1,4	7,5±1,0	p# =0,000 p##=0,000
ИСЛ	1,2±0,3	1,1±0,2	1,0±0,3	0,6±0,2	0,9±0,1	p# =0,000 p##=0,000

P# - достоверность различий группы детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

p## - достоверность различий группы детей с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

Приводимые данные позволили выявить достоверные различия по ряду показателей у наблюдаемых пациентов. Так, величина ЛИИ, свидетельствующего о эндогенной интоксикации у детей, наблюдавшихся по технологии мало различалась с результатами контрольной группы. Аналогичные тенденции прослеживались и в отношении ИА, ЛИ, ИСНМ и ИСЛ у детей, наблюдавшихся по нашей технологии в сравнении с детьми контрольной группы. Это свидетельствовало о снижении частоты алергизации, нарушений в системе клеточного, гуморального иммунитета, системы фагоцитоза, отсутствии активных воспалительных процессов у наблюдаемых детей.

Проведён сравнительный анализ типов адаптационных реакций у детей в возрасте 3х лет, наблюдавшихся разными способами (табл. 41).

Таблица 41

Типы адаптационных реакций у детей в возрасте 3х лет, наблюдавшихся разными способами, (M±m)

Типы Адаптационных реакций	Дети, наблюдавшиеся по стандарту n=53		Дети, наблюдавшиеся по технологии n=56		Контрольная группа n=25	P
	Гипотрофический вариант n=36	Гипо-пластический вариант n =20	Гипотрофический вариант n =31	Гипопластический вариант n =22		
Реакция тренировки	3(8,3%)	-	-	2(9,1%)	-	-
Реакция спокойной адаптации	7(19,4%)	6(30%)	6(19,4%)	-	20(80%)	p# =0,000 p###=0,000
Реакция повышенной адаптации	15(41,7%)	6(30%)	17(54,8%)	11(50%)	2(20%)	p# =0,000 p###=0,000
Реакция переактивации	11(30,6%)	8(40%)	6(19,35%)	9(40,9%)	-	p# =0,000

P# - достоверность различий группы детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

p### - достоверность различий группы детей с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

Представленные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на общие положительные тенденции в состоянии здоровья детей, типы адаптационных реакций у детей, родившихся с ЗВУР, различались с данными контрольной группы. При этом у детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, количество детей с нормальными вариантами (спокойной и повышенной активации) выросло. Количество детей с реакциями переактивации (состоянием, граничащим со стрессом) достоверно снизилось. У детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, положительной динамики не наблюдалось. Несмотря на проводимый комплекс мероприятий. Количество детей с нормальными адаптационными реакциями не возросло, а число детей с реакциями переактивации осталось прежним.

При биохимическом обследовании детей в возрасте 3х лет были получены следующие данные (табл. 42)

Таблица 42

Результаты биохимического обследования детей, родившихся с ЗВУР и наблюдавшихся разными способами, ($M \pm m$)

	Дети, наблюдавшиеся по стандарту, n=53		Дети, наблюдавшиеся по технологии, n=56		P
	Гипотрофический вариант (1) n=36	Гипопластический вариант (2) n =20	Гипотрофический вариант (3) n =31	Гипопластический вариант (4) n =22	
Белок (г/л)	68,1±3,4	67,6±2,3	65,9±1,3	65,7±1,2	p# >0,005 p###>0,005
Альбумин (г/л)	37,4±2,0	40,8±2,3	42,6±5,4	41,8±4,0	p# =0,000 p###=0,000
Сахар (моль/л)	4,4±0,6	4,5±0,4	4,4±0,8	4,5±0,7	p# >0,005 p###>0,005
Холестерин (моль/л)	4,0±0,6	4,3±0,4	4,0±0,4	4,0±0,4	p# >0,005 p###>0,005
Триглицериды (моль/л)	0,7±0,2	0,8±0,2	1,2±0,2	1,2±0,2	p# =0,000 p###=0,000

P# - достоверность различий группы детей с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

p### - достоверность различий группы детей с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по стандарту с группой детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии

Биохимические показатели в возрасте 3х лет, родившихся с ЗВУР, и наблюдавшихся по технологии, не имели достоверных отличий от группы контроля и превышали показатели детей, наблюдавшихся по стандарту.

Таким образом, на основании приведённых данных мы заключили, что предложенная технология наблюдения за детьми, родившимися с ЗВУР, оказывает позитивное воздействие на состояние здоровья детей: улучшаются показатели физического, нервно-психического развития, снижения частоты соматической заболеваемости, неврологических расстройств. Распределение по группам здоровья представлено на рисунке (рис. 10).



Рис. 10. Распределение детей, наблюдавшихся по стандарту и технологии по группам здоровья

Дети, родившиеся с гипотрофическим вариантом ЗВУР и наблюдавшиеся по стандарту, имели III группу здоровья в 38,5% случаев (за счёт анемии, атопического дерматита и гипотиреоза), II – в 61,5% случаев.

Среди детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР и наблюдавшимся по технологии выявлена положительная тенденция - в 90,3% случаев II группа здоровья, III – 9,7% - за счёт эндокринной патологии. Среди детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР и наблюдавшимся по технологии II группа здоровья выявлена в 77,3% случаев, III – 22,7% - так же за счёт эндокринной патологии.

ГЛАВА 6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТСТАВАНИЯ В РОСТЕ У ДЕТЕЙ, РОЖДЁННЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

6.1. Прогнозирование задержки роста детей к трём годам жизни у детей, родившихся с гипотрофическим вариантом задержки внутриутробного развития

Рост и развитие обычно употребляются как понятия тождественные, неразрывно связанные между собой. Между тем, биологическая природа этих процессов различна, различны и механизмы и последствия.

Рост – это количественное увеличение биомассы организма за счёт увеличения геометрических размеров и массы его клеток или увеличение числа клеток благодаря их делению. *Развитие* – это качественные преобразования в многоклеточном организме, которые протекают за счёт *дифференцировочных процессов* (увеличения разнообразия клеточных структур) и приводят к качественным и количественным изменениям функций организма [207]. Общебиологическое значение роста состоит в достижении такого уровня развития организма, который необходим для его репродукции. У человека конечная программа роста состоит в достижении не только репродуктивного, но интеллектуального и социального совершенства. С позиций биологии и генетики рост - это генетически запрограммированный процесс увеличения массы тела, линейных и объёмных процессов организма при оптимальном поступлении ингредиентов питания и благоприятных условиях окружающей среды [34].

Во внутриутробном периоде плод имеет собственную «внешнюю среду» - околоплодную жидкость с плацентарными оболочками и общую с материнским организмом внешнюю среду. Собственная «внешняя среда»

ограждает внутриутробно развивающийся плод от множества внешних воздействий, от колебаний температуры окружающей среды. Но, плацента не защищает плод от проникновения алкоголя, никотина, фармпрепаратов, наркотиков. Общими проявлениями таких воздействий служит синдром задержки роста плода. Большое значение для нормального роста плода имеет питание матери. Дефицит белка в питании беременной женщины вызывает замедление темпов внутриутробного развития, хотя материнский организм страдает от белкового голодания сильнее, чем организм плода. Показано, что задержка роста плода наступает только при снижении калорийности пищи беременной до 1500 ккал/день. Эклампсия, плацентарная недостаточность и представляют собой основную угрозу для нормального внутриутробного роста. Среди экзогенных факторов на постнатальный рост детей наиболее значимое влияние оказывают характер вскармливания, питания, инфекционные агенты.

На основании дискриминантного анализа возможно выделение наиболее информативных признаков и прогнозирования роста ребёнка к определённому возрасту. Дискриминантный анализ относится к группе граничных методов анализа и используется для принятия решения о том, по каким переменным (признакам, показателям) можно различить (дискриминировать) две или более возникающие совокупности (группы пациентов). Например, участковый педиатр по антропометрическим признакам может предсказать различные параметры состояния ребенка к определенному возрасту. В процессе дискриминантного анализа, производимого по ретроспективным данным (когда известны значения признаков и известна принадлежность каждого пациента к той или иной группе (1, 2, 3 или 4)), определяются коэффициенты решающего правила классификации (или прогноза состояния), сравнительная информативность каждого признака и вероятность правильной классификации (правильного прогноза) по совокупности признаков, которые могут быть числовыми

(например, параметры гемостаза), балльными (например, шкала Апгар) или дихотомическими (типа «да» - «нет» (1, 0)).

Таким образом, на основании математической обработки результатов исследования методом дискриминантного анализа выделены информативные признаки и сформирован способ прогнозирования отставания роста у детей к 3х-летнему возрасту, рождённых с гипотрофическим вариантом задержки роста плода, который заключается в определении диагностического индекса D по формуле:

$$D = 0,084X1 + 0,00033X2 + 0,388X3 - 32,19$$

где X1 – вес матери на момент наступления беременности (кг)

X2 – вес ребёнка в возрасте 9 месяцев (гр)

X3 – длина тела ребёнка в возрасте 3 месяцев (см)

const = - 32,19

и, получив значение D менее 0, прогнозируют отставание в росте ребёнка к возрасту трёх лет, а при D более 0, прогнозируют нормальный рост ребёнка.

Чувствительность метода = 71,43%, специфичность метода = 85,19%, эффективность метода = 83%.

Приводим пример расчёта.

Пример 1. Новорождённый К. (История болезни № 50544). Мальчик от I беременности (бесплодие 10 лет, ЭКО), I оперативных родов в сроке гестации 40-41 неделя. Вес новорождённого 2600 грамм, длина тела 48 см, окружность головы 34 см, окружность груди 33 см, оценка по Апгар 7/9 баллов. Индекс Кетле I = 54,1, что соответствует гипотрофическому варианту ЗВУР II степени. Вес матери на момент наступления беременности 52 кг. Выхаживался в условиях отделения ранней

реабилитации до 15 суток жизни. Вес ребёнка в возрасте 9 месяцев = 8 000 грамм, длина тела в 3 месяца = 58 см.

$$D=0,084 \times 52 + 0,00033 \times 8000 + 0,388 \times 58 - 32,19 = - 2,678, \text{ т.е. } D < 0$$

Заключение: в данном случае предполагается развитие дефицита роста у мальчика в трёхлетнем возрасте.

Объективно: в возрасте 3х лет у ребёнка зарегистрирован рост 84 см, что соответствует I коридору, т.е. имеется дефицит роста.

Пример 2. (История болезни № 4100). Новорождённая Б. Девочка от III беременности (I, II – медаборт), I срочных оперативных родов в сроке гестации 38-39 недель. Беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН), субкомпенсированной формы. Роды оперативные из-за слабости родовой деятельности. Вес при рождении 2376 грамм, длина тела 49 см, окружность головы 29 см, окружность грудной клетки 30 см, оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. Индекс Кетле I = 48, что соответствует гипотрофическому варианту III степени. Выписан ребёнок из отделения ранней реабилитации возрасте 1 месяца 10 суток. Вес матери на момент наступления беременности 48 кг, вес ребёнка в возрасте 9 месяцев = 7640 грамм, длина тела в 3 месяца = 52 см.

$$D=0,084 \times 48 + 0,00033 \times 7640 + 0,388 \times 52 - 32,19 = - 5,461, \text{ т.е. } D < 0$$

Заключение: в данном случае предполагается низкий рост в трёхлетнем возрасте.

Объективно: в возрасте 3х лет у ребёнка зарегистрирован рост 85 см, что соответствует I коридору, т.е. имеется дефицит роста.

Пример 3. Новорождённая М. (История болезни № 90707). Девочка от II беременности (I м/аборт), I срочных оперативных родов в сроке гестации 37-38 недель. Беременность протекала на фоне неоднократной угрозы прерывания (13 нед, 18 нед.), декомпенсированной формы ХФПН, персистирующей герпетической инфекции. Вес при рождении 2330 грамм, длина тела 47 см, окружность головы 31 см, окружность грудной клетки 30 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Индекс Кетле I = 49,6, что соответствует III степени гипотрофии. Выхаживалась в отделении реабилитации новорождённых до 22 суток. Вес матери на момент наступления беременности 65 кг, вес ребёнка в возрасте 9 месяцев = 9000 грамм, длина тела в 3 месяца = 62 см.

$$D=0,084 \times 65 + 0,00033 \times 9000 + 0,388 \times 62 - 32,19 = 0,41, \text{ т.е. } D > 0$$

Заключение: в данном случае предполагается нормальный рост у девочки в трёхлетнем возрасте.

Объективно: в возрасте 3х лет у ребёнка зарегистрирован рост 92 см, что соответствует IV коридору, т.е. дефицита роста нет.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет **прогнозировать дефицит роста ребёнка в возрасте трёх лет на первом году жизни**, и при неблагоприятном прогнозе, **провести необходимую терапию для коррекции** состояния здоровья данного пациента.

6.2. Прогнозирование дефицита роста детей к трём годам жизни, рождённых с гипопластическим вариантом задержки внутриутробного развития

Способ прогнозирования дефицита роста детей в возрасте 3х лет, рождённых с гипопластическим вариантом задержки роста, заключается в том, что, устанавливаются антропометрические параметры матери (вес, рост)

на момент наступления беременности, индекс Кетле I (соотношение массы к длине тела при рождении) новорождённого, измеряют длину тела ребёнка в возрасте 3х месяцев и вычисляют прогностический индекс D по формуле:

$$D = -0,77X1 + 0,05X2 + 0,075X3 + 0,16X4 - 17,18$$

где X1 – массо-ростовой индекс Кетле 1

X2 – вес матери на момент наступления беременности (кг)

X3 – рост матери (см)

X4 – длина тела ребёнка в возрасте 3 месяцев (см)

const = – 17,18

и, получив значение D менее 0, прогнозируют низкий рост ребёнка в возрасте трёх лет, а при D более 0, прогнозируют нормальный рост ребёнка.

Чувствительность метода = 80%, специфичность метода = 90%,
эффективность метода = 100%.

Пример 1. Новорождённый Б. (История болезни № 4109). Мальчик от V беременности (бесплодие 2 года, I – выкидыш (анэмбриония), II, III – регресс, IV – ВПС у ребёнка, умер на 2 сутки, V - ЭКО, ИКСИ), 2 оперативных родов в сроке гестации 39-40 недель. Вес новорождённого 2040 грамм, длина тела 41 см, окружность головы 31 см, окружность груди 27 см, оценка по Апгар 7/8 баллов. Индекс Кетле I = 49,7. Вес матери на момент наступления беременности 65 кг, рост матери 165 см. Выхаживался в условиях отделения ранней реабилитации до 15 суток жизни. Длина тела ребёнка в возрасте 3 месяцев = 55 см.

$$D = -0,13 \times 49,7 + 0,05 \times 65 + 0,075 \times 165 + 0,16 \times 55 - 17,18$$

$$D = -6,4 + 3,25 + 12,375 + 8,8 - 17,18 = 0,845, \text{ т.е. } D > 0$$

Заключение: в данном случае предполагается нормальный рост у мальчика в трёхлетнем возрасте.

Объективно: в возрасте 3х лет у ребёнка зарегистрирован рост 94 см, что соответствует IV коридору, т.е. нормальный рост.

Пример 2. Новорождённый П. (История болезни № 51109). Мальчик от III беременности (трубно-перитонеальное бесплодие, поликистоз яичников, I и II беременности – самопроизвольные выкидыши на раннем сроке.), двурогая матка, I срочных оперативных родов в сроке гестации 39-40 недель. Беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН), субкомпенсированной формы. Роды оперативные из-за слабости родовой деятельности. Вес при рождении 2555 грамм, длина тела 47 см, окружность головы 32 см, окружность грудной клетки 32 см, оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. Индекс Кетле 1 = 54,4. Выписан ребёнок из отделения ранней реабилитации возрасте 17 суток. Вес матери на момент наступления беременности 70 кг, рост матери 157 см, длина тела ребёнка в 3 месяца = 58 см.

$$D = -0,13 \times 54,4 + 0,05 \times 70 + 0,075 \times 157 + 0,16 \times 58 - 17,18$$

$$D = -7,08 + 3,5 + 11,77 + 9,28 - 17,18 = 0,29, \text{ т.е. } D > 0$$

Заключение: в данном случае предполагается нормальный рост в трёхлетнем возрасте.

Объективно: в возрасте 3х лет у ребёнка зарегистрирован рост 94 см, что соответствует IV коридору, т.е. дефицита роста нет.

Пример 3. Новорождённая К. (История болезни № 4735). Девочка от I беременности, I срочных стремительных родов в сроке гестации 37-38 недель. Беременность протекала на фоне неоднократной угрозы прерывания (13 нед, 18 нед.), декомпенсированной формы ХФПН, ОРВИ В 37 недель. Вес при рождении 2104 грамм, длина тела 43 см, окружность головы 33 см, окружность грудной клетки 30 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Индекс Кетле 1 = 48. Выхаживалась в отделении реабилитации новорождённых до 28 суток. Вес матери на момент наступления беременности 48 кг, рост матери = 156 см, длина тела ребёнка в 3 месяца = 58 см.

$$D = -0,13x48 + 0,05x48 + 0,075x156 + 0,16x58 - 17,18$$

$$D = -6,24 + 2,4 + 11,7 + 9,28 - 17,18 = -0,44, D < 0$$

Заключение: в данном случае предполагается низкий рост у девочки в трёхлетнем возрасте.

Объективно: в возрасте 3х лет у ребёнка зарегистрирован рост 88 см, что соответствует II коридору, т.е. отмечается дефицит роста.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет **прогнозировать дефицит роста уже на первом году жизни ребёнка в возрасте трёх лет**, и при неблагоприятном прогнозе, **обосновать и провести необходимую терапию для коррекции** состояния здоровья данного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы. Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) - один из часто встречающихся патологических синдромов новорожденных, определяющих в последующем отклонения нервно-психического и физического развития, перинатальную заболеваемость, смертность, обуславливает значительный вклад в показатели инвалидности, рост которых отмечается в последние десятилетия [2,3,5,8,11,14,19,28,35,45,46, 51, 58, 62,67,69,79,82,90,91,92,95,106, 128,137,139,144,150,156, 182,184,185, 212,212]. Частота встречаемости данного синдрома по данным различных авторов колеблется от 4 до 17% [150,153,198], при этом данная патология остаётся чрезвычайно актуальной, поскольку перинатальная смертность при ЗВУР в 8-10 раз выше, чем при рождении с антропометрическими данными, соответствующими сроку доношенной беременности. По данным Хохловой С.П. (2007 г.) – 18-22%. Последние данные Оренбургских учёных свидетельствуют об увеличении доли тяжелых форм гипотрофического варианта (II степень – до 18,7%, III степень – 14,6%) и увеличение числа детей, рождающихся с гипопластическим вариантом ЗВУР до 10,1% [58].

Истоки этого состояния находятся во внутриутробном периоде в связи с его осложнённым течением. Ограничение внутриутробного питания, относится к эпигенетическим факторам, и индуцируют в организме ребёнка изменения, которые увеличивают вероятность (программируют) развитие различных заболеваний в последующие годы жизни [180,187, 188,219,220,200,202,244,249].

Многочисленными исследованиями последних лет доказано, что малая масса при рождении (связанная как с недоношенностью, так с задержкой внутриутробного развития) является фактором риска синдрома внезапной смерти - Sudden Infant Death Syndrom, SIDS [37,81,147,196,240,261]. Хорошо изученным у детей, родившихся с задержкой развития плода, представляется

внутриутробный, интранатальный и неонатальный периоды [7,13,22,25,26, 31,35,40-43,52,56,57,62,66,68,69,70-75,79,82,82-84,87,90,92,94-98,100,103,106, 111,112,124,125,127,128,130-132,135,137,139,140, 144,146,147,149,150,161, 164, 167, 168, 178,182,185,186,191,193,194,196,199,214,216,218,221-223, 232, 236-238,249-255,257,265-267]. Литературные данные, касающиеся изучения состояния здоровья обозначенного контингента детей, в период раннего детства, дошкольном, школьном возрасте немногочисленны и весьма противоречивы [4,6,18,21,23,24,30,49,54,64,89,99,122,123,172,212,269]. По мнению одних авторов [122] дети, рождённые с асимметричной формой задержки развития плода, уже в первые шесть месяцев жизни могут достигать нормальных показателей физического развития. По мнению других исследователей [21,200] у детей грудного возраста с 3 до 9 месяцев зарегистрирован ростовой скачок, так называемый «феномен догоняющего роста». Ряд данных [9;153] свидетельствует о том, что 30% детей, родившихся с ЗВУР, в течение первого года жизни отстают в физическом и нервно-психическом развитии. У девочек и девушек 5-15 лет наблюдается отставание в физическом и половом развитии, наблюдается замедление темпов и интенсивности появления вторичных половых признаков и становления менструального цикла [184]. Большинство исследований, направленных на изучение состояния здоровья детей, родившихся с ЗВУР, посвящены лишь констатации фактов без предложения методик, алгоритмов, улучшающих состояние здоровья этих детей [30,212,269]. Лишь единичные из них [1,5,64,120,179,183,192,203] посвящены проспективному наблюдению и реабилитации, преимущественно в течение первого года жизни. Технология реабилитации детей, родившихся с ЗВУР, междисциплинарный подход и обоснованность длительности её проведения является мало разработанной проблемой педиатрии.

Цель работы: на основании изучения факторов, определяющих отклонения в состоянии здоровья детей, родившихся с задержкой

внутриутробного развития, оптимизировать тактику диспансерного наблюдения и оценить её эффективность.

Задачами исследования:

1. Оценить состояние здоровья детей 3х-летнего возраста, родившихся с ЗВУР и наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических условиях по существующим стандартам, и выявить основные объективные признаки его нарушения.
2. На основании анализа течения ante- интра- и неонатального периодов выявить основные объективные признаки нарушения состояния здоровья детей, родившихся с ЗВУР, в периоде новорождённости.
3. Оптимизировать технологию диспансерного наблюдения за детьми, родившимися с ЗВУР в периоде раннего детства.
4. Провести динамическое наблюдение за детьми, родившимися с ЗВУР, по предложенной технологии и оценить её эффективность.
5. Определить информативные признаки, позволяющие прогнозировать задержку роста ребёнка в период раннего детства

Для решения поставленных задач было проведено обследование и наблюдение за детьми раннего возраста, родившихся с задержкой развития плода (2004 – 2009 г.). Исследования проводились на базе клинко-диагностического отделения (зав. отделением Т.П. Котрехова) ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздравсоцразвития» г. Екатеринбург (директор – д.м.н., профессор В.В. Ковалёв). *Критерии включения:* доношенные дети из одноплодной беременности, рождённые с задержкой роста плода; возраст детей с периода новорождённости до трёх лет. *Критерии исключения:* дети с органической патологией ЦНС, врождёнными пороками развития, заболеваниями обмена веществ и генетическими заболеваниями, TORCH-ассоциированными инфекциями, острыми заболеваниями на момент обследования, дети из многоплодной беременности.

Исследование проводилось в два последовательных этапа. На первом этапе проводились анализ медицинской документации и одномоментное кроссекционное клинико-лабораторное обследование 56 детей трёхлетнего возраста, родившихся с ЗВУР, и наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических условиях в соответствии с существующими стандартами (согласно приказу Минсоцразвития РФ № 307 от 28.04.2007 г. «О стандарте диспансерного (профилактического) наблюдения ребенка в течение первого года жизни», а с года до трёх лет по приказу № 151 «О временных отраслевых стандартах объема медицинской помощи детям» от 7 мая 1998 г., (с изм., согл. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 8.04.2007 N 306) (Временные отраслевые стандарты по профилактической работе с детьми в возрасте от 1 до 3-х лет приложение 23). В дальнейшем для оценки эффективности проводимых нами мероприятий эта группа детей явилась сравнительной. Контрольную группу составили 28 практически здоровых детей трёхлетнего возраста. На втором этапе проведено проспективное когортное наблюдение 53 детей, родившихся с ЗВУР с периода новорожденности до 3х лет по разработанной нами технологии «Оптимизация тактики наблюдения и реабилитации детей раннего детского возраста, рождённых с задержкой роста плода» (ФС№ 2010/044 24.02.2010, № 442). Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей раннего возраста, наблюдаемых нами с периода новорожденности до 3х лет. В ходе исследования наблюдаемые дети разделились на подгруппы в зависимости от варианта синдрома задержки внутриутробного развития, согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ – 10): P05.0 - «Маловесный» для гестационного возраста плод (гипотрофический вариант ЗВУР), - 67 детей (36 детей на первом этапе и 31 ребёнок на втором этапе), P05.1 – малый размер плода для гестационного возраста (гипопластический вариант ЗВУР), - 42 ребёнка (20 детей на первом этапе и 22 – на втором этапе). У всех

наблюдаемых детей были проанализированы жалобы, проведён анализ медицинской документации (обменная карта беременной (ф.113/у; история развития новорождённого (ф.027/у); история развития ребёнка (ф.112/у)), создана электронная формализованная статистическая карта. Физическое развитие детей оценивалось с использованием региональных центильных таблиц и регрессионных шкал физического развития (Бабина Р.Т., Санникова Н.Е., Вахлова И.В. «Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет», Екатеринбург, 2005 г.). Оценка нервно-психического развития детям раннего возраста проводилась с использованием стандартных таблиц оценки нервно-психического развития детей раннего возраста (Пантюхина Г.В., Печора К.Л., Фрухт Э.Л., 1983 г.). Гемограммы (ОАК) выполнялись на гематологическом анализаторе «Cell-Dyn - 3500R» фирмы «Abbott diagnostics», (США). Дополнительно проводили расчёты лейкоцитарных индексов (ЛИИ, ЛГИ, ИА, ЛИ, ИСНМ, ИСЛ). Оценка типа адаптационных реакций проводилась по показателям относительного содержания лимфоцитов в крови (Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова, 1977 г.). Содержание фетального гемоглобина (Hb F) как маркера хронической и тканевой гипоксии проводили цитохимическим способом по Kleinhaur с соавт. (1958 г.). Всем детям проводилось биохимическое исследование сыворотки крови с определением уровня общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, триглицеридов с использованием автоматического биохимического анализатора «Saphir 400» (Япония) и тест-наборов фирмы «Cormeu» (Польша). Оценка состояния щитовидной железы проводилась по данным содержания тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (сТ4) методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием спектрофотометра «Multiscan EX» фирмы «Thermo Labsystems Oy» (Финляндия). Ультразвуковые исследования висцеральных органов (печени, почек, поджелудочной железы и сердца) проводилось аппаратом ультразвуковой диагностики «SONOLINE» фирмы Сименс

Медикал Солюшенс Инк., Ультрасаунд Групп, Матусушита Коммьюникейшн Индастриел Ко. ЛТД, (США, Япония). Статистическая обработка материалов выполнена с помощью программного пакета Microsoft Excel, Квазар, Квазар-плюс, определяли M – среднее арифметическое, стандартное отклонение по выборке, ошибку средней арифметической. Сравнение средних значений проводилось по критерию Стьюдента для независимых выборок с поправкой на различие дисперсий. Различие средних величин считались статистически достоверными, при уровне значимости, не превышающей 0,05. Для выяснения связей между изученными параметрами использовался корреляционный анализ. С целью выявления наиболее информативных признаков использовался дискриминантный анализ.

Результаты исследования: На первом этапе исследования у всех, взятых под наблюдение детей была изучена структура жалоб, предъявляемых родителями и самими детьми, которая достоверно не различалась у детей, родившихся с гипотрофическим и гипопластическим вариантами ЗВУР: на первом месте - изменение характера пищевых реакций в виде расстройства аппетита (89,5%), на втором месте - рецидивирующие ОРЗ (70%), протекающие, как правило, с осложнениями, дисфункции кишечника (64,5%), неврологические и психо-эмоциональные нарушения (41%), отставание в физическом развитии (50%). Ни один из взятых под наблюдение детей не был оценён как практически здоровый.

При оценке физического развития установлено, что независимо от клинического варианта ЗВУР при рождении, средние показатели массы и длины тела детей в три года достоверно различались от детей контрольной группы ($p < 0,05$). Эти показатели так же были значительно ниже у детей, рождённых с гипопластическим вариантом ЗВУР по сравнению с гипотрофическим ($p < 0,05$). Выявлена прямая корреляционная связь между массой тела при рождении у детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, и массой тела в 3 года ($r = +0,8$). При оценке

индивидуальных особенностей физического развития найдено, что только 25% детей, рождённых с гипотрофическим и 20% детей, рождённых с гипопластическим вариантами ЗВУР ($p>0,05$), имели среднее гармоничное физическое развитие. У подавляющего большинства детей (75% детей, рождённых с гипотрофическим вариантом и 80% детей, рождённых с гипопластическим вариантом ЗВУР) ($p<0,05$) зарегистрировано низкое дисгармоничное физическое развитие.

При оценке состояния здоровья детей, родившихся с ЗВУР, к трехлетнему возрасту были установлены отклонения у всех детей. Так, кроме отставания в физическом развитии у большинства детей выявлены резидуальные явления ПП ЦНС (58,3% - при гипотрофическом варианте, 60% - при гипопластическом варианте ($p>0,05$)), отставание в нервно-психическом развитии (75% - при гипотрофическом варианте, 80% - при гипопластическом ($p>0,05$)), рецидивирующие ОРЗ с осложнениями (69,4% - при гипотрофическом, 85% - при гипопластическом), функциональные расстройства кишечника (100% в обеих группах), функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы (36,1%, 75% ($p<0,05$)), субклинический гипотиреоз (8% - при гипотрофическом варианте, 25% - при гипопластическом ($p<0,05$)). У части детей обнаруживались дисметаболическая нефропатия (10,9% и 30%, соответственно ($p<0,05$)), атопический дерматит (16,7% и 20%, соответственно ($p>0,05$)), анемию (13,8% и 20% соответственно ($p>0,05$)).

При оценке полученных лабораторно-инструментальных данных выявлено, что независимо от клинического варианта ЗВУР при рождении, в трёхлетнем возрасте у детей наблюдались достоверно высокие показатели ЛИИ, ЛГИ и ИА, что свидетельствовало о наличии интоксикации эндогенного происхождения, вероятно, связанные с формирующимися очагами хронической инфекции. Повышенные показатели ЛИ, ИСНМ свидетельствовали о дисбалансе в системе клеточного, гуморального

иммунитета и неспецифических факторов защиты.

При анализе адаптационных реакций по Гаркави Л.Х. и соавт., (1977 г.) были получены следующие результаты: среди детей, родившихся с ЗВУР - 40% пациентов из обеих групп имели патологические варианты адаптивных реакций с преобладанием переактивации, состоянием, граничащим со стрессом, что является основой для развития различных заболеваний.

При биохимическом исследовании детей, рождённых с ЗВУР, получены следующие результаты: средние показатели общего белка, сахара, холестерина у детей, родившихся с ЗВУР, не отличались от детей контрольной группы. Найдено достоверное ($p=0,000$) относительное снижение содержания альбумина и триглицеридов сыворотки крови, не зависящие от варианта ЗВУР при рождении.

Таким образом, состояние здоровья детей раннего возраста, родившихся с ЗВУР, характеризуется: низким физическим развитием (75%, 80%, соответственно ($p>0,05$)), отставанием в нервно-психическом развитии, высокой частотой резидуальных явлений перинатального поражения ЦНС (58,3% и 60% ($p>0,05$)), функциональными нарушениями кишечника (100%) и сердечно-сосудистой системы (36,1% и 75% ($p<0,05$)), у каждого четвёртого ребёнка – субклиническим гипотиреозом (8% и 25% ($p<0,05$)), дисметаболической нефропатией (10,9% и 30% ($p<0,05$)).

На втором этапе исследования под наблюдение взято 53 новорождённых ребёнка, родившихся с ЗВУР. Все дети родились в ФГБУ НИИ ОММ, являлись жителями г. Екатеринбурга и Свердловской области. Средний возраст матерей составил $24\pm 5,5$ лет.

Оценка по шкале Апгар при рождении на 1 минуте у детей, родившихся с ЗВУР, в большинстве случаев была 4-7 баллов - при гипотрофическом варианте – в 96,8%, при гипопластическом – в 90% ($p>0,05$). На 5 минуте – при гипотрофическом варианте ЗВУР – в 12,9% оценки достигают 7 баллов, при гипопластическом варианте – в 27,3%

($p < 0,05$). У наблюдаемых детей в раннем неонатальном периоде регистрировались такие состояния как – полицитемия (64,5%/56%, соответственно по вариантам ($p > 0,05$)), гипогликемия (38,7%/32%, соответственно), ($p > 0,05$)), гипопроотеинемия (в 100% - при обоих вариантах ЗВУР), гипокальциемия (12,9%/12%, ($p > 0,05$)), анемия (22,6%/24% ($p > 0,05$)), гипербилирубинемия (84,4%/68,2% ($p > 0,05$)).

При гипотрофическом варианте ЗВУР, выявлялись ишемия мозга I степени (41,9%), ишемия мозга II-III степени (54,6%), а при гипопластическом варианте, встречалось большинство детей (77,3%) с ишемией мозга II-III степени ($p < 0,05$). Частота ишемически-геморрагического поражения ЦНС -18,2%/16,1% ($p > 0,05$). Регистрировался синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы в виде транзиторной ишемии миокарда (71%/68,2%, ($p > 0,05$)).

Проведённая ЭХО-КГ, помимо изложенного позволила выявить длительные сроки функционирования фетальных коммуникаций (45,2% и 59,1%, ($p > 0,05$)). Наличие дополнительных хорд левого желудочка (90,3 и 90,9%, ($p > 0,05$)). Нарушение колонизации микрофлоры кишечника зарегистрировано у 38,7%/36,4%, ($p > 0,05$), омфалит - у 22,6%/18,2% ($p > 0,05$)), у 1 ребёнка, рождённого с гипотрофическим вариантом – гемолитическая болезнь новорождённого по резус-фактору (9,6%).

Всем наблюдаемым детям на протяжении первого месяца жизни определялась динамика уровня фетального гемоглобина: у здоровых детей к концу неонатального периода состав гемоглобина полностью соответствует составу гемоглобина взрослых. При ЗВУР содержание HbF достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у практически здоровых детей, что свидетельствовало о сохраняющейся тканевой гипоксии.

При анализе характера вскармливания на первом месяце жизни установлено, что большинство детей из обеих сравниваемых групп (83,9% и 72,7%, соответственно ($p < 0,05$)), были приложены к груди в первые 30 минут

после рождения. На протяжении первого месяца жизни высокий процент грудного вскармливания сохранялся: в 90,3% детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, и у 81,8% детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР ($p < 0,05$). В возрасте 1 месяца проанализированы и показатели физического развития (табл. 2).

В возрасте 1 месяца средние антропометрические показатели детей, родившихся с ЗВУР, достоверно различались не только с данными детей контрольной группы, но и между собой. Средняя прибавка в массе детей контрольной группы 904 ± 45 гр., у детей, родившихся с гипотрофическим вариантом 1033 ± 35 гр., с гипопластическим - 841 ± 40 гр.. Увеличение роста среди детей контрольной группы произошло в среднем на 3,01 см, при гипотрофическом варианте ЗВУР – 4,0 см, при гипопластическом варианте – на 5,01 см.

В возрасте 1-го месяца сохраняется гипопропротеинемия, гипоальбуминемия (67,7%/81,8% ($p < 0,05$)), гипохолестеринемия (64,5%/75%, соответственно, по вариантам ($p > 0,05$)). В 100% случаев у детей, рождённых с ЗВУР и детей контрольной группы показатели гормонов щитовидной железы (ТТГ, сТ4) соответствовали нормативным значениям. Показатели интегральных гематологических индексов свидетельствовали о сохраняющейся эндогенной интоксикации, внутриутробной сенсибилизации антигенами различного происхождения (ЛИИ, ЛГИ, ИА), а так же внутриутробно сформировавшемся дисбалансе в системе клеточного, гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты.

Таким образом, на основании результатов клинико-лабораторного обследования детей 3-хлетнего возраста, родившихся с ЗВУР и новорождённых с ЗВУР нами установлены основные объективные признаки нарушения здоровья на протяжении 3х лет жизни:

ПЕРИОД НОВОРОЖДЁННОСТИ:

1. Симптомы перенесённой гипоксии (полицитемия, высокое содержание фетального гемоглобина)
2. Метаболические нарушения (транзиторная гипогликемия, гипокальциемия, гипопроотеинемия, гипербилирубинемия)
3. Ранняя анемия
4. Симптомы дизадаптации ССС
5. Перинатальная патология нервной системы
6. Признаки функциональной и морфологической незрелости

1 МЕСЯЦ:

1. Отставание в физическом развитии
2. Сохраняющиеся высокие показатели фетального гемоглобина
3. Сохраняющиеся нарушения обменных процессов – гипопроотеинемия, снижение содержания триглицеридов
4. Функциональные нарушения ССС
5. Перинатальная патология нервной системы
6. Функциональные расстройства кишечника

ПЕРИОД РАННЕГО ДЕТСТВА:

1. Расстройство питания
2. Резидуальные явления перинатального поражения ЦНС
3. Отставание в нервно-психическом развитии
4. Рецидивирующие ОРЗ
5. Функциональные расстройства кишечника
6. Функциональные расстройства ССС
7. Дисметаболическая нефропатия
8. Резидуальные явления рахита
9. Субклинический гипотиреоз
10. Длительная циркуляция фетального гемоглобина

В связи с выявленными отклонениями была разработана программа диспансеризации и реабилитации детей, родившихся с ЗВУР, представленная в виде медицинской технологии «Оптимизация тактики наблюдения и реабилитации детей раннего детского возраста, рождённых с задержкой роста плода» (ФС№ 2010/044 24.02.2010, № 442). Предложенная технология предусматривает (табл. 3):

- выделение детей, родившихся с ЗВУР в отдельную диспансерную группу

- пролонгированное наблюдение за детьми, родившимися с ЗВУР, с позиций мультидисциплинарного подхода не только на первом году жизни, но и на протяжении всего периода раннего детства, что не входит в существующий стандарт наблюдения.

- рациональное вскармливание и питание

- увеличение кратности осмотров специалистами: педиатром, отоларингологом, неврологом, кардиологом

- привлечение к наблюдению детского эндокринолога, нефролога, генетика

- систематическое проведение лечебно-реабилитационных мероприятий на протяжении всего периода раннего детства

Результаты проведённого мониторингования и оценки состояния здоровья детей оказались следующими: к 3м годам 55,6 % родителей наших пациентов жалоб не предъявляли. Жалобы на ограничение познавательной деятельности уменьшилось в 2 раза (22,2%), количество жалоб на проблемы ЖКТ (боли в животе, неустойчивый стул, запоры) так же уменьшилось в 2 раза, отсутствием аппетита никто не страдал, сохранялась избирательность аппетита в 8,3% случаев. В 3 раза уменьшилось количество детей со сниженным аппетитом, в 1,5 раза уменьшилось количество детей, отстающих в физическом развитии.

Динамика массы тела детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдающихся по технологии, выглядела следующим образом: за первый год дети в среднем, прибавили 7012 ± 250 грамм, (дети, наблюдавшиеся по стандарту - 6756 ± 128 грамм, ($p < 0,05$)); на втором году - 2339 ± 234 грамм, (дети, наблюдавшиеся по стандарту - 2024 ± 227 грамм, ($p < 0,05$)); за третий год дети прибавили 1936 ± 540 грамм, (дети, наблюдавшиеся по стандарту - 1336 ± 340 грамм ($p < 0,05$)). Т.е., наибольшая прибавка массы тела у детей, наблюдавшихся по технологии, отмечалась на третьем году жизни.

Динамика массы тела детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдавшихся по технологии, выглядела следующим образом: за первый год дети в среднем, прибавили 7215 ± 345 грамм, (дети, наблюдавшиеся по стандарту - 6240 ± 228 грамм, ($p < 0,05$)); на втором году - 2172 ± 220 грамм, (дети, наблюдавшиеся по стандарту - 1700 ± 227 грамм, ($p < 0,05$)); за третий год дети прибавили 1902 ± 340 грамм, (дети, наблюдавшиеся по стандарту - 1060 ± 245 грамм ($p < 0,05$)). Наибольшая прибавка массы тела у детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдалась на первом году жизни. К трём годам дети, родившиеся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдавшиеся по технологии, не имели достоверных различий по массе тела с группой контроля.

Динамика нарастания длины тела детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, наблюдающихся по технологии, выглядела следующим образом: за первый год прибавка составила $27 \pm 3,0$ см (в группе детей, наблюдавшихся по стандарту - $26 \pm 2,5$ см ($p = 0,05$)); на втором году - $+ 12 \pm 1,5$ см, (в группе детей, наблюдавшихся по стандарту - $11 \pm 0,5$ см ($p = 0,05$)); на третьем году - $10 \pm 0,5$ см, (в группе детей, наблюдавшихся по стандарту - $9 \pm 1,0$ см, ($p = 0,05$)). В 3 года длина тела не имела достоверных отличий с группой контроля. Динамика нарастания длины тела детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, наблюдающихся по технологии, выглядела следующим образом: за первый год прибавка составила $28 \pm 1,5$ см, (дети, наблюдающиеся по стандарту $25,5 \pm 1,5$ см, ($p < 0,05$)); на втором году - $11,0 \pm 2,5$ см (дети, наблюдающиеся по стандарту $8,5 \pm 1,5$ см, ($p < 0,05$)), на третьем году - $10 \pm 2,5$ см, (дети, наблюдающиеся по стандарту $7,1 \pm 2,0$ см, ($p < 0,05$)). К трём годам, у детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, рост был лишь на 2 см меньше, чем в контрольной группе, а у детей, наблюдавшихся по стандарту, рост был меньше на 5,9 см, по сравнению с группой контроля.

Структура соматической патологии выглядела следующим образом: у детей, родившихся с ЗВУР, наблюдавшихся по технологии - в 3 раза уменьшилось количество детей с гипотрофией (19% - при гипотрофическом варианте, 27% - при гипопластическом варианте), функциональных нарушений кишечника в 1,5 раза в обеих группах (65% и 82%). В 2 раза меньше стало детей с рецидивирующими ОРВИ, протекающих с осложнениями (39% и 46%), снизилось количество детей с атопическим дерматитом (7%, 14%). В 1,5 раза уменьшилось количество детей с остаточными явлениями рахита (39%, 46%). Детей с функциональными нарушениями ССС – при гипотрофическом варианте ЗВУР – не выявлено, при гипопластическом – уменьшилось вдвое. Анемии не зарегистрировано в 3 года. Выявлены практически здоровые дети – 9,6% в группе детей, с гипотрофическим вариантом, 13,4% - с гипопластическим вариантом. Нами проанализирована структура неврологической патологии у детей, достигших 3х-летнего возраста, наблюдавшихся по разработанной нами технологии: у детей, наблюдавшихся по предложенной технологии при обоих вариантах ЗВУР, почти в 2 раза уменьшилась частота РЦОН, при этом повысилась частота минимальных неврологических расстройств в виде синдрома гиперактивности и дефицита внимания. Появились неврологически здоровые дети: 2 ребёнка, рождённых с гипотрофическим вариантом (6,5%), 1 ребёнок, рождённый с гипопластическим вариантом ЗВУР (4,5%). Частота отставаний в нервно-психическом развитии к трём годам оказалась ниже по всем параметрам: но наиболее достоверно ($p < 0,05$) по навыкам крупной и мелкой моторики и активной речи.

При определении лейкоцитарных гематологических индексов у сравниваемых групп, выявлены достоверные различия по ряду показателей. Так, величина ЛИИ, свидетельствующего о эндогенной интоксикации у детей, наблюдавшихся по технологии мало различалась с результатами контрольной группы. Аналогичные тенденции прослеживались и в

отношении ИА, ЛИ, ИСНМ и ИСЛ у детей, наблюдавшихся по нашей технологии в сравнении с детьми контрольной группы. Данные исследования гематологических индексов свидетельствовали о снижении частоты аллергизации, нарушений в системе клеточного, гуморального иммунитета, системы фагоцитоза, отсутствии активных воспалительных процессов у наблюдаемых детей.

Показатели адаптационных реакций организма выявили некоторую положительную динамику. Так у детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, количество нормальных вариантов (спокойной и повышенной активации) выросло. Количество детей с реакциями переактивации (состоянием, граничащим со стрессом) достоверно снизилось. У детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, положительной динамики не наблюдалось. Несмотря на проводимый комплекс мероприятий. Количество детей с нормальными адаптационными реакциями не возросло, а число детей с реакциями переактивации осталось прежним.

Среди детей, родившихся с гипотрофическим вариантом ЗВУР, и наблюдавшимся по технологии II группа здоровья выявлена в 90,3% случаев, III – 9,7% - за счёт эндокринной патологии. Среди детей, родившихся с гипопластическим вариантом ЗВУР, и наблюдавшимся по технологии II группа здоровья выявлена в 77,3% случаев, III – 22,7% - так же за счёт эндокринной патологии.

На основании математической обработки результатов исследования методом дискриминантного анализа выделены наиболее информативные признаки из 100 признаков, и сформирован способ прогнозирования отставания роста у детей к 3х-летнему возрасту, рождённых с гипотрофическим вариантом задержки роста плода, который заключается в определении диагностического индекса D по формуле: $D = 0,084X_1 + 0,00033X_2 + 0,388X_3 - 32,19$ (где X_1 – вес матери на момент наступления беременности (кг); X_2 – вес ребёнка в возрасте 9 месяцев (гр); X_3 – длина тела ребёнка в возрасте 3 месяцев (см);

const = - 32,19) и, получив значение D менее 0, прогнозируют отставание в росте ребёнка к возрасту трёх лет, а при D более 0, прогнозируют нормальный рост ребёнка. Чувствительность метода = 71,43%, специфичность метода = 85,19%, эффективность метода = 83%

Способ прогнозирования дефицита роста детей в возрасте 3х лет, рождённых с гипопластическим вариантом задержки роста, вычисляют прогностический индекс D по формуле: $D = -0,77X1 + 0,05X2 + 0,075X3 + 0,16X4 - 17,18$ (где X1 – массо-ростовой индекс Кетле 1; X2 – вес матери на момент наступления беременности (кг); X3 – рост матери (см); X4 – длина тела ребёнка в возрасте 3 месяцев (см); const = - 17,18) и, получив значение D менее 0, прогнозируют низкий рост ребёнка в возрасте трёх лет, а при D более 0, прогнозируют нормальный рост ребёнка. Чувствительность метода = 80%, специфичность метода = 90%, эффективность метода = 100%.

Таким образом, предлагаемые способы позволяет прогнозировать дефицит роста уже на первом году жизни ребёнка в возрасте трёх лет, и при неблагоприятном прогнозе, обосновать и провести необходимую терапию для коррекции состояния здоровья данного пациента.

ВЫВОДЫ

1. Состояние здоровья детей раннего возраста, родившихся с ЗВУР, характеризуется формированием полиорганной патологии: низким физическим развитием (75%, 80%), отставанием в нервно-психическом развитии, высокой частотой резидуальных явлений перинатального поражения ЦНС (58,3% и 60%), функциональными нарушениями кишечника (100%) и сердечно-сосудистой системы (36,1% и 75%), у каждого четвертого ребёнка – субклиническим гипотиреозом (8% и 25%).
2. Объективными критериями нарушения состояния здоровья детей, родившихся с ЗВУР, в периоде новорожденности являются: обменно-электролитные нарушения (гипопротеинемия (100%), гипогликемия (38,7%/32%), гипербилирубинемия (84,4%/68,2%), полицитемия (64,5%/56%), высокое содержание фетального гемоглобина, перинатальная патология ЦНС (100%), нарушение колонизации микрофлоры кишечника (38,7%/36,4%), признаки инфицирования (22,6%/18,2%), ранняя анемия, дезадаптация сердечно-сосудистой системы (71%/68,2%).
3. Диспансерное наблюдение за детьми, родившимися с ЗВУР, должно строиться с позиций междисциплинарного подхода и предусматривать выделение этих детей, в отдельную диспансерную группу пролонгированное диспансерное наблюдение за детьми бригадой специалистов на протяжении первого, второго и третьего года жизни с увеличением кратности обязательных осмотров.
4. Предложенная программа наблюдения за детьми, родившимися с ЗВУР, является реальной мерой оптимизации состояния здоровья детей. Она позволяет улучшить показатели физического развития, длительно поддерживать детей в состоянии компенсации и профилактировать раннее формирование хронической органной патологии.
5. Предложенные диагностические признаки позволяют прогнозировать

формирование задержки роста к трёхлетнему возрасту при различных вариантах ЗВУР при рождении, уже на первом году жизни. Эффективность прогноза при гипотрофическом варианте ЗВУР составляет 83%, при гипопластическом – 100%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети, рождённые с ЗВУР, на амбулаторно-поликлиническом этапе требуют наблюдения с позиций междисциплинарного подхода. Независимо от варианта ЗВУР при рождении, к наблюдению за этими детьми должны привлекаться невролог, кардиолог, отоларинголог, иммунолог, эндокринолог, генетик, психолог, другие специалисты по показаниям.
2. Углублённое диспансерное наблюдение с увеличением кратности осмотров специалистами должно проводиться в течение всего периода раннего детства.
3. Используя предложенные диагностические признаки и решающие правила целесообразно раннее прогнозирование возможного отставания в росте к трёхлетнему возрасту и своевременное назначение реабилитационных мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адулас, Е.И. Влияние реабилитационных воздействий на особенности развития детей первого года жизни, родившихся с малой массой тела : автореф. дис. ...канд. мед. наук:14.00.09 / Е.И.Адулас.- СПб., 2007. – 19 с.
2. Акушерство: национальное руководство/ под ред. Э.К. Айлмазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с. – (Серия «Национальное руководство»)
3. Алиев, А.Ф. Роль перинатальной патологии в формировании «груза болезней» / А.Ф.Алиев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. –2002.- № 3.- С. 58 – 62.
4. Алиева, Х.М. Особенности нервно-психического развития детей, родившихся с перинатальным поражением ЦНС и задержкой внутриутробного развития: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Х.М. Алиева.- М., 2005.- 48с.
5. Алиева, А.А. Медико-социальные аспекты инвалидности и медицинской реабилитации детей с последствиями перинатальной ишемии мозга и задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / А.А.Алиева.- М., 2008.- 30 с.
6. Алиева, Х.М. Гиперкинетический синдром у детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС и задержкой внутриутробного развития / Х.М.Алиева // Российский педиатрический журнал. – 2003.- № 1. – С.17- 22.
7. Амирова, В.Р. Адаптация системы кровообращения новорождённых с внутриутробной гипотрофией / В.Р.Амирова, Э.Н.Ахмадеева, А.М.Курмангалеева // Педиатрия. – 1990.- № 10. – С. 30-33.

8. Анастасьева, В.Г. Задержка внутриутробного развития плода: руководство для врачей и студентов медицинских вузов / В.Г.Анастасьева.- Новосибирск, 1996.- 162 с.
9. Андреева, А.А. Особенности гемодинамики и активность сердечного изофермента креатинкиназы у новорождённых с задержкой внутриутробного развития / А.А.Андреева, Ж.Н.Тумасова, Д.С.Додхоев // Журнал акушерства и женских болезней.- 2004.- Вып.3.- С. 18 – 23.
10. Антоненко, В.Т. Особенности кислородосвязывающей функции фетального гемоглобина / В.Т.Антоненко, Ю.Н.Королев // Гематология и трансфузиология.- 1983.- №5. – С.61-64.
11. Аронскинд, Е.В. Диспансерное наблюдение за недоношенными детьми на педиатрическом участке : пособие для врачей /Е.В. Аронскинд, О.П. Ковтун.- Екатеринбург, 2007. -32 с.
12. Аршавский, И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития / И.А.Аршавский .- М.: Наука, 1982.- 270 с.
13. Атаджиев, Ф.Н. Суточный ритм показателей вегетативной регуляции у новорождённых с внутриутробной гипотрофией / Ф.Н.Атаджиев, Ф.С.Шамсиев // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1998.- №6.- С.44 – 47.
14. Байбарина, Е.Н. Состояние здоровья новорожденных, родившихся у женщин с плацентарной недостаточностью и инфекцией / Е.Н.Байбарина, В.В.Зубков, О.И.Михайлова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Москва, 2009. - № 5. - С. 14-19.
15. Баранов, А.А. Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам роста и развития детей и подростков / А.А.Баранов, Л.А.Щеплягина // Российский педиатрический журнал.- 2000.- №5.- С.5-12.
16. Барановский, А.Ю. Дисбактериоз кишечника / А.Ю.Барановский, Э.А.Кондрашина .- СПб.: Питер, 2007.- 240с.

17. Барашнев, Ю.И. Клинико - морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически- ишемических энцефалопатиях / Ю.И.Барашнев // Акушерство и гинекология. – 2001.- №5.- С. 39- 43.
18. Батанова, Е.В. Способ прогнозирования нарушений нервно-психических функций на первом году жизни у детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития / Е.В.Батанова, Л.А.Жданова, Н.Б.Фокина // Вопросы современной педиатрии. – 2006.- № 1.- С.51-52.
19. Бахмутова, Л.А. Комплексный подход к диагностике и коррекции задержки внутриутробного развития у новорождённых детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Л.А.Бахмутова.- Астрахань, 2009.- 48с.
20. Башмакова, Н.В. Ранние гемодинамические изменения у плода при синдроме задержки развития / Н.В.Башмакова, П.Б.Цывьян, С.В.Михайлова // Акушерство и гинекология. – 2006.- № 5.- С.12 – 13.
21. Бениаминов, С.Г. Феномен догоняющего роста у детей с задержкой внутриутробного развития / С.Г.Бениаминов, Е.А.Исмаилова, Н.В.Фукс // Вестник РГМУ.- 2003.- №2. – С.3-6.
22. Бессолова, Н.А. Особенности ранней адаптации новорождённых от матерей с никотинозависимостью : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Н.А.Бессолова .- Архангельск, 2008.- 19с.
23. Богданова, Л.В. Тип иммунной адаптации у детей дошкольного возраста 2 группы здоровья / Л.В.Богданова, Я.Б.Бейкин, Ю.Г.Лагерева // Уральский Медицинский журнал. – 2010.- № 6. - С.56-60.
24. Богданова, Л.В. Состояние здоровья детей в критический период развития / Л.В.Богданова, В.И.Шилко // Уральский Медицинский журнал. – 2011.- № 7.- С.39-42.
25. Бокерия, Е.А. Перинатальная энцефалопатия как фактор риска развития нарушений ритма: тез. докл. / Е.А.Бокерия, Е.З. Голухова, А.И. Кулямин // Детская кардиология -2000 : материалы Конгресса.- М., 2000. - С. 68.

26. Бондарь, О.Е. Особенности гормональной адаптации новорождённых, родившихся у матерей с АФС / О.Е.Бондарь, Л.П.Пономарева, А.Н.Керова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004.- №4. – С.64 – 67.
27. Боровиков, В.П. Популярное введение в программу Statistica / В.П.Боровиков. - М.: Наука, 2000.- 269 с.
28. Бражникова, И.П. Оценка физического развития и состояния здоровья детей, рождённых с задержкой внутриутробного развития / И.П.Бражникова, Т.А.Клименко, Е.Л.Сахаровская //Вестник РГМУ.- 2005.- № 3. – С.4 – 7.- (Серия «Педиатрия»).
29. Буданова, М.В. Клинические проявления и эффекты коррекции дефицита магния у детей / М.В.Буданова // Трудный пациент.- 2009.- № 1-2. – С.23 -25.
30. Бурцев, Е.М. Динамика неврологических синдромов у детей раннего возраста, родившихся с задержкой внутриутробного развития / Е.М.Бурцев, А.А.Жданова, Т.В.Рябчикова // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова.- 1998.- № 4.- С.9-11.
31. Бычкова, А.Б., Радзинский В.Е. Интранатальное состояние плода с задержкой внутриутробного развития / А.Б. Бычкова, В.Е. Радзинский //Трудный пациент. -2006.- №2. - С.19.
32. Вахлова, И.В. Клиническое значение дефицита микронутриентов для здоровья матери и ребёнка в Уральском регионе. Принципы профилактики и коррекции : дис. ...д-ра мед. наук : 14.00.09 / И.В.Вахлова.- Екатеринбург, 2005.- 231с.
33. Веденина, Ю.А. Комплексная оценка состояния здоровья детей раннего возраста, перенесших церебральную ишемию в периоде новорождённости : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Ю.А. Веденина .- Екатеринбург, 2009.- 161с.

34. Вельтищев, Ю.Е. Рост ребёнка: закономерности, нормальные вариации, соматотипы, нарушения и их коррекция / Ю.Е.Вельтищев //Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1998.- Приложение.- 23с.
35. Володин, Н.Н. Неонатология : национальное руководство / Н.Н. Володин.- М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
36. Володина, Н.А. Обоснование применения метаболических средств в комплексном лечении гипотрофии у детей раннего возраста : автореф. дис. ...канд.мед.наук : 14.00.09 / Н.А.Володина.- Самара, 2009.- 22с.
37. Воронцов, И.М. Синдром внезапной смерти грудных детей / И.М. Воронцов, И.А.Кельмансон, А.В.Цинзерлинг.- СПб., 1997.- 224с.
38. Вязников, В.Г. Оценка здоровья и тиреоидного статуса у детей с задержкой физического развития : дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / В.Г.Вязников.- М., 2001. – 142с.
39. Гагаева, Ю.В. Роль изменения активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда, содержания плазменного фактора роста и эндотелина в формировании синдрома задержки развития плода : автореф. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / Ю.В.Гагаева.- Иваново, 2005.- 25 с.
40. Гальшева, Н.В. Оптимизация подходов к диагностике патологии сердца у новорождённых: автореферат дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / Н.В. Гальшева.- Екатеринбург, 2009. – 28с.
41. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х.Гаркави, Е.Б.Квакина, М.А.Уколова.- Ростов-на-Дону, 1977.- 252 с.
42. Гармашева, Н.Л. Введение в перинатальную медицину / Н.Л.Гармашева, Н.Н.Константинова.- М. : Медицина, 1978.- 296 с.
43. Гнусаев, С.Ф. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С.Ф. Гнусаев, А.Н.Шибяев, О.Б. Федерякина // Педиатрия. - 2006. - № 1. - С. 9-14.

44. Голосная, Г.С. Применение Кортексина в реабилитации детей первого года жизни с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС / Г.С.Голосная // Педиатрия.- 2010.- №4.- С. 2- 6.
45. Гомелла, Т.Л. Неонатология / Т.Л.Гомелла, М.Д.Каннига.- М.: Медицина,1998.- 324с.
46. Горячев, В.В. Хроническая плацентарная недостаточность и гипотрофия плода / В.В.Горячев.- Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1990.- 123с.
47. 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. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Н.Е. Громада.- Екатеринбург, 2009. - 56 с.
48. Гулакова, Д.М. Течение и исходы беременности при тяжёлых формах гестоза / Д.М.Гулакова, Е.Н.Нарзуллаева // Мать и дитя : материалы V II Рос.Фор.- М., 2005.- С.59.
49. Девятова, Е.А. Прогнозирование и профилактика осложнений неонатального и младенческого периодов жизни при задержке роста плода : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Е.А.Девятова .-М., 2010. - 24 с.
50. Дементьева, Г.М. Дифференциальная оценка детей с низкой массой тела при рождении / Г.М.Дементьева, Е.В.Короткая // Вопросы охраны материнства и детства.- 1981.- №2.- С.15
51. Дементьева, Г.М. Клинико-патогенетическая характеристика и критерии диагностики задержки роста и развития у новорождённых детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Г.М.Дементьева.- М., 1984.- 41с.
52. Дементьева, Г.М. Профилактическая и превентивная неонатология. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорождённого :

лекция для врачей / Г.М.Дементьева // Вестник перинатологии и педиатрии. -1999.- Приложение.- 70с.

53. Демидович, Е.О. Клиническое значение эхографического и доплерометрического исследования почек плода при плацентарной недостаточности в прогнозе перинатальных осложнений: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / Е.О.Демидович.- М., 2008. – 25 с.
54. Демьянова, И.М. Предикторы и последствия перинатальной гипоксической энцефалопатии у детей первого года жизни : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / И.М.Демьянова.- Красноярск, 2008. - 27 с.
55. Додхоев, Д.С. Механизмы задержки внутриутробного развития ребёнка при хронической плацентарной недостаточности: автореф. дис. ...д-ра мед. наук : 14.00.09 / Д.С.Додхоев.- Душанбе, 2009. – 36с.
56. Евсеенко, Д.А. Особенности нарушения кровотока у новорождённых с задержкой внутриутробного развития при осложнённом течении беременности / Д.А.Евсеенко, Н.И.Цирельников // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2001.- №5.- С.42 – 45.
57. Евстифеева, Г.Ю. Показатели липидного спектра крови у новорождённых с задержкой внутриутробного развития/ Г.Ю. Евстифеева, С.И. Красиков, А.А. Альбакасова // Современная перинатология: организация технологии и качество : материалы V ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины.- М., 2010.- С. 22.
58. Евстифеева, Г.Ю. Распространённость и структура синдрома внутриутробной задержки развития плода по данным эпидемиологических исследований/ Г.Ю. Евстифеева, А.А. Альбакасова, З.А. Ветеркова // Современная перинатология: организация технологии и качество : материалы V ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины.- М., 2010.- С.21 - 22.

59. Евсюкова, И.И. Особенности адаптации новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития / И.И.Евсюкова // Журн. акуш. и жен. Болезней. – 2003.- Вып.3.- С. 23–27.
60. Енюков, И.С. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / И.С.Енюков.- М.: Наука, 1989. -169 с.
61. Журавлева, Н.С. Клинико-патогенетические аспекты сочетанной патологии органов пищеварения и обменных нефропатий у детей / Н.С.Журавлева, Н.А.Хрущева, Л.Е.Сафронова // Уральский Медицинский журнал. -2008.- №14.- С. 74-77.
62. Захарова, Н.И. Задержка внутриутробного развития плода у новорождённых детей / Н.И.Захарова, Р.А.Сундетова, В.А.Буштырев // Вопросы современной педиатрии. –2006.- № 1.- С.209 – 212.
63. Захарова, Н.И. Клиническая оценка эффективности метаболического комплекса «корилип-нео» у новорождённых с перинатальной патологией/ Н.И.Захарова // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2011. – С. 67-69.
64. Захарова, С.Ю. Клинико-иммунологические особенности состояния здоровья детей раннего возраста, перенесших инфекционно-воспалительные заболевания в периоде новорождённости, и их реабилитация : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / С.Ю. Захарова.- Екатеринбург, 1998. – 46 с.
65. Заячникова, Т.Е. Препарат Элькар в комплексном лечении новорождённых с малой массой тела при рождении / Т.Е.Заячникова, Н.Я.Ледяев, В.П.Петренко // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы 1 Всерос. Конгресса .- М., 2002.- С. 75.
66. Зеленцова, В.Л. Нефропатии перинатального периода, особенности течения, исходы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09/ В.Л.Зеленцова .- Екатеринбург, 2003. - 42с.

67. Зильбер, Н.А. Прогнозирование перинатальных осложнений у беременных с АИТ: автореф. дис. ...канд. мед. наук :14.01.01 / Н.А.Зильбер.- Челябинск, 2009. – 25с.
68. Ибрагимов, Р.Р. Гипотрофия плода. Динамика фетометрических параметров при различных формах гипотрофии, точность определения сроков беременности по данным фетометрии / Р.Р.Ибрагимов, З.Г.Ибрагимова // Пренатальная диагностика.- 2004.- №1.- С. 48-51.
69. Иванян, А.Н. Задержка внутриутробного развития плода / А.Н. Иванян, Г.Д. Бельская, Т.В. Грибко.- Смоленск, 2005. – 88 с.
70. Игнатко, И.В. Применение актовегина для коррекции нарушений ренальной гемодинамики у плодов с синдромом задержки роста / И.В. Игнатко, Е.О. Демидович // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2003.- № 3.- С. 25 – 28.
71. Кабиева, С.М. Изменения функционального состояния миокарда новорожденных детей, перенесших гипоксию в перинатальном периоде / С.М.Кабиева // Российский педиатрический журнал.- 2010.- № 2.- С.25-27.
72. Кабинет здорового ребёнка: учебное пособие. – Екатеринбург: СОЦМП, 2004. – 128 с.
73. Казанцева, И.А. Нарушение клеточного энергообмена и их коррекция у новорождённых детей с задержкой внутриутробного развития: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / И.А. Казанцева.- М., 2008. – 23 с.
74. Каландия, М.Р. Особенности сердечно-сосудистой, вегетативной нервной систем и профилактика их нарушений у новорожденных и детей раннего возраста с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / М.Р.Каландия.- Смоленск, 2009. - 29с.
75. Калинина, Н.Ю. Влияние гипоксии на сердечно – сосудистую систему у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития :

- автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Н.Ю.Калинина.- Ижевск, 2010. - 24 с.
76. Капитонов, В.Ф. Генетический подход в оценке характеристики роста и развития ребёнка / В.Ф.Капитонов //Педиатрия.- 2005.- № 3.- С.58 – 60.
77. Касаткина, Э.П. Йоддефицитные заболевания: клиника, генез, профилактика / Э.П.Касаткина //Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2005.- №1.- С. 9-13.
78. Качурина, Д.Р. Особенности психоэмоционального развития и психосоматических дисфункций у детей с перинатальным поражением ЦНС / Д.Р.Качурина, Л.О.Саулебекова, А.Н.Алмагамбетова //Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2006.- №2.- С. 41-43.
79. Кельмансон, И.А. Низковесный новорождённый и отсроченный риск кардиореспираторной патологии / И.А.Кельмансон.- СПб., 1999.- 156 с.
80. Кельмансон, И.А. Отсроченный риск кардиоваскулярной патологии, ассоциированный с малой массой тела при рождении / И.А.Кельмансон // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1999.- N2.- С.12-18.
81. Кельмансон, И.А. Факторы риска и особенности поведения детей, угрожаемых по развитию синдрома внезапной смерти младенцев /И.А.Кельмансон // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2007.- № 4.- С.60 – 64.
82. Керимова, З.М. Внутриутробная задержка роста плода. Принципы ведения беременности и родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 /З.М. Керимова.-М., 2002.- 25 с.
83. Князев, Ю.А. Гормональный статус новорождённых с задержкой внутриутробного развития : научно-методические пособие для педиатров и эндокринологов / Ю.А.Князев.- М., 1998.- 176с.

84. Ковалёв, В.В. Динамический мониторинг плода при плацентарной недостаточности / В.В. Ковалёв, П.Б. Цывьян // Вестник Уральской медицинской академической науки.- 2009. - № 4.- С. 30-32.
85. Ковтун, О.П. Избранные лекции по неврологии детского возраста / О.П.Ковтун, О.А.Львова.- Екатеринбург: УГМА, 2009. - 536 с.
86. Козлова, С.Н. Оценка эффективности превентивных технологий с дотацией витаминно-минеральных комплексов у беременных и лактирующих женщин с оппортунистическими инфекциями и их влияние на показатели здоровья потомства/ С.Н.Козлова, Ю.М.Микушина //Вестник Уральской медицинской академической науки.- 2008.- №2.- С.95-98.
87. Козлова, Е.М. Особенности позднего неонатального периода у новорождённых, перенесших тяжёлую перинатальную гипоксию: автореф.дис. ...д-ра мед. наук : 14.00.09 / Е.М.Козлова.- Н.Новгород, 2009. – 42с.
88. Козырева, Т.Б. Клинико-амбулаторное наблюдение детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития / Т.Б.Козырева, Н.Н.Синанова, Н.В.Харагезова // Материалы IV Российского Конгресса современных технологий в педиатрии и детской хирургии.- М., 2005.- С. 147.
89. Королёва, Д.Н. Особенности минерального и костного обмена у детей с пренатальной гипотрофией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 /Д.Н. Королёва.- Ижевск, 2010. - 25с.
90. Краснопольский, В.И. Ведение беременности и родов при внутриутробной задержке развития плода : пособие для врачей / В.И. Краснопольский. – М., 2000. – 21 с.
91. Крымшокалова, З.С. Оптимизация диагностики и патогенетической терапии задержки роста плода: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / З.С.Крымшокалова .- Ростов-на-Дону, 2009. – 42с.

92. Кугушев, А.В. Оптимизация ведения беременности и родов у женщин с гипотиреозом: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.01.01 / А.В.Кугушев.- Омск, 2008. – 26с.
93. Кузнецова, В.С. Состояние здоровья и развитие детей, рождённых после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона / В.С.Кузнецова, И.И.Логвинова // Вопросы современной педиатрии. – 2006.- № 1. – С.297.
94. Кузнецова, В.А. Клинико-метаболические проявления энергетической недостаточности у плода и новорожденного, развивавшихся при нарушении маточно-плацентарного и плодового кровообращения : автореф. дис. ...д-ра мед. наук : 14.01.01/ В.А.Кузнецова.- М., 1992. – 49 с.
95. Кулавский, В.А. Значение пренатальных факторов в формировании задержки внутриутробного развития плода / В.А.Кулавский, Е.В.Кулавский // Нерешённые проблемы перинатальной патологии : материалы Всерос. науч.-пр. конф.- Екатеринбург, 2005.- С.57-59.
96. Кулакова, Н.И. Особенности общей адаптации и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей различного гестационного возраста с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Н.И.Кулакова.-М., 2001.- 25с.
97. Курдеко, И.В. Состояние системы гемостаза у доношенных новорождённых с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / И.В.Курдеко.- Барнаул, 2007.- 23с.
98. Лапеко, С.В. Клинико-прогностическое значение ферритина и антенатальных типов гемоглобина у новорождённых с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / С.В. Лапеко.- Астрахань, 2009.- 23 с.

99. Ласкарева, Л.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы у детей младшего школьного возраста, рождённых с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 /Л.Н. Ласкарева.- М., 2005. - 25с.
100. Леденев, Б.Б. Оптимизация терапии новорождённых с малой массой тела, непрямой гипербилирубинемией и транзиторной ишемией миокарда : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 /Б.Б. Леденев.- Волгоград, 2011. - 25с.
101. Леонтьева, И.В. Роль L- карнитина в метаболизме миокарда и возможности его применения для лечения заболеваний сердца : научный обзор / И.В.Леонтьева.- М., 2002. - 31с.
102. Леонтьева, И.В. Лекции по кардиологии детского возраста / И.В.Леонтьева .- М.: ИД Медпрактика-М, 2005. – 536с.
103. Лещенко, С.С. Особенности течения раннего неонатального периода у детей, перенесших выраженную фетоплацентарную недостаточность : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / С.С.Лещенко.- М., 2007.- 34с.
104. Липатова, Е.С. Гипотрофия у детей: Клинико-метаболические критерии диагностики : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09/ Е.С.Липатова.- Самара, 2011. - 24с.
105. Лялюкова, Е.А. Особенности белкового, углеводного, жирового обменов у пациентов с низкой массой тела /Е.А. Лялюкова, О.С. Дмитриенко, И.В. Друк // Сибирский медицинский журнал. -2011. – № 3, вып. 2.- С. 24-26.
106. Лященко, Л.Н. Задержка внутриутробного развития: вопросы ранней диагностики, профилактики : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Л.Н. Лященко.- Оренбург, 2009. – 46 с.

107. Макаренко, Л.В. Алиментарно-конституциональное ожирение как фактор риска формирования перинатальной патологии: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.01.01 / Л.В.Макаренко.- Челябинск, 2007.- 27 с.
108. Малиненко, З.И. О роли гестационного йоддефицита и субклинической гипофункции щитовидной железы в формировании здорового потомства /З.И.Малиненко, С.Б.Бережанская, А.Г.Черных //Актуальные проблемы педиатрии: материалы X Конгресса педиатров России. – М., 2006. – С. 42.
109. Маркарьян, И.В. Роль ранней диагностики синдрома задержки роста плода в снижении акушерских осложнений и перинатальных потерь: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.01.01 / И.В.Макарьян.- Ростов-на-Дону, 2006. – 24с.
110. Мартынова, И.В. Ведущие факторы риска и дифференциальная диагностика задержки внутриутробного роста плода: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / И.В.Мартынова.- М., 2006. – 24с.
111. Махмудова, А.Р. Аминокислотный спектр крови новорождённых и их матерей, а так же зрелого материнского молока при ЗВУР / А.Р.Махмудова, Н.С-М. Омаров, Т.Х-М.Хашаева // Мать и дитя : материалы V I I Рос.Фор.- М., 2005.- С. 170 – 171.
112. Медведев, М.В. Задержка внутриутробного развития плода / М.В.Медведев, Е.В.Юдина.- М.: УЗДПГ, 1998.- 208с.
113. Медицина, основанная на доказательствах : руководство для начинающих пользователей.- М., 2011.-167 с.
114. Микиртумов, Б.Е. Клиническая психиатрия раннего детского возраста / Б.Е.Микиртумов, А.Г.Кощавцев, С.В.Гречаный.- СПб., 2001.- 236с.
115. Моисеева, Е.А. Клинико-лабораторная характеристика новорождённых, родившихся от матерей с героиновой зависимостью / Е.А.Моисеева, С.Н.Гырылова, А.И.Золтуева // Мать и дитя : материалы V I I Рос.Фор. - М., 2005.- С. 579.

116. Мустафина, Ж.Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных / Ж.Г.Мустафина, Ю.С.Краморенко, В.Ю.Кобцева // Клиническая лабораторная диагностика.- 1999.- № 5.- С.47-49.
117. Мухамедова, Х.Т. Влияние исключительного грудного вскармливания и применения эффективных технологий ухода на соматический статус детей раннего возраста / Х.Т.Мухамедова, У.Д.Джалалов, Н.С.Султанова //Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011.- № 1.- С. 41-43.
118. Нагаева, Е.В. Внутриутробная задержка роста / Е.В.Нагаева // Педиатрия.-2009.- №5.- С.140-146.
119. Нагаева, Е.В. Рост как критерий здоровья ребёнка / Е.В. Нагаева // Педиатрия. - 2009. - № 3.- С. 58-61.
120. Накостенко, Т. Н. Изменения клеточного энергообмена и возможности их коррекции у детей дошкольного и младшего школьного возраста : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / Т.Н.Накостенко .- М., 2007.- 26с.
121. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. -М., 2009. - 38с.
122. Невская, О.В. Прогнозирование течения периода ранней адаптации и развития на первом году жизни доношенных новорождённых с внутриутробной гипотрофией : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / О.В.Невская.- Барнаул, 2004.- 23с.
123. Неудахин Е.В. Клинико-метаболические и генетические аспекты гипотрофии у детей раннего возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09.- М., 1992.- 48 с.
124. Одинаева, Н.Д. Объёмный транспорт кислорода у новорождённых с гипотрофией при неосложнённом течении раннего неонатального

- периода / Н.Д. Одинаева // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2001. -№3. – С. 23-24.
125. Озолиня, Л.А. Роль гипергомоцистеинемии в развитии синдрома задержки роста плода / Л.А.Озолиня, Д.А.Шайкова // Мать и дитя : материалы V I I Рос.Фор.- М., 2005.- С. 180.
126. Олимова, Л.И. Особенности фетометрических показателей у беременных женщин с дефицитом массы тела / Л.И.Олимова, М.Ф.Додхоева, Ф.Х.Ходжаева // Мать и дитя : материалы V I I Рос.Фор.- М., 2005. – С. 181.
127. Орехова, В.К. Значение адаптационных изменений сердечно-сосудистой системы плода при синдроме задержки развития плода и гестозе для выбора акушерской тактики : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.01.01 / В.К.Орехова.- Челябинск, 2005. – 25 с.
128. Охапкин, М.Б. Внутриутробная задержка роста плода / М.Б. Охапкин, М.В. Хитров //Акушерство.- Ярославль, 2008.- С.29 – 33.
129. Пальчик, А.Б. Эволюционная неврология / А.Б.Пальчик.- СПб. : Питер, 2000.- 384с.
130. Пенкина, Д.Н. Состояние здоровья новорождённых с внутриутробной гипотрофией / Д.Н.Пенкина, И.Н.Петрова // Вопросы современной педиатрии. - 2006.- № 1.- С. 450.
131. Первишко, О.В. Нарушения врожденной иммунной системы у маловесных новорожденных детей и возможности их коррекции ликопидом : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / О.В.Первишко .- Краснодар, 2006. – 22 с.
132. Перфильева, Н.А. Особенности онтогенеза и течения раннего неонатального периода у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // Н.А.Перфильева, Е.С.Филиппов, Т.В.Шарова // Современные технологии в педиатрии и хирургии детского возраста :

сборник научных трудов/ под ред. В.Н.Стальмоховича – Выпуск 2. – Иркутск,2003. – С.234-237.

133. Петеркова, В.А. Эффективность и безопасность применения растворимой формы рекомбинантного гормона роста при лечении низкорослости у детей с задержкой внутриутробного развития / В.А.Петеркова, О.В.Фофанова, Е.В.Нагаева // Проблемы эндокринологии.- 2005.- № 4.- С.26-31.
134. Петричук, В.М. Суппозитории Корилип: лечение без боли / В.М.Петричук, Г.В.Яцык // Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2003.- № 6.- С.26 – 29.
135. Петров, В.И. Применение препарата элькар у новорождённых с малой массой тела при рождении, конъюгационной желтухой и транзиторными изменениями миокарда / В.И.Петров, М.Я.Ледяев, Т.Я.Заячникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2004.- №1.- С. 23-28.
136. Пикаускайте, Д.О. Клинико-генетическая характеристика преэклампсии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Д.О.Пикаускайте.- М., 2006. - 22 с.
137. Пискунова Л.В., Мочевыделительная функция плода при хронической плацентарной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед. наук :14.00.09 / Л.В. Пискунова .- Саратов, 2012. - 27 с.
138. Плаксина, А.Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рождённых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий : дис. ... канд.мед.наук : 14.00.09 / А.Н. Плаксина.- Екатеринбург, 2011. – 181 с.
139. Полянчикова, О.Л. Клинические и метаболические факторы в патогенезе задержки развития плода и выборе акушерской тактики: автореф. дис. ...д-ра мед. наук : 14.01.01 / О.Л.Полянчикова.- М., 2010. – 44с.

140. Прахов, А.В. Ишемия и инфаркты миокарда у новорождённых детей / А.В.Прахов.- Н.Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медакадемии, 1998.- 105 с.
141. Пронина, О.А. Развитие детей, перенесших острую и хроническую гипоксию : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / О.А.Пронина .- Воронеж, 2009. - 23 с.
142. Пырьева, Е.А. Функциональное состояние почек при гипотрофии у детей грудного возраста : автореф. дис. ... канд.мед.наук : 14.00.09/ Е.А.Пырьева.- М., 2000.- 23с.
143. Пюрбеева, Е.Н. Клинико-патогенетическая значимость врождённой тромбофилии в развитии задержки внутриутробного развития плода: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / Е.Н.Пюрбеева.- СПб., 2008. – 22с.
144. Радзинский, В.Е. Патогенез, профилактика и лечение ЗВУР при позднем гестозе / В.Е.Радзинский, И.М.Ординяц, А.А.Оразмурадов // Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия новорожденного: тез. докл. Всероссийской научной конференции. - Екатеринбург, 1999.- С.142-145.
145. Расулова, Г.Д. Перинатальные аспекты йоддефицитных состояний профилактика, лечение : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Г.Д.Расулова.-Душанбе, 2009. - 24 с.
146. Ратнер, А.Ю. Неврология новорождённых / А.Ю.Ратнер.-Казань : Изд-во Казанского Университета, 1995.- 367с.
147. Робертон, Н.Р.К. Практическое руководство по неонатологии / Н.Р.К.Робертон.- М. : Медицина, 1998.- 516 с.
148. Рябчикова, Т.В. Формирование здоровья детей с задержкой внутриутробного развития (диагностика, прогнозирование и профилактика его нарушений) : дис. ... д-ра мед.наук : 14.00.09 /Т.В. Рябчикова. - Иваново, 1996.- 187с.

149. Рябых, В.И. Влияние патологии щитовидной железы матери на формирование взаимосвязей в системе мать-плацента-плод : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01/ В.И.Рябых.- М., 2005.- 22с.
150. Савельева, Г.М. Внутриутробная задержка развития плода: ведение беременности и родов / Г.М. Савельева, Р.И.Шалина, З.М.Керимова // Акушерство и гинекология.- 1999.- №3.- С. 10-15.
151. Сакаева, Д.Р. Нервно-психическое развитие детей раннего возраста и факторы, его определяющие / Д.Р.Сакаева // Молодой учёный.- 2011.- № 6. – С.194-198.
152. Сергиенко, В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И.Сергиенко, И.Б.Бондарева.- М.: Гэотар-Медиа, 2006.- 303 с.
153. Серов, В.Н. Гестоз: современная лечебная тактика / В.Н.Серов // Фарматека. – 2004. - №1. – С.67-71.
154. Сибирякова, Н.В. Особенности формирования здоровья детей, рождённых от наркозависимых матерей: автореф. дис. ... канд.мед. наук : 14.00.09 / Н.В.Сибирякова.- Астрахань, 2007.- 25с.
155. Скоромец, А.П. Влияние кортексина на динамику неврологических и нейроиммунологических изменений у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / А.П.Скоромец, Г.П.Правдухина, С.А.Голочалова // Актуальные вопросы педиатрии и гемостазиологии.- Новосибирск, 2008. - С. 125-128.
156. Старцева, Н.М. Резервы снижения перинатальной заболеваемости и смертности детей с задержкой развития плода при недоношенной беременности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Н.М.Старцева.- М., 2006.- 62с.
157. Степанов, О.Г. Дизрегуляторные нарушения при синдроме раздраженного кишечника у детей / О.Г.Степанов, С.Н.Теплова, Я.И.Жаков //Уральский Медицинский журнал.- 2008.- № 6.- С. 43-48.

158. Стефани, Д.В. Клиническая иммунология детского возраста / Д.В.Стефани, Ю.Е.вельтищев.- Л. : Медицина, 1977.- 280 с.
159. Стоцкая, Г.Е. Гематологические показатели и их клиническое значение у новорождённых детей при хронической внутриутробной гипоксии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Г.Е.Стоцкая.- Свердловск, 1982.- 23с.
160. Стоцкая, Г.Е. Фетальный гемоглобин у новорождённых детей в зависимости от гестационного возраста / Г.Е.Стоцкая, Л.Н.Юрченко //Вопросы охраны материнства и детства.- 1983.- №1. – С.13-15.
161. Стрижаков, А.Н. Плацентарная недостаточность и синдром внутриутробной задержки роста плода / А.Н.Стрижаков, Н.В.Игнатко, О.Р.Баев //Акушерство: курс лекций. - М.: ГОЭТАР-МЕДИА, 2009.- С.234 –245.
162. Ступак, В.С. Организация динамического наблюдения детей с перинатальными поражениями ЦНС и их последствиями в условиях территориального перинатального центра / В.С.Ступак, О.М.Филькина, Л.П.Чичерин .- Иваново: «Издательство МИК», 2009. - 216 с.
163. Сулейманова, И.Г. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с железодефицитной анемией и инфекцией / И.Г.Сулейманова // Мать и дитя : материалы V I I Рос.Фор.- М., 2005.- С. 245.
164. Сундетова, Р.А. Особенности ранней неонатальной адаптации доношенных и недоношенных новорождённых с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.09 / Р.А.Сундетова.- М., 2007.- 19с.
165. Суханова, Л.П. Здоровье новорожденных детей России: научная монография / Л.П.Суханова.- М., 2007.- 132с.
166. Тарабрина, Т.В. Клиническое значение исследования факторов роста в прогнозировании синдрома задержки развития плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Т.В.Тарабрина.- М., 2010.- 24с.

167. Трапезникова, Ю.М. Прогнозирование задержки внутриутробного периода развития плода с ранних сроков беременности, инициированной вспомогательными технологиями: диагностические критерии риска : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Ю.М.Трапезникова.- Челябинск, 2011.- 24с.
168. Третьякова, М.Б. Особенности агрегационной активности тромбоцитов в цельной крови и богатой тромбоцитами плазме у новорождённых детей с задержкой внутриутробного развития/ М.Б.Третьякова // Педиатрия. - 2005.- № 3.- С.. 8 – 11.
169. Трофимова, О.А. Пути улучшения перинатальных исходов при доношенной беременности. Роль кесарева сечения: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.01.01 / О.А.Трофимова.- М., 2009. – 24с.
170. Тутельян, В.А. Руководство по детскому питанию / В.А.Тутельян, И.Я.Конь.- М.: Медицинское информационное агентство, 2004.- 664 с.
171. Фатеева, Е.М. Дистрофия пренатального происхождения в раннем детском возрасте / Е.М.Фатеева.- М. : Медицина, 1969.- 252 с.
172. Фатеева, Е.М. Дистрофические состояния у детей раннего возраста, вызванные влиянием вредных факторов в прогенезе и в периоде внутриутробного развития : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Е.М.Фатеева.- М., 1969.- 31 с.
173. Фатеева, Е.М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка / Е.М.Фатеева, И.М.Воронцов.- СПб.: Издательство «Фолиант», 1998.- 272с.
174. Федорова, М. В. Хроническая плацентарная недостаточность: частота и причины возникновения / М.В.Федорова, Н.В.Маряшева, А.В.Алексеевский.- М., 1990.- 132с.
175. Федосеева, Л.С. Анализ развития детей, родившихся от курящих матерей / Л.С.Федосеева, С.В.Гурвич, О.Г.Дороднова // Вопросы современной педиатрии.- 2006.- № 1.- С.598.

176. Федотова, Т.К. Влияние медицинских, социальных, бытовых и экологических факторов на рост московских детей / Т.К.Федотова, А.К.Горбачева, В.Е.Дерябин.- М., 2007.- 7с.
177. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер. - М.: Медиа Сфера, 1998.- 347 с.
178. Флоренсова, Е.В. Задержка внутриутробного развития плода. Региональные нормативы, пренатальные и постнатальные критерии, частота, особенности течения беременности/ Е.В.Флоренсова, В.В. Флоренсов, О.Е. Баряева // Пренатальная диагностика.- 2004.- №1. – С.34-41.
179. Фокина, Н.Б. Профилактика нарушений деятельности нервной системы у детей, рождённых с задержкой внутриутробного развития /Н.Б.Фокина // Вестник Ивановской медицинской академии.-2009. –№ 4.- С.36-37.
180. Фолкнер, Ф. Предупреждение в детском возрасте состояний, приводящих к заболеваниям у взрослых / Ф.Фолкнер.- Женева, 1982. – 175с.
181. Фрухт, Э.Л. Некоторые особенности развития и поведения детей с перинатальным поражением нервной системы /Э.Л.Фрухт, Р.В.Тонкова-Ямпольская // Российский педиатрический журнал.-2001. -№1.- С.9-12.
182. Хазанов, И.А. Клиническая неонатология / И.А.Хазанов.- СПб.: Гиппократ, 2009. - 424 с.
183. Хохлова, С.П. Оптимизация поликлинического этапа ведения детей с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / С.П.Хохлова.- Челябинск, 2011.- 22 с.
184. Хурасева, А.Б. Значение проблемы синдрома задержки внутриутробного развития плода в современной педиатрии (обзор литературы) / А.Б.Хурасева // Репродуктивное здоровье детей и подростков.- 2005.- № 3. – С.67-78.

185. Цой, Е.Г. Влияние внутриутробной гипоксии на постнатальную адаптацию у новорождённых и методы коррекции / Е.Г.Цой // *Мать и дитя в Кузбассе.*- 2004.- № 2.- С. 32.
186. Цывьян, П.Б. Адаптационные изменения сердечно-сосудистой системы плода при синдроме задержки развития / П.Б.Цывьян, Н.В.Башмакова, Т.В.Маркова // *Нерешённые проблемы перинатальной патологии: материалы Всерос. науч.-пр. конф.- Екатеринбург, 2005.- С.93 – 96.*
187. Цывьян, П.Б. Внутриутробное программирование заболеваний человека: от адаптации к патологии / П.Б.Цывьян, Н.В.Башмакова, Т.В.Маркова .- Екатеринбург, 2007.- 72с.
188. Цывьян, П.Б. Родиться любой ценой / П.Б.Цывьян, О.П.Ковтун // *Медицинский вестник.* – 2008.- № 39-40.- С. 466 – 467.
189. Чердниченко, А.М. Клиническое обследование здоровых и больных детей: руководство для врачей /А.М. Чердниченко, Н.А. Хрущева, С.Ю. Захарова.- Екатеринбург, 2006.- 338с.
190. Черных, Л.Г. Клинико-гормональная характеристика вариантов задержки роста и оптимизация терапии соматотропной недостаточности у детей и подростков : дис. ...канд. мед. нау : 14.00.09 / Л. Г.Черных .- Екатеринбург, 2005.-180 с.
191. Чиркова, И.В. Эффективность применения непрерывно-поточного плазмафереза в комплексной терапии задержки развития плода при беременности, осложнённой гестозом / И.В.Чиркова, О.Ю.Севостьянова, О.И.Якубович // *Мать и дитя : материалы V I I Рос.Фор.- М., 2005. – С.296.*
192. Чугунова, О.Л. Коррекция изменений клеточной энергетики у детей с синдромом задержки внутриутробного периода / О.Л.Чугунова, И.А.Казанцева // *Вопросы практической педиатрии.- 2006.- № 4.- С. 45-46.*
193. Чумакова, О.А. Клиническая характеристика нефропатий у доношенных новорождённых /О.А. Чумакова, С.Н. Чумаков// *Современная*

- перинатология: организация технологии и качество : материалы V ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины.- М., 2010.- С.92.
194. Чумакова, О.А. Факторы, предполагающие к развитию нефропатий у доношенных новорождённых детей с синдромом задержки внутриутробного развития/О.А. Чумакова, З.В. Сиротина// Современная перинатология: организация технологии и качество : материалы V ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины.- М., 2010.- С.92.
195. Чутко, Л.С. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: клиническая типология и подходы к лечению / Л.С.Чутко, С.Ю.Сурушкина, А.М.Ливинская // Педиатрия. - 2009. - №2. - С. 79-81.
196. Шабалов, Н.П. Неонатология / Н.П.Шабалов.- СПб., 1997.- 234с.
197. Шабалов, Н.П. О пренатальной (врождённой) гипотрофии / Н.П.Шабалов, Л.С.Мичурина, А.Н.Малеева //Педиатрия. – 1983.- № 6. – С.56- 58.
198. Шабалов, Н.П. Педиатрия / Н.П.Шабалов.- СПб., 2004.- 231с.
199. Шамов, И.А. Фетальный гемоглобин у новорождённых различных этнических групп в Дагестанской популяции / И.А.Шамов, Л.М.Гусейнова, Ш.М.Мусаева // Педиатрия.- 2004.- № 6. – С.95 – 96.
200. Ширяева Т.Ю. Современные представления о задержке внутриутробного развития : лекции по актуальным проблемам педиатрии /Т.Ю. Ширяева, М.Ф.Логачев, Г.Н.Розанова.- М.: РГМУ, 2000.-167с.
201. Ширяева, Е.К. Особенности ранней неонатальной адаптации новорождённых с массой 2500-2900 граммов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Е.К.Ширяева.- Екатеринбург, 1993.- 21с.
202. Ширяева, Т.Ю. Синдром пренатальной задержки роста (ПЗР) и внутриутробное программирование его отдалённых гормонально-

метаболических последствий / Т.Ю.Ширяева, М.Ф.Логачев.- М., 2002. – С. 73-78

203. Шишмакова, М.Ю. Кардиоваскулярные нарушения у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС и оптимизация их лечения: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / М.Ю. Шишмакова.- Екатеринбург, 2008.- 218 с.
204. Шищенко, В.М. Эффективность применения ректальных суппозиторий «корилип» новорождённым детям первого месяца жизни / В.М.Шищенко, С.В.Петричук, Г.В.Яцык // Материалы IX Конгресса педиатров России.- М., 2002.- С. 165.
205. Шкаренкова, Е.И. Прогнозирование и коррекция нарушения моторного развития у детей с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга в позднем восстановительном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09. - Иваново, 2009. - 24с.
206. Щеплягина, Л.А. Влияние тиреоидной патологии матери на состояние здоровья новорождённого / Л.А.Щеплягина, Н.А.Курмачева, О.С.Нестеренко // Материалы IX съезда педиатров России.- М., 2001.- С. 660.
207. Щеплягина, Л.А. Физиология роста и развития детей и подростков: в 2 т. / Л.А.Щеплягина.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.- Т.1.- 415с.
208. Эсетов, М.А. Точность диагностики задержки внутриутробного развития плода как критерий оценки региональных нормативов фетометрии/ М.А.Эсетов // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.- 2000.- № 3.- С. 194-200.
209. Юрьев, В.В. Рост и развитие ребёнка / В.В.Юрьев, А.С.Симаходский, Н.Н.Воронович.- СПб.: Издательский дом «Питер», 2003.- 272с.
210. Яцык, Г.В. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей / Г.В.Яцык.- М.: «Педагогика-Пресс», 2002.- 93с.

211. Яцык, Г.В. Выхаживание и ранняя реабилитация детей / Г. В.Яцык, Е. П. Бомбардинова, О.В.Тресорукова // Лечащий врач. – 2007. - № 7. - Режим доступа : <http://www.lvrach.ru>.
212. Anusha, H. Furth The association between intrauterine growth restriction in the full-term infant and high blood pressure at age 7 years: results from the Collaborative Perinatal Project /H.Anusha, M.Klebanoff, A.Duggan// International Journal of Epidemiology.- 2006.- Vol.35.- P. 871-877.
213. Alexander, G.R. A United States national / G.R.Alexander, J.H.Himes, R.B.Kaufman // Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 87. — P. 163.
214. Alfirevic, Z. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies / Z.Alfirevic, J.P.Neilson // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000.- CD 000038.
215. American college of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction // ACOG Pract. Bull. — 2000 — N 12. — P. 12.
216. Arbuckle, T.E Birth weight percentiles by gestational age in Canada / T.E.Arbuckle, R.Wilkins, G.J.Sherman // Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 81. — P. 39.
217. Ashworth, A. Effects of intrauterine growth retardation on mortality in infants and young children / A.Ashworth // Eur. J. Clin. Nutr.- 1998.-Vol.52.- №1. - P.34-41.
218. Axt-Fliedner, R. Nucleated red blood cell counts in growth-restricted neonates with absent or reversed-end-diagnostic umbilical artery velocity /R.Axt-Fliedner, H.J.Hendrik, W.Schmidt //Clin. Exp. Obstet. Cynecol. – 2002. – Vol. 29, № 4. – P.242-246.
219. Barker, D.J.P. Early growth and cardiovascular disease / D.J.P.Barker // Arch. Dis. Child. — 1999. —Vol. 80. —P. 305.
220. Barker. D.J.P. Fetal origins of coronary heart disease / D.J.P.Barker // BMJ. — 1995. — Vol. 311. —P. 171.

221. Baschat, A.A. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth restricted fetuses / A.A.Baschat, U.Gembruch, C.P.Weiner // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 22. — P. 240.
222. Baschat, A.A. Umbilical artery Doppler scrining for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance / A.A.Baschat, C.P.Weiner // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 182, —P. 154.
223. Baschat, A.A. Intrauterine growth restriction / A.A.Baschat, H.L.Galan .- Philadelphia : Elsevier Churchill Livingstone, 2007.- 129 p.
224. Baulon, E. Pregnancyinduced hypertension and infant growth at 28 and 42 days postpartum / E.Baulon, W.D.Fraser, B.Piedboeuf // *BMC Pregnancy Childbirth.*- 2005.- Vol. 20.- P.5 - 10.
225. Campbell, F.M. Detection and cellular localization of plasma membrane-associated and cytoplasmic fatty acid-binding proteins in human placenta / F.M.Campbell, P.G.Bush, J.H.Veerkamp // *Placenta.*- 1998.- Vol.19.- P.409-415.
226. Cavally, C. How much and for how long does the neonatal myocardium suffer from mild perinatal asphyxia? / C.Cavally, R.Dorizzi, L.Lanzoni // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*- 2005.- Vol.17, №1. - P.85 – 86.
227. Cetin, I. Fetal nutrition: a review / I.Cetin, G.Alvino, T.Radaelli // *Acta Paediatr.*- 2005.- Vol. 94.- P.7-13.
228. Chiolero, A. Association between maternal smoking and low birth weight in Switzerland: the EDEN study / A.Chiolero, P.Bovet, F.Paccaud // *Swiss. Med. Wkly.* -2005.- Vol. 135.- P.525-530.
229. Clayton, P.E. Терапия детей с малой массой тела при рождении для данного срока беременности (SGA) до достижения ими взрослого возраста: консенсусное соглашение международного сообщества детских эндокринологов и международного общества по исследованию

- гормона роста / P.E.Clayton, S.Cianfarani, P.Czernicochow //Проблемы
эндокринологии.- 2008.- №1.- С.51 – 54.
230. De Bruyn, R. Pediatric ultrasound: how, why and when / R.De Bruyn.- Paris :
Elsevier Limited, 2005.-374 p.
231. De Farias Aragao, V.M. Risk factors for intrauterine growth restriction: a
comparison between two / V.M.De Farias Aragao, M.A.Barbieri, D.Moura //
Brazilian. Cities. Pediatr Res. – 2005.- Vol.57.- P.674-679.
232. Doctor, B.A. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for
gestational age infants born at term gestation /B.A. Doctor, M.A.O'riordan,
H.L.Kirchner // Am. J. Obstet Gynecol. — 2001. — Vol. 185. — P. 652.
233. Eduardo, V. Mortality in infants of obese mothers: Is risk modified by mode
of delivery? / V.Eduardo, V.Michael, J.Olsen // Acta obstetricia et
gynecologica Scandinavica.- 2011.- Vol.11.- Режим доступа :
<http://www.researchgate.net/researcher>.
234. Ergaz, Z. Intrauterine growth restriction-etiology and consequences: what do
we know about the human situation and experimental animal models? /
Z.Ergaz, M.Avgil, A.Ornoy // Reprod. Toxicol. – 2005.- Vol.20.- P.301-322.
235. Ertan, A.K. Neuromotoric development of children with absent end diagnostic
flow (AEDF) during pregnancy / A.K.Ertan, M.Hollaendr, W.Jost //
Ultrasound Obstet. Gynecol. – 1995. - Vol. 6. – P. 77.
236. Ferazzi, E. Temporal sequence of abnormal Doppler waveform analysis in the
peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted
fetus / E.Ferazzi, M.Bozzo, S.Rigano // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2002.
— Vol. 19. — P. 140.
237. Ferazzi, E. Fetal distress / E.Fetazzi // Curr. Obstet. Gynaecol.- 2002. - Vol.
12, № 1. - P. 15-21.
238. Galan, H.L. Fetal hypertension and abnormal Doppler velocimetry in an ovine
model of intrauterine growth restriction / H.L.Galan, R.V.Anthony, S.Rigano
//Am. J. Obstet .Gynecol.- 2005.- Vol. 192.- P. 272-279.

239. Gardosi, J. The application of individualized fetal growth curves / J.Gardosi// J. Perinat. Med. — 1998. — Vol. 26. — P. 137.
240. Germaine, M. Intrauterine growth restriction and risk of sudden infant death syndrome (SIDS) /M.Germaine, E.Lowell, A.Andrew.- 1988.-Vol. 29.-Режим доступа : <http://aje.oxfordjournals.org/content>.
241. Gluckman, P.D., Hanson MA. Maternal constraint of fetal growth and its consequences / P.D.Gluckman, M.A.Hanson //Semin.Fetal.Neonatal.Med.- 2004.- Vol. 9.- P.419-425.
242. Gogia, T. Risk of iugr syndrome development during preeclampsia of the pregnant / T.Gogia // Georgian. Med. News.- 2002.- Vol.128.- P. 15-17.
243. Henry, C. Survival Rates and Mode of Delivery for Vertex Preterm Neonates According to Small- or Appropriate-for-Gestational-Age Status / C.Henry // Pediatrics.- 2006.- Vol.1.- P.1836-1844.
244. Holt, R.I. Intrauterine growth, the vascular system, and the metabolic syndrome / R.I.Holt, C.D.Byrne // Semin. Vase. Med. -2002.- Vol. 2.- P.33-43.
245. ITan T.Y., Yeo GS. Intrauterine growth restriction / T.Y.ITan, G.C.Yeo // Curr. Opin. Obstet. Gynecol.- 200.- Vol.17.- P.135-142.
246. Jaakkola, J.J. Fetal growth and length of gestation in relation to prenatal exposure to environmental tobacco smoke assessed by hair nicotine concentration / J.J.Jaakkola, N.Jaakkola //Environ. Health. Perspect.- 2001.- Vol.109.- P.557-561.
247. Jarvis, S. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study / S.Jarvis, S.V.Glinianaia, M.G.Torrioli // Lancet. —2003. — Vol. 362. — P. 1106.
248. Ley, D. Abnormal fetal aortic velocity waveform and intellectual function at 7 year of age / D.Ley, J.Laurin, I.Bjerre // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 1996.- Vol.8, № 3. – P. 160 - 165

249. Manning, F.A. Intrauterine growth retardation / F.A.Manning // *Fetal Medicine: Principles and Practice*. — Norwalk : Appleton and Lange, 1995. — 733p.
250. Ness, R.S. Shred and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia / R.S.Ness, M.Baha, I.Siba // *Am. J. Obstet. and Gynec.* - 2006.- Vol.145.- P. 40-49.
251. O'Keeffe, M.J. Learning, cognitive and attentional problems in adolescents born small for gestational age / M.J.O'Keeffe, M.O'Callaghan, G.M.Williams // *Pediatrics*. — 2003. — Vol. 112. — P. 301.
252. Ott, W.J. Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography / W.J.Ott // *J. Ultrasound Med*. — 2000. — Vol. 19. — P. 661.
253. Pardi, G. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study / G.Pardi, A.Marconi, L.Cetin // *Placenta*. - 2002. - Vol. 23, N 4. - P. 136 - 141.
254. Piazze, J. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction / J.Piazze, F.Padula, A.Cerekja // *Int. J. Gynaec. Obstet.* - 2005. – Vol.91.- P. 233 - 237.
255. Resnik, R. Intrauterine growth restriction / R.Resnik // *Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 99. — P. 490.
256. Rhone, S. The association of placental abnormalities with maternal and neonatal clinical findings / S.Rhone, F.Magee, V.Remple // *J. Obstet. Gynecol. Can.* 2003. - Vol. 25, N 2.- P. 123 - 128.
257. Sadia, M. Association Between Congenital Heart Defects and Small for Gestational Age / M.Sadia // *Pediatrics*. – 2007.- Vol.119.- P.976-982.
258. Selye, H. Fetal distress / H.Selye//*Brit. J.Exp.Path.* – 1936. – Vol. 17. – P.234 – 248.
259. Sibley, C.P. Placental phenotypes of intrauterine growth / C.P.Sibley, M.A. Turner, I.Cetin // *Pediatr. Res.* -2005.- Vol.58.- P.827-832.

260. Skjaerven, R. New standards for birth weight by gestational age using family data / R.Skjaerven, H.K.Gjessing, L.S.Bakketeig // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol.183. — P. 689.
261. Sung, I.K. On Growth and neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants with intrauterine growth retardation: Comparison with control subjects matched by birth weight and gestational age / I.K.Sung, B.R.Vohr // *J. Pediatr.* — 1993. — Vol.123. — P.618 – 624.
262. Szymankiewicz, M.L. Retrospective diagnosis of hypoxic myocardial injury in premature newborns / M.L.Szymankiewicz, M.Matuszczak-Wleklak, D.Vidyasagar // *J. Perinat. Med.* —2006.- Vol.34,№ 3. - P.220 - 225.
263. Tichael, O. Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delays at 2 years of age among extremely low gestational age children / O.Tichael // *Pediatrics.* — 2008.- Vol.122.- P.662-669.
264. Tabano, S. Placental LPL gene expression is increased in severe intrauterine growth restricted pregnancies / S.Tabano, G.Alvino, P.Antonazzo // *Pediatr. Res.*- 2006.- Vol.59.- P.250-253.
265. Talvikki, B. Echocardiography as a diagnostic tool in the fetal and neonatal period. Impact on short- and long-term outcome / B.Talvikki // *Hospital for Children and Adolescent.* - Helsinki : Academic dissertation, 2004. - 82p.
266. Volpe, J.J. Neurology of the Newborn / J.J.Volpe.- Philadelphia :Saunders, 2008. - 247p.
267. Wadsack, C. Severe intrauterine growth restriction (IUGR) is associated with impaired lipoprotein receptor expression levels in human placenta / C.Wadsack, S.Tabano, G.Alvino // *J. Soc. Gynecol. Invest.*- 2005.- Vol. 85.- P.12 – 17.
268. Wieneroither, H. Intrauterine blood flow and long-term intellectual, neurologic and social development / H.Wieneroither, H.Steiner, J.Tomaselli // *Ibid.* — 2001. — Vol. 97. — P. 449.

269. Y Leitner et. al Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study // J Child Neurol. —2007.-Vol. 31.-P. 201./