На правах рукописи

Цечоева Тамара Курейшевна

Совершенствование методов ранней диагностики и профилактики нарушений физического и психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Дегтярев Дмитрий Николаевич**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»

Кешишян Елена Соломоновна

доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделением новорожденных, главный специалист по неонатологии акушерской клиники федерального государственного бюджетного учреждения "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шилова Наталия Александровна

Ведущая организация:
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ года в _____часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1 и на сайте организации https://www.nczd.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время оказание медицинской помощи детям, рожденным на сроке гестации менее 32 недель, остается одним из важных аспектов неонатологии. При рождении эти дети, как правило, имеют очень низкую (менее 1500 г, ОНМТ) и экстремально низкую массу тела (менее 1000 г, ЭНМТ) и являются наиболее уязвимой категорией новорожденных по младенческой смертности и ранней детской инвалидизации. В неонатальном периоде большинство детей с ОНМТ и ЭНМТ нуждается в проведении интенсивной терапии, а после выписки из стационара - в последующем длительном медицинском сопровождении (Schuler et al., 2022).

Несмотря на то что при надлежащем ведении беременности, родов и в условиях доступности квалифицированной помощи новорожденному прогноз жизни и здоровья глубоко недоношенных детей в целом благоприятный, они длительно отстают от сверстников в показателях физического развития, имеют более высокий риск развития хронических соматических заболеваний - болезней органов дыхания, артериальной гипертензии, сахарного диабета во взрослом возрасте, а также значительно более часто реализуют стойкие отклонения в неврологическом развитии (Vignolle et al., 2024). Примерно у 1/3 выживших детей наблюдаются стойкие осложнения, такие как: задержка психоречевого развития (Kaempf et al., 2023; van Beek et al., 2024), детский церебральный паралич, бронхолегочная дисплазия (Menshykova & Dobryanskyy, 2025) и ретинопатия недоношенных (Taylor & O'Shea, 2022).

Частота развития стойких функциональных нарушений тем выше, чем ниже гестационный возраст при рождении. Высокий процент инвалидизации детей, рожденных при пограничных в отношении жизнеспособности сроках (22-24 недель беременности), заставляет рассматривать эту категорию как особую и рождает неоднозначное отношение к целесообразности активной перинатальной тактики ведения беременных и оказания реанимационно-интенсивной помощи новорожденным. Однако существующая в Российской Федерации на сегодня юридическая и нормативная база предусматривает оказание полного комплекса медицинской помощи любому живорожденному ребенку, а медицинскими критериями рождения являются 22 полных недели гестации и масса тела при рождении 500 г и более.

На основании вышеизложенного, егодня достижением должно считаться не просто выживание глубоко недоношенного младенца, но и обеспечение его полноценного развития (Кешишян Е.С и др., 2017). Очевидна необходимость не только медицинского, но и психологического сопровождения больных недоношенных детей (Сахарова Е.С., 2016), а в дальнейшем - решение вопросов их физической и социальной адаптации к школьному обучению и эмоциональным нагрузкам (Pak et al., 2019). В связи с этим несомненный интерес представляет оценка показателей физического и психомоторного развития недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, с целью прогнозирования неблагоприятных исходов, а также разработки индивидуальных программ ранней медицинской и социальной абилитации/реабилитации (Цечоева Т.К. и др., 2025).

Степень разработанности темы исследования

В отечественной (Карпова М.Р. и др., 2023; Ступак Т.А., Петрова Д.А., 2022) и зарубежной научной литературе накоплен значительный массив данных, отражающих особенности выхаживания глубоко недоношенных детей, структуру неонатальной заболеваемости, факторы риска неблагоприятных неврологических исходов, а также основные принципы катамнестического наблюдения и раннего вмешательства (Davis et al., 2023; Della Gatta et al., 2023; Qattea et al., 2022; Shafey et al., 2020; Shumilov et al., 2022; Sultana et al., 2025). Вместе с тем, несмотря на совершенствование современных перинатальных технологий и улучшение показателей выживаемости недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, до сих пор актуальными остаются вопросы по изучению особенностей их физического и психомоторного развития (Fernandez-Baizan et al., 2022; Kono et al., 2025).

В работах отечественных и зарубежных авторов подробно изучены патогенетические механизмы, лежащие в основе задержки развития у недоношенных детей, включая перинатальную гипоксию, внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярную лейкомаляцию, бронхолегочную дисплазию, постнатальные нутритивные дефициты и сенсорную депривацию (Consales et al., 2023; Gotardo et al., 2019). Достаточно полно описаны клинические особенности физического развития детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, сроки формирования моторных навыков, а также частота поздних неврологических и поведенческих нарушений (Fuentefria et al., 2017). В научных публикациях обоснована необходимость длительного катамнестического наблюдения, использования корректированного возраста, динамической оценки антропометрических показателей и применения стандартизированных шкал психомоторного развития (Bustamante, 2025;Elmrayed e tal.,2025).

В то же время анализ литературы показывает, что существующие подходы преимущественно ориентированы на общую характеристику групп риска, тогда как вопросы ранней стратификации неблагоприятного прогноза, выбора наиболее чувствительных диагностических маркеров и определения оптимальной системы профилактических мероприятий разработаны недостаточно (Whitehead et al., 2020). Недостаточно унифицированы критерии, позволяющие на раннем этапе выделять детей с наибольшей вероятностью формирования стойких нарушений физического и психомоторного развития. Кроме того, в литературе сохраняются разночтения относительно сроков, кратности и объема динамического наблюдения, а также эффективности различных профилактических и реабилитационных программ в зависимости от клинического состояния ребенка, гестационного возраста и условий постнатальной адаптации.Особую значимость приобретает вопрос внедрения ранней диагностики и профилактики в единую систему сопровождения детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ (Guo et al., 2025; Zhou et al., 2024). Имеющиеся исследования свидетельствуют о необходимости междисциплинарного подхода, однако организационные модели такого взаимодействия, особенно на амбулаторном этапе, представлены фрагментарно. Недостаточно освещены возможности сочетания клинико-антропометрического мониторинга с функциональными и нейроразвивающими методами оценки, а также влияние ранних профилактических вмешательств на отдаленные исходы развития.

Таким образом, степень разработанности темы позволяет утверждать, что ее теоретические основы сформированы, однако сохраняется выраженная потребность в уточнении причин задержки физического и психомоторного развития отдельных категорий недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, и совершенствовании методов прогнозирования и профилактики нарушений их развития как на стационарном, так и амбулаторном этапе оказания медицинской помощи (Geneva: World Health Organization, 2022; Preterm Follow-up Guideline Development Group, 2024). Это определяет актуальность настоящего диссертационного исследования, его научную новизну и высокую практическую значимость.

Цель и задачи исследования

Цель исследования - разработка дифференцированного подхода к ранней диагностике и профилактике нарушений физического и психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Задачи исследования:

1. Выявить анте- и перинатальные факторы, определяющие тяжесть клинического состояния детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, и их заболеваемость на стационарном этапе выхаживания.
2. Изучить связь между антропометрическими характеристиками детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, динамикой их физического развития на стационарном этапе выхаживания и после выписки из стационара - в скорректированном возрасте 6, 9 и 12 месяцев.

3. Провести комплексную оценку психомоторного развития детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в скорректированном возрасте 6, 9 и 12 месяцев, на основании шкал развития младенцев и детей раннего возраста Bayley-III.

4. Выявить генетические находки, ассоциированные с нарушением психомоторного развития у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в скорректированном возрасте 1-го года жизни.

5. Выявить факторы, предрасполагающие к нарушению когнитивных, моторных и речевых функций у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, и разработать балльную модель прогнозирования риска задержки психомоторного развития на первом году жизни для обоснования индивидуальных программ реабилитации и абилитации.

Научная новизна

Впервые в условиях перинатального центра 3Б уровня продемонстрировано, что среди осложнений беременности, приводящих к рождению глубоко недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, преобладают гипертензивные состояния (преэклампсия и/или хроническая артериальная гипертензия): они встречаются в 1,2 раза чаще, чем инфекционно-воспалительные причины невынашивания (истмико-цервикальная недостаточность, хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек). Более чем в половине случаев преждевременного рождения детей с ЭНМТ и ОНМТ у женщин с гипертензивными осложнениями беременности масса тела детей не соответствует долженствующей гестационному возрасту – находится ниже 10 перцентиля по шкале INTERGROWTH-21st.

Впервые показано, что при использовании современных технологий реанимации, интенсивной терапии и выхаживания недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, доля перинатальных поражений головного составляет менее 50%, среди которых доля среднетяжелых и тяжелых структурных поражений головного мозга - менее 20%. Продемонстрировано, что частота развития среднетяжелых и тяжелых поражений ЦНС у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в большей степени зависит не от абсолютной массы тела при рождении, а от степени морфофункциональной незрелости детей.

Продемонстрировано, что даже при использовании современных нутритивных технологий более половины детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, имеют отставание в темпах роста и физического развития в периоде новорожденности. При этом в каждом третьем случае нормализация массы тела у таких детей происходит после 6 месяцев скорректированного возраста.

Впервые доказано, что у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, к 12 месяцам скорректированного возраста нарушения темпов психомоторного развития по данным международных шкал развития младенцев Bayley-III сохраняется у каждого третьего ребенка; в каждом втором случае задержки отклонения в психомоторном развитии носят комбинированный характер. При этом не выявлено прямой связи между нарушениями темпов психомоторного развития к 12 месяцам СВ и тяжестью структурных перинатальных поражений головного мозга, обнаруженных на стационарном этапе выхаживания детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Впервые выявлена выраженная корреляционная связь ($r=0,5\text{-}07$, $p<0,05$) между перцентильными значениями массы тела и окружности головы при рождении с составными оценками когнитивного, моторного и речевого развития по международным шкалам развития младенцев Bayley-III в 12 месяцев скорректированного возраста.

На основе выборочного генетического исследования детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, доказано, что у недоношенных с задержкой психомоторного развития под маской перинатальных поражений ЦНС и глубокой морфофункциональной незрелости в отдельных случаях могут скрываться моногенные заболевания, влияющие на становление высших нервных функций.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость настоящего исследования заключается в расширении представлений о темпах физического и нервно-психического развития недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, позволяющих определить их индивидуальные траектории развития, а также расширить возможность прогнозирования и профилактики нарушений.

Практическая значимость исследования заключается в улучшении методов ранней диагностики и профилактики нарушений когнитивного, моторного и речевого развития у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ до достижения ими 12 месяцев скорректированного возраста. Данные, полученные в ходе исследования, могут быть использованы в качестве основы для разработки психокоррекционных методов и реабилитационных программ развития, учитывающих избирательное влияние недоношенности в различные возрастные периоды.

Методология и методы исследования

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили работы отечественных и зарубежных авторов по теме исследования. Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Объектами исследования явились недоношенные дети гестационного возраста 24-34 недель с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) на момент рождения.

При проведении исследования был применен комплексный анализ результатов клинико-анамнестического, психодиагностического, инструментального и специального методов. Обработка данных осуществлялась с применением методов математической статистики. На основании полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Тяжесть клинического состояния детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, определяется комбинацией неблагоприятных анте- и интранатальных факторов, включающих эндокринные заболевания матери (гипотиреоз - 54,8%, гестационный сахарный диабет - 15,5%), гипертензивные осложнения беременности (51,1%), анемию (45,9%), инфекционные осложнения (42,2 %), избыточную массу тела матери (ИМТ >25 кг/м²), старший репродуктивный возраст (42,9%), а также внутриутробную задержку роста (37,2%) и дистресс плода (48,1%). В структуре ранней неонатальной заболеваемости преобладают: врожденная пневмония (87,4% случаев, в том числе в 13,3% - на фоне генерализованной инфекции специфичной для перинатального периода), геморрагические и гематологические нарушения периода новорожденности (47,4%). Частота перинатальных поражений головного мозга у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, составляет 43,7%, среди которых доля среднетяжелых и тяжелых структурных поражений головного мозга (ВЖК-2-3 и/или ПВЛ) составляет 17,0%, а доля легких поражений (ВЖК-1) составляет 25,0%. Относительная частота среднетяжелых и тяжелых структурных поражений головного мозга встречается в два раза чаще у детей СГВ по сравнению с детьми МГВ: 20,4% против 9,8%.

2. Большинство недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ (60%), несмотря на использование современных нутритивных технологий, не достигают массы тела, долженствующей для скорректированного возраста (СВ), к моменту выписки из стационара. У детей МГВ при рождении, «догоняющий рост» наступает позднее, чем у детей СГВ: нормализация массы тела к 6 месяцам СВ происходит в 63,0% и 74,7% случаях, а к в 12 месяцам – в 92,6% и 100% случаев, соответственно.

3. У 33,3% детей нарушения психомоторного развития по международным шкалам развития младенцев Bayley-III сохранялись до конца первого года жизни. При этом у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в 12 месяцев СВ в 14,3% случаев выявлялась комбинированная задержка развития: у 4,4% - в трех сферах (когнитивной, моторной и языковой), в 5,5% и в 4,4% -в двух (когнитивной и языковой, моторной и языковой). В 19,0% случаев у детей отмечалась изолированная задержка развития: в 14,5% - в языковой сфере, в 4,4% - в моторной сфере.

4. Предикторами задержки психомоторного развития детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, на стационарном этапе выхаживания были: бронхолегочная дисплазия (БЛД) (ОШ=12,67), врожденная ЦМВИ (ОШ=11,80), гестационный возраст при рождении менее 28 недель (ОШ=10,55), ретинопатия недоношенных (ОШ=5,05), длительное пребывание в стационаре (более 63 суток) (ОШ=4,45), длительное пребывание в ОРИТН (более 24 суток) (ОШ=3,00), длительная инвазивная респираторная терапия (продолжительность традиционной ИВЛ и ВЧО ИВЛ более 76 часов) (ОШ=2,89). Выборочное полноэкзомное секвенирование образцов пуповинной крови (24/90) детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, выявило в 2-х случаях наличие патогенного (PAT) и вероятно патогенного (LPAT) вариантов, ассоциированных с генетическими причинами нарушения психомоторного и речевого развития.

5. Использование балльной модели, основанной на учете антенатальных и неонатальных факторов, позволяет прогнозировать нарушения когнитивного, моторного и речевого развития выхаживания и формировать индивидуальные программы реабилитации и абилитации еще на стационарном этапе выхаживания детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты соответствуют направлениям исследования специальности: п. 1 «Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорождённости»; п. 2. Совершенствование технологий вскармливания / питания детей с особыми потребностями, в условиях интенсивной терапевтической / реанимационной поддержки»; п. 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей, подвергшихся воздействию внешних факторов» паспорта специальности Педиатрия

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается адекватной методологией и дизайном исследования, репрезентативным объемом выборки и использованием современных клинических, лабораторных, психодиагностических и инструментальных методов обследования, отвечающим задачам исследования. Полученные результаты подвергнуты обработке с использованием математических методов, соответствующих виду изучаемых переменных и типу их распределения на лицензированных компьютерных программах статистики.

Апробация результатов

Основные положения диссертации и результаты работы были представлен и доложены на XVII и XVIII Всероссийских образовательных конгрессах «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2024 и 2025 г.); III Всеросиийском когрессе «Право на жизнь» (Москва, 2024 г.). Апробация работы проведена 06.05.2026 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 4 от 06.05.2026г.).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus), и включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России; 1 иная публикация по теме диссертационного исследования.

Личный вклад автора

Личное участие автора основано на изучении мировой и отечественной литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, формулировке цели, задач, разработке плана и дизайна исследования, изучении медицинской документации пациентов, организации и проведении диагностических мероприятий, динамическом наблюдении за детьми, проспективно включенных в исследование и формировании электронной базы данных, а также выполнении статистической обработки и интерпретации полученных результатов.

Внедрение результатов исследования

Полученные научные и практические данные исследования внедрены в клиническую деятельность отделений Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 20 таблицами. Список литературы содержит 154 источника (31 отечественных и 123 зарубежных источника).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Научная работа проводилась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (далее - Центр) (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Сухих Г.Т., главный врач – к.м.н. Николаева А.В.). Клинический материал был собран на базе отделений Института неонатологии и педиатрии (директор института – д.м.н., профессор Зубков В.В.): в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТ) (заведующий ОРИТ им. А.Г. Антонова – д.м.н. Ионов О.В, заведующая ОРИТ №2 – к.м.н. Лёнюшкина А.А.), в отделениях патологии новорождённых и недоношенных детей (ОПННД) (заведующая ОПННД № 1 – д.м.н., профессор Рюмина И.И., заведующая ОПННД № 2 – к.м.н. Грошева Е.В.).

Диагностика соответствия когнитивного, моторного и речевого развития детей скорректированному возрасту (СВ) проводилась на основании методики оценки развития младенцев и детей раннего возраста Шкал Бейли в 3-ей редакции (Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition), с использованием сертифицированного диагностического материала, под строгим контролем экспертов, прошедших соответствующее обучение, и обладающих лицензией на использование в практической деятельности.

Оценка неврологического статуса недоношенных детей проводилась врачами-специалистами Отдела неонатальной, детской неврологии и клинической психологии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. АГП им. В.И. Кулакова» (заведующая отделом – к.м.н., Ушакова Л.В.).

Инструментальные методы исследования проводились на базе отдела ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии консультативно-диагностического центра (КДЦ) (руководитель – к.м.н. Филиппова Е.А.).

Генетическое исследование – анализ экзома (полноэкзомное секвенирование) у недоношенных новорождённых проводилось в рамках прикладного научного исследования «Разработка технологии и методологии формирования карты генетического здоровья новорождённых и их применение для оценки частоты встречаемости генетических нарушений с низкой/средней пенетрантностью в российской популяции и выявления генетических факторов, обуславливающих тяжелые моногенные заболевания» на базе профильных лабораторий Института репродуктивной генетики (руководитель – д.б.н., член-корреспондент РАН Трофимов Д.Ю.) и лаборатории анализа геномных данных (руководитель – к. б. н. Е. Шубина) института репродуктивной генетики «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова».

Диссертационная работа проводилась в два этапа.

На первом этапе были ретроспективно проанализированы данные электронных карт 135 недоношенных детей гестационного возраста (ГВ) 24-34 недель, родившихся с массой тела (МТ) при рождении менее 1500 грамм. Проводилась оценка анте- и перинатальных факторов риска рождения недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, анализ адаптации сразу после рождения, который базировался на оценке проведенных первичных реанимационных мероприятий и динамики шкалы Апгар. На протяжении всего этапа выхаживания в неонатальном стационаре была проанализирована частота встречаемости

патологии со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем; частота развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ), генерализованных инфекций, специфичных для перинатального периода, некротизирующего энтероколита (НЭК), ретинопатии недоношенных (РН). Был проведен анализ показателей массы тела недоношенных детей на момент рождения и при выписке, а также количества реанимационных и общих койка-дней в неонатальном стационаре.

Второй этап исследования включал проспективную оценку динамики психомоторного и речевого развития глубоко недоношенных в 6, 9 и 12 месяцев СВ с использованием шкал Bayley-III; а также была изучена взаимосвязь между темпами психомоторного и физического развития детей на первом году жизни. В проспективную часть исследования были включены 90 глубоко недоношенных новорождённых ГВ 24-34 недель и МТ на момент рождения менее 1500 грамм.

Критерии включения в исследование:

- новорожденные, родившиеся на сроке гестации 24-34 недель с массой тела менее 1500 грамм в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и выписавшиеся живыми.

Критерии исключения:

- новорожденные, родившиеся на сроке гестации менее 24 или более 34 недель
- дети с массой тела при рождении 1500 грамм и более
- дети с врожденными пороками развития ЦНС и внутренних органов, требующие хирургической коррекции.
- умершие на стационарном этапе выхаживания

До начала исследования с родителями (законными представителями) проводилась беседа, в ходе которой им сообщалась цель работы и описывалась процедура ее проведения. Перед включением пациентов в проект с законными представителями была произведена процедура оформления добровольного информированного согласия на проведение исследования и обработку данных. Представленное клиническое исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол № 11 от 07 декабря 2023 года) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» МЗ России и утверждено Ученым советом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» МЗ России (протокол № 2 от 27 февраля 2024 года).

Для решения 1-ой задачи (n=135) проведен ретроспективный анализ акушерско-гинекологического анамнеза женщин с преждевременными родами, с целью выявления факторов риска рождения недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, по данным электронных карт медицинской информационной системы Центра. В ходе задачи проведено сопоставление антропометрических данных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, с Международными стандартами роста INTERGROWTH-21st. Проанализирована тяжесть состояния недоношенных детей после рождения и клинические особенности течения неонатального периода: оценка по Апгар, соответствие антропометрических данных гестационному возрасту, степень выраженности дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности в первые часы жизни, перинатальная и постнатальная заболеваемость, длительность и особенности интенсивной терапии и другие факторы, повлиявшие на длительность стационарного этапа выхаживания.

Для решения 2-ой задачи (n=135) проведена оценка динамики физического развития недоношенных, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, по результатам антропометрии на момент выписки из стационара и до 12 месяцев скорректированного возраста; выявлены факторы, влияющие на темпы физического развития недоношенных детей.

Для решения 3-ей задачи (n=90) проведена динамическая оценка психомоторного и речевого развития детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, на основании методики оценки развития младенцев и детей раннего возраста Шкал Бейли в 3-ей редакции (Bayley Scales of Infant and Toddler Development –

Third Edition), в скорректированном возрасте 6, 9 и 12 месяцев; и выявлены факторы, влияющие на темпы психомоторного и речевого развития недоношенных детей.

Для решения 4-ой задачи (n=90) изучена связь между генетическими находками по данным полноэкзомного секвенирования и нарушениями физического и нервно-психического развитии, в группе недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

По результатам 1-4 задач в рамках задачи № 5 выявлены факторы, ассоциированные с нарушениями когнитивного, моторного и речевого развития детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, и разработан дифференцированный подход к динамическому наблюдению и профилактике нарушений психомоторного развития на первом году жизни. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Проведенный ретроспективный анализ данных электронных медицинских карт 135 глубоко недоношенных детей ГВ 24-34 недель и массой тела при рождении менее 1500 грамм выявил: в 44,4% случаев недоношенных с экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ – 1000-1499 грамм) и в 55,6% - дети с очень низкой массой тела (ОНМТ- менее 1000 грамм) (таблица 1).

Таблица 1 – Клинические и антропометрические показатели недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

n=135				
Показатели		**M ± SD /Me**	**95% ДИ / Q_1 – Q_3**	**min – max**
Гестационный возраст, нед		30,0 ± 2,1	29,6 – 30,3	24,3 - 34,0
Антропометрические показатели				
Масса тела при рождении, г		1,180	0,913 – 1,415	0,490 - 1,498
Длина тела при рождении, см		37,0	35,0 – 40,0	26,0 - 45,0
Окружность головы при рождении, см		28,0	26,0 – 29,0	20,0 - 35,0
Клинические показатели				
Показатели		**Абс.**	**%**	**95% ДИ**
Пол	девочки	72	53,3	44,6 – 62,0
	мальчики	63	46,7	38,0 – 55,4
Экстремально низкая масса тела *(ЭНМТ)*		60	44,4	35,9 – 53,2
Очень низкая масса тела *(ОНМТ)*		75	55,6	46,8 – 64,1
Масса тела соответствует ГВ *(>10 перцентиля)*		84	62,2	53,5 – 70,4
Малая масса тела для ГВ *(<10 перцентиля)*		51	37,8	29,6 – 46,5

Примечание:
M ± SD - стандартное отклонени
Me - медиана значений
ДИ - доверительный интервал
Q_1-Q_2 - нижний и верхний квартиль
min – max - минимальное и максимальное значения

При оценке соответствия массы тела при рождении ГВ по шкалам INTERGROWTH-21st в изучаемой выборке 62,2% новорожденных имели МТ, соответствующую ГВ (СГВ) (показатель массы в коридоре >10 перцентиля) и 37,8% детей с МТ малой для ГВ (МГВ) (показатель массы в коридоре <10 перцентиля). Вместе с тем, было выявлено, что доли недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ среди детей с СГВ и МГВ значимо различались (рисунок 2).

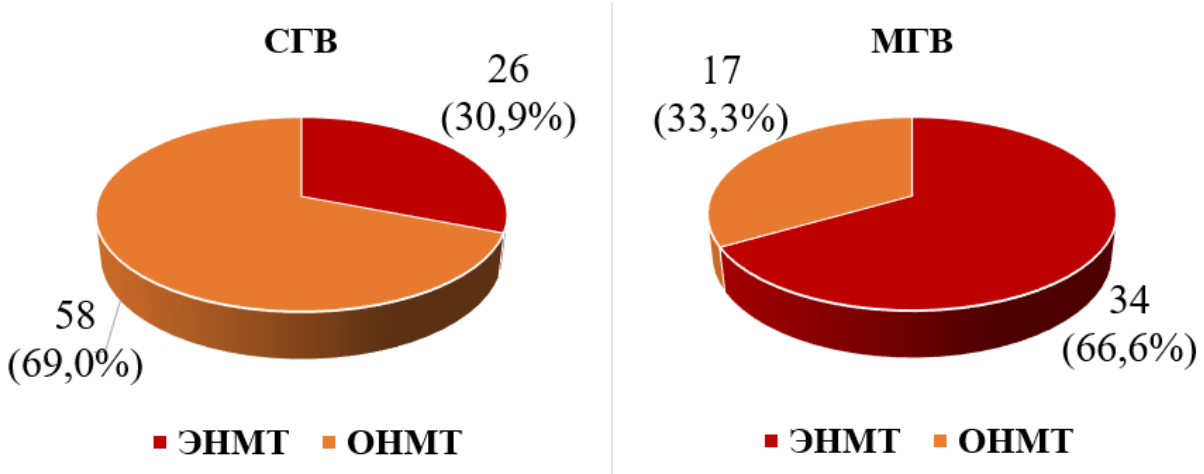


Рисунок 2 – Доля недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ среди детей с массой тела, соответствующей ГВ (СГВ) и малой массой тела для ГВ (МГВ)

Таким образом, среди детей с массой тела СГВ частота недоношенных с ЭНМТ при рождении была в 2 раза ниже в сравнении с детьми с МГВ - 30,9% и 66,6%; а частота детей с ОНМТ в 2 раза выше - 69,0% и 33,3%, соответственно. Следовательно, каждый 3-й ребенок, вошедший в исследование (n=135) и родившийся с массой тела менее 1500 г, имел малую массу для ГВ (МГВ). При пересчете на когорту детей, родившихся с массой тела менее 1000 г (ЭНМТ), количество случаев малой массы для ГВ составило 56,6%, в когорте детей с массой тела 1000-1499 г (ОНМТ) – 22,6%.

С целью выявления неблагоприятных факторов, воздействовавших на организм плода в анте- и интранатальном периодах, и предрасполагавших к преждевременному рождению недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, был проведен анализ состояния здоровья матерей детей группы наблюдения и особенностей течения беременности и родов (таблица 2).

Таблица 2 – Особенности течения беременности и родов у матерей, родивших недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ

Показатели	n=135		*p*
	I группа (СГВ) ***n=84***	**II группа (МГВ)** ***n=51***	
Возраст матери старше 35 лет, абс. (%)	20 (23,8%)	38 (74,5%)	***< 0.001****
Масса тела в дефиците (ИМТ<18,5 кг/м^2), абс. (%)	2 (2,3%)	3 (5,8%)	*0.12*
Масса тела в норме (ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2), абс. (%)	58 (69,0%)	22 (43,1%)	***< 0.001****
Масса тела в избытке (ИМТ > 25,0 кг/м^2), абс. (%)	24 (28,5%)	26 (50,9%)	***0.01****
Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), абс. (%)	13 (15,4%)	20 (39,2%)	***< 0.001****
Более двух беременностей в анамнезе, абс. (%)	3 (3,5%)	14 (27,4%)	***< 0.001****
Более двух родоразрешений в анамнезе, абс. (%)	2 (2,3%)	6 (11,7%)	***< 0.001****
Одноплодная беременность, абс. (%)	59 (70,2%)	13 (25,4%)	***< 0.001****
Многоплодная беременность, абс. (%)	25 (29,7%)	38 (74,5%)	***< 0.001****
Маловодие, абс. (%)	5 (5,9%)	8 (15,6%)	*1.00*
Многоводие, абс. (%)	4 (4,7%)	4 (7,8%)	*0.47*
Профилактика РДС, абс. (%)	29 (34,5%)	41 (80,3%)	*0.36*
Гипотиреоз, абс. (%)	40 (47,6%)	34 (66,2%)	***0.03****
Гестационный сахарный диабет, абс. (%)	7 (8,3%)	14 (27,4%)	***< 0.001****
Анемия, абс. (%)	26 (30,9%)	36 (70,5%)	***< 0.001****
Угроза прерывания беременности, абс. (%)	4 (4,7%)	8 (15,6%)	***0.03****
Неразвивающаяся беременность в анамнезе, абс. (%)	13 (15,5%)	6 (11,8%)	*0.55*
Выкидыши в анамнезе, абс. (%)	12 (14,3%)	8 (15,7%)	*0.80*
Прерывание беременности в анамнезе, абс. (%)	4 (4,8%)	1 (2,0%)	*0.65*
1-й эндотип*,* абс., (%)	43 (52,2%)	14 (27,4%)	***0.01****
Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), абс. (%)	28 (33,3%)	6 (11,8%)	***0.01****
Хориоамнионит, абс. (%)	3 (3,6%)	5 (9,8%)	*0.14*
Разрыв плодных оболочек, абс. (%)	12 (14,3%)	3 (5,8%)	*0.13*
2-й эндотип*,* абс. (%)	38 (45,2%)	31 (60,8%)	*0.08*
Артериальная гипертензия, абс. (%)	21 (25,0%)	18 (35,3%)	*0.20*
Преэклампсия, абс. (%)	17 (20,2%)	13 (25,5%)	*0.48*
Врастание плаценты, абс. (%)	2 (2,4%)	0 (0%)	*0.27*
Предлежание плаценты, абс. (%)	3 (3,6%)	0 (0%)	*0.17*
Отслойка плаценты, абс. (%)	5 (6,0%)	2 (3,9%)	*0.61*
Кесарево сечение, абс. (%)	84 (100,0%)	51 (100,0%)	*1.00*
Примечание: p - уровень значимости при сравнении групп * - значимые различия в группах			

В ходе анализа, выявлено, что дети МГВ достоверно чаще рождались у женщин старше 35 лет и женщин с ожирением 2-3 степени (ИМТ>30 кг/м^2). Частота применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в группе женщин, родивших детей с МГВ, была в 2,5 раза выше, в сравнении с женщинами, родивших детей СГВ (39,2% против 15,4%). Недоношенные МГВ чаще рождались при повторной беременности, чем дети с СГВ (27,4% и 3,5%). Дети от многоплодной беременности, в 3 раза чаще имели при рождении малую массу к ГВ, в сравнении с детьми от одноплодной беременности (74,5% и 25,4%).

Анализ течения беременности выявил, что к невынашиванию, в зависимости от СГВ и МГВ у детей, предрасполагали разные причины. Установлено, что 1-й (инфекционно-воспалительный) эндотип невынашивания беременности, который проявлялся истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН), хориоамнионитом, преждевременным разрывом плодных оболочек, у матерей, родивших детей с СГВ,

встречался в 1,8 раз чаще, чем у женщин, родивших детей с МГВ (51,2% и 27,4%). В то же время частота встречаемости 2-го эндотипа невынашивания беременности (проявлялся артериальной гипертензией и/или преэклампсией), напротив, у женщин, родивших детей СГВ, была в 1,3 раза ниже, чем у женщин, родивших детей МГВ, группы (45,2% и 60,8%).

Частота врастаний, предлежаний и отслойки нормально расположенной плаценты у матерей, родивших детей с СГВ, была в 3,9 раз выше в сравнении с группой женщиной, родивших детей МГВ (11,9% и 3,9%, соответственно).

Общее состояние детей при рождении расценивалось как тяжелое в 39,3% случаев в I-й группе и 47,1% случаев во II-й группе или как крайне тяжелое (в 7,1 и 3,9% случаев соответственно) (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение недоношенных детей с СГВ и МГВ по степени тяжести при рождении, в соответствии с оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах

Показатели	n=135		*p*
	I группа(СГВ) *n=84*	**II группа (МГВ) *n=51***	
Оценка по шкале Апгар к концу 1-й минуты, баллы			
0-3, абс. (%)	6 (7,1%)	2 (3,9%)	*0.71*
4-6, абс. (%)	33 (39,3%)	24 (47,1%)	*0.37*
≥7, абс. (%)	45 (53,5%)	25 (49,0%)	*0.61*
Оценка по шкале Апгар к концу 5-й минуты, баллы			
0-3, абс. (%)	1 (1,2%)	0 (0%)	*0.43*
4-6, абс. (%)	18 (21,3%)	11 (21,5%)	*0.98*
≥7, абс. (%)	65 (77,4%)	40 (78,4%)	*0.89*
Примечание: p - уровень значимости при сравнении групп			

Анализ клинического статуса детей в исследуемой группе выявил, что все глубоко недоношенные дети в первые дни после рождения имели дыхательные расстройства и угнетение нервной деятельности, а также нуждались в проведении комплексной интенсивной терапии, направленной на стабилизацию жизненно важных функций организма (таблица 4).

Таблица 4 – Особенности неонатальной адаптации у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в группах СГВ и МГВ

Показатели	n=135		*p*
	I группа (СГВ) *n=84*	**II группа (МГВ) *n=51***	
ВЧО ИВЛ, абс. (%)	26 (30,9%)	13 (25,4%)	*0.50*
ИВЛ традиционная, абс. (%)	55 (65,4%)	34 (66,6%)	*0.89*
Biphasic/CPAP, абс. (%)	84 (100%)	51 (100%)	*1.00*
Me (Q_1-Q_2)			
длительность инвазивной ИВЛ, ч	47,00 [0,00; 107,00]	56,00 [0,00; 92,00]	*0.84*
длительность неинвазивной ИВЛ, ч	178,00 [92,50; 359,25]	180,00 [76,00; 355,50]	*0.94*
к/д в ОРИТН, сут.	19,50 [10,00; 31,25]	23,00 [13,00; 35,50]	*0.07*
к/д в стационаре, сут.	54,00 [41,75; 68,75]	57,00 [34,50; 72,00]	*0.92*
Примечание: Me – медиана Q_1-Q_2 - нижний и верхний квартиль p - уровень значимости при сравнении групп			

Несмотря на то, что достоверных различий выявлено не было, в группе недоношенных детей с МГВ длительность инвазивной терапии и пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии

была выше, что косвенно свидетельствует о более высокой частоте крайне тяжелой дыхательной недостаточности и перинатальной заболеваемости.

У недоношенных детей с массой тела менее 1500 г при рождении, в группах наблюдения СГВ и МГВ, наблюдался высокий уровень перинатальной заболеваемости (таблица 5). Вместе с тем кумулятивное число потенциально инвалидизирующих перинатальных осложнений оказалось в 1,3 раза выше в группе детей с МГВ по сравнению с группой СГВ. В ходе анализа частоты отдельных перинатальных заболеваний недоношенных детей в группах МГВ и СГВ выявлены достоверные различия частоты бронхолегочной дисплазии (БЛД) - 37,2% против 11,9%; некротизирующего энтероколита (НЭК) 2 стадии - 13,7% против 2,4%, и гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП) - 14,3% против 2,0%. Важно отметить, что согласно литературным данным, выявление вышеперчисленных состояний в неонатальном периоде ассоциировано с высоким риском равития инвалидизирующих заболеваний в раннем детском возрасте.

Таблица 5 – Частота отдельных перинатальных заболеваний у недоношенных, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в группах СГВ и МГВ

Показатели	n=135		*p*
	I группа (СГВ) ***n=84***	**II группа (МГВ)** ***n=51***	
Причины дыхательных нарушений в раннем неонатальном периоде			
Респираторный дистресс синдром (РДС), абс. (%)	12 (14,2%)	5 (9,8%)	*0.45*
Врожденная пневмония, абс. (%)	72 (85,7%)	46 (90,1%)	*0.49*
Бронхолегочная дисплазия			
БЛД, абс. (%)	10 (11,9%)	19 (37,2%)	***< 0.001****
Патология сердечно-сосудистой системы			
Нарушение кровообращения 1ст (НК 1ст), абс. (%)	11 (21,6%)	12 (14,3%)	*0.34*
Нарушение кровообращения 2ст (НК 2ст), абс. (%)	2 (3,9%)	0 (0,0%)	*0.14*
Легочная гипертензия (ЛГ), абс. (%)	3 (5,9%)	5 (6,0%)	*1.00*
Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), абс. (%)	0 (0,0%)	2 (3,9%)	*0.14*
Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), абс. (%)	1 (1,2%)	3 (5,9%)	*0.15*
Гемодинамически значимый функционирующий артериальный порок (ГЗФАП), абс. (%)	1 (2,0%)	12 (14,3%)	***0.01****
Геморрагические и гематологические нарушения			
Кровоизлияние в кожу, абс. (%)	18 (21,4%)	7 (13,7%)	*0.36*
Легочное кровотечение, абс. (%)	10 (11,9%)	6 (11,8%)	*1.00*
Желудочное кровотечение, абс. (%)	10 (11,9%)	8 (9,5%)	*0.42*
Кишечное кровотечение, абс. (%)	2 (2,4%)	0 (0%)	*0.52*
Анемия новорожденного, абс. (%)	60 (71,4%)	39 (76,5%)	*0.52*
Генерализованные инфекции, специфичные для перинатального периода			
Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), абс.(%)	6 (7,1%)	9 (17,6%)	*0.06*
Сепсис новорожденного, абс. (%)	2 (2,3%)	1 (2,0%)	*0.87*
Ретинальные сосудистые изменения			
Ретинопатия недоношенных 1 стадии, абс. (%)	16 (19,0%)	11 (21,6%)	*0.72*
Ретинопатия недоношенных 2 стадии, абс. (%)	19 (22,6%)	12 (23,5%)	*0.90*
Ретинопатия недоношенных 3 стадии, абс. (%)	1 (1,2%)	2 (3,9%)	*0.55*
Некротизирующий энтероколит			
НЭК 1 стадии, абс. (%)	3 (3,6%)	0 (0%)	*0.29*
НЭК 2 стадии, абс.(%)	2 (2,4%)	7 (13,7%)	***0.02****
НЭК 3 стадии, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Примечание: p - уровень значимости при сравнении групп * - значимые различия в группах			

В ходе исследования выявлено разнонаправленное повышение частоты легких и тяжелых структурных поражений головного мозга в группах. Так, частота ВЖК 1-й степени оказалась в 1,4 раза выше в группе МГВ - 31,4% против 22,7% в группе СГВ. В то же время тяжелые, потенциально

инвалидизирующие поражения головного мозга (ВЖК 2-3 степени и/или ПВЛ), в 1,3 раза чаще встречались у детей СГВ по сравнению с МГВ: 17,9% против 13,7% (таблица 6).

Таблица 6 – Частота структурных поражений головного мозга у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в группах СГВ и МГВ

Показатели	n=135		*p*
	I группа (СГВ) n=84	**II группа (МГВ) n=51**	
Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 1-й степени (без ПВЛ), абс.,%	19 (22,7%)	16 (31,4%)	0.26
Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 2-3-й степени (без ПВЛ),абс.,%	13 (15,5%)	4 (7,8%)	0.19
ВЖК 1-й степени + ПВЛ, абс.,%	2 (2,4%)	0 (0%)	0.27
ВЖК 2-3-й степеней + ПВЛ, абс.,%	2 (2,4%)	3 (5,9%)	0.30
Всего	36 (42,8%)	23 (45,1%)	0.80
Примечание: p - уровень значимости при сравнении групп			

Для оценки динамки физического развития (ФР) недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в неонатальном периоде был проведен сравнительный анализ антропометрических показателей - массы тела (МТ), длины тела (ДТ) и окружности головы (ОГ) при рождении и при выписке со второго этапа выхаживания (рисунок 3-5).

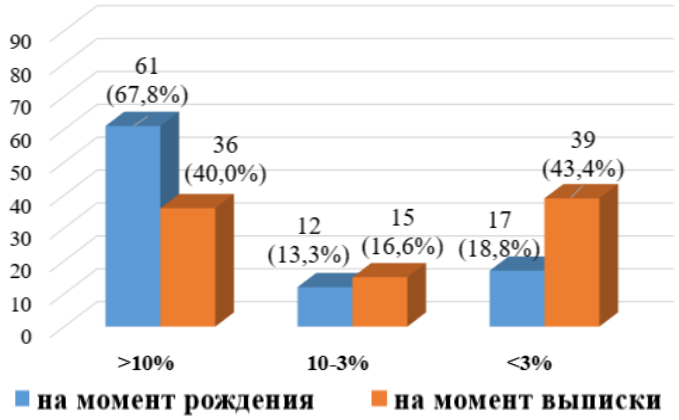


Рисунок 3 - Изменение доли детей с соответствующей (>10%), низкой (1-3%) и очень низкой (<3%) массой тела гестационному/постконцептуальному возрасту при рождении и на момент выписки из стационара

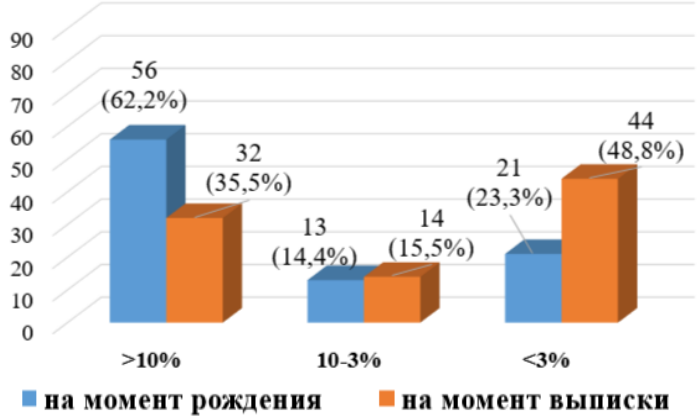


Рисунок 4 - Изменение доли детей с соответствующей (>10%), низкой (1-3%) и очень низкой (<3%) длиной тела гестационному/постконцептуальному возрасту при рождении и на момент выписки из стационара

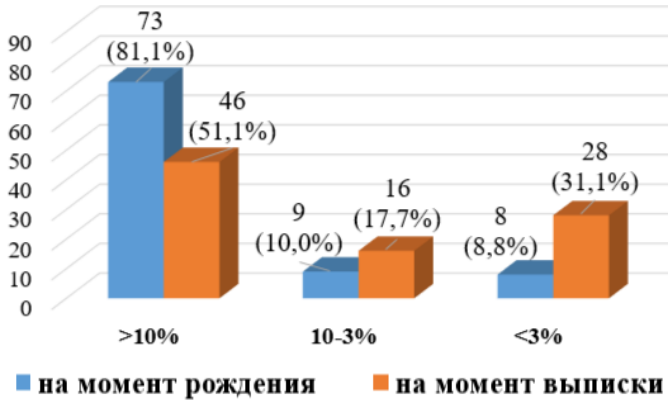


Рисунок 5 - Изменение доли детей с соответствующей (>10%), низкой (1-3%) и очень низкой (<3%) окружностью головы гестационному/постконцептуальному возрасту при рождении и на момент выписки из стационара

В ходе исследования установлено, что у всех недоношенных новорождённых, родившихся с малой массой тела для соответствующего гестационного возраста (ГВ), сохранялось отставание в темпах физического развития вплоть до момента выписки из стационара, несмотря на применение современных нутритивных технологий. Среди детей, масса тела которых при рождении соответствовала гестационному возрасту, отставание в темпах роста в периоде новорожденности регистрировалось в 40,9 % случаев.

При этом постнеонатальном периоде у детей, родившихся МГВ, отставание в темпах физического развития сохранялось до достижения ими СВ 6 месяцев в 37,1 %. В период с 6 до 12 месяцев СВ большинство пациентов данной группы преодолели отставание, и к возрасту 1 году СВ оно регистрировалось лишь в 7,4 % случаев. Среди детей, родившихся СГВ, у которых масса тела к моменту выписки из стационара не достигла долженствующих показателей, отставание в физическом развитии к возрасту 6 месяцев СВ сохранялось в 26,0 % случаев. К возрасту 12 месяцев СВ все дети данной группы продемонстрировали нормализацию показателей физического развития - отставание не регистрировалось ни у одного пациента.

Таким образом, результаты наблюдения демонстрируют: устойчивую тенденцию к сохранению отставания в темпах физического развития недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в периоде новорожденности; положительную динамику в преодолении отставания в большинстве случаев к возрасту 12 месяцев скорректированного возраста.

Оценка динамики развития когнитивной, моторной и речевой сфер по шкалам Бейли-3 у 90 недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, вошедших в исследование, к 12 месяцам СВ выявила следующее: 4 ребенка (4,4%) имели комбинированные нарушения в когнитивной, моторной и языковой сферах; 5 детей (5,5%) -нарушения одновременно в когнитивной и языковой сферах; и 4 ребенка (4,4%) – в языковой и моторной. Вместе с тем, изолированные нарушения в моторной сфере были отмечены у 4 (4,4%) недоношенных, а языковые у 13 (14,4%) детей. Изолированных когнитивных нарушений к 12 месяцам СВ у недоношенных детей в группе наблюдения отмечено не было (рисунок 6).

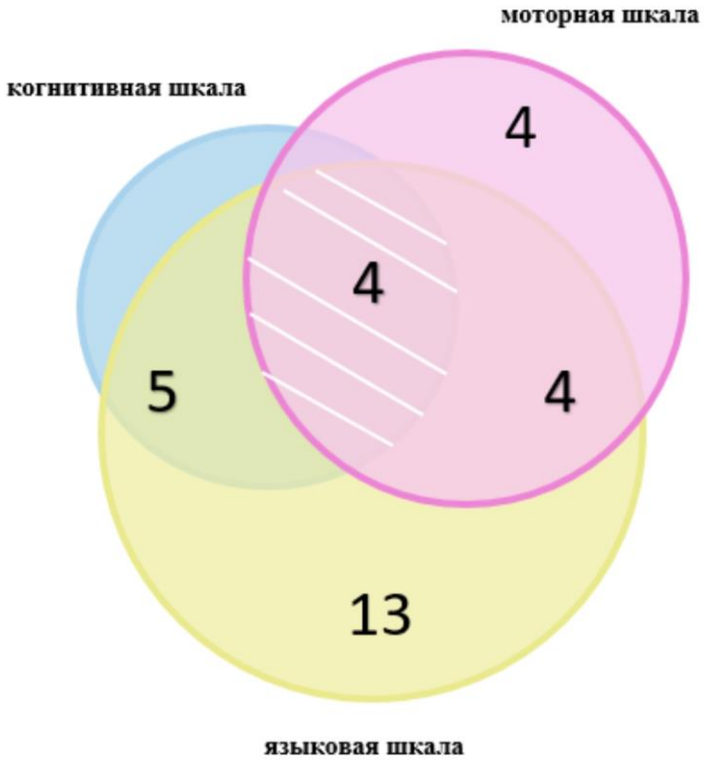


Рисунок 6 - Изолированные и комбинированные задержки когнитивного, моторного и языкового развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, по шкалам Bayley-III к 12 месяцам СВ.

Предикторами задержки психомоторного развития детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, на стационарном этапе выхаживания явились: бронхолегочная дисплазия (БЛД) (OR=12,67), врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) (OR=11,80), гестационный возраст (ГВ) при рождении менее 28 недель (OR=10,55), ретинопатия недоношенных (OR=5,05), длительное пребывание в стационаре (OR=4,45), длительное пребывание в ОРИТН (более 24 суток) (OR=3,00), длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) (OR=2,89).

Нами была установлена связь между задержкой нервно-психического развития и антропометрическими данными (массой тела и окружностью головы) детей при рождении (таблица 7).

Таблица 7 – Корреляционный анализ взаимосвязи антропометрических параметров при рождении (масса тела, окружность головы) и показателей когнитивного, моторного и речевого развития у недоношенных детей в группе с задержкой психомоторного развития

СВ	**показатель**	Характеристика корреляционной связи		
		r	**Теснота связи по шкале Чеддока**	***p***
МТ при рождении (перцентили)				
6 месяцев	когнитивное развитие	*0,633*	заметная	***<0.001****
	моторное развитие	*0,508*	заметная	***<0.001****
	речевое развитие	*0,507*	заметная	***<0.001****
9 месяцев	когнитивное развитие	*0,497*	умеренная	***<0.001****
	моторное развитие	*0,412*	умеренная	***<0.001****
	речевое развитие	*0,535*	заметная	***<0.001****
12 месяцев	когнитивное развитие	*0,550*	заметная	***<0.001****
	моторное развитие	*0,531*	заметная	***<0.001****
	речевое развитие	*0,563*	заметная	***<0.001****
ОГ при рождении (перцентили)				
6 месяцев	когнитивное развитие	*0,562*	заметная	***<0.001****
	моторное развитие	*0,479*	умеренная	***<0.001****
	речевое развитие	*0,441*	умеренная	***<0.001****
9 месяцев	когнитивное развитие	*0,493*	умеренная	***<0.001****
	моторное развитие	*0,348*	умеренная	***<0.001****
	речевое развитие	*0,492*	умеренная	***<0.001****
12 месяцев	когнитивное развитие	*0,544*	заметная	***<0.001****
	моторное развитие	*0,524*	заметная	***<0.001****
	речевое развитие	*0,531*	заметная	***<0.001****

Примечание:
СВ - скорректированный возраст
r - коэффициент корреляции Спирмена
p - уровень значимости при сравнении групп
* - значимые различия в группах

Так, на основании проведенного корреляционного анализа установлены умеренные *(r=0.3-0.5)* и заметные *(r=0.5-0.7)* связи показателей массы тела и окружности головы при рождении (в перцентилях) с результатами когнитивного, моторного и речевого развития в 6, 9 и 12 месяцев СВ по шкалам Бейли-3. Данная модель демонстрирует, что при увеличении антропометрических показателей (МТ, ОГ) недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении на 1 перцентиль по шкалам INTERGROWTH-21st, следует ожидать увеличения результатов когнитивной, моторной и речевой шкал на 0,1 балл. Корреляционной связи между длиной тела при рождении и показателями психомоторного развития по шкалам Бейли-3 получено не было.

При выборочном анализе ДНК крови 24 недоношенных, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, и вошедших в группу динамического наблюдения, по данным экзомного секвенирования, в 29,1% (n=7) случаев были найдены генетические находки, из которых патогенные варианты (PAT) выявлены в 4,1% (n=1), вероятно патогенные (LPAT) – в 4,1% (n=1) и варианты с неясным клиническим значением по фенотипу (VUS) в 20,8% (n=5), соответственно. Важно отметить, что в 8,3% случаев (2 ребенка) клинические признаки задержки психомоторного и речевого развития, которые исходно рассмоатривались как следствие перинатального поражения ЦНС, были ассоциированы с генетическими находками.

На основании данных, полученных в ходе исследования, нами была разработана балльная модель прогнозирования риска отдаленных нарушений психомоторного развития недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, которая может использоваться на стационарном этапе выхаживания. В модель вошли ключевые анте- и перинатальные факторы, демонстрирующие связь с неблагоприятным исходом в когнитивном, моторном и речевом развитии у недоношенных детей в возрасте 12 месяцев СВ (таблица 8).

Таблица 8 – Значимые факторы риска нарушений психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

Показатели	дети с задержкой развития **n=30**	дети без задержки развития **n=60**	*p*	**post-hoc анализ**
Гестационный возраст (ГВ) при рождении менее 28 недель	8 (26,7%)	2 (3,3%)	***0.002***	ОШ*=10,55[95% ДИ**:2,08; 53,57]; ОР***=8,00 [95% ДИ:1,81; 35,36]
Длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) (более 76 часов)	16 (53,3%)	17 (28,3%)	***0.036***	ОШ=2,89 [95% ДИ:1,16; 7,19]; ОР=1,88 [95% ДИ:1,12; 3,18]
Длительное пребывание в ОРИТН (более 24 суток)	15 (50,0%)	15 (25,0%)	***0.032***	ОШ=3,00 [95% ДИ:1,19; 7,56]; ОР=2,00 [95% ДИ:1,14; 3,52]
Длительное пребывание в стационаре (более 63 суток)	15 (50,0%)	11 (18,3%)	***0.003***	ОШ=4,45 [95% ДИ:1,69; 11,74]; ОР=2,73 [95% ДИ:1,43; 5,19]
Бронхолегочная дисплазия (БЛД)	12 (40,0%)	3 (5,0%)	***<0.001***	ОШ=12,67 [95% ДИ:3,21; 49,93]; ОР=8,00 [95% ДИ:2,44; 26,21]
Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ)	5 (16,7%)	1 (1,7%)	***0.015***	ОШ=11,80 [95% ДИ:1,31; 106,22]; ОР=10,00 [95% ДИ:1,22; 81,81]
Ретинопатия недоношенных 1 стадии (РН 1 стадии)	12 (40,0%)	7 (11,7%)	***0.005***	ОШ=5,05 [95% ДИ:1,72; 14,78]; ОР=3,43 [95% ДИ:1,51; 7,81]
Примечание: ОШ - отношение шансов ДИ - доверительный интервал ОР - отношение рисков p - уровень значимости при сравнении групп * - значимые различия в группах				

На основании балльной оценки перинатальных факторов риска, ассоциированных с задержкой психомоторного развития, все недоношенные дети, родившиеся с ЭНМТ и ОНМТ, в зависимости от индивидуального прогноза, были распределены на четыре группы: отсутствие риска (0 баллов) низкий риск (1-3 балла), умеренный риск (4-6 баллов) и высокий риск (7 баллов и более) нарушений когнитивного и/или моторного и/или речевого развития (таблица 9).

Таблица 9 – Распределение недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, по степеням риска развития задержки психомоторного развития на первом году жизни

Степень риска	**Количество пациентов (абс., %)**	
	дети с задержкой развития **n=30**	дети без задержки развития **n=60**
отсутствие риска (0 баллов)	0 (0%)	30 (50,0%)
Низкий (1-3 балла)	4 (13,3%)	26 (43,3%)
Умеренный (4-6 баллов)	11 (36,7%)	4 (6,7%)
Высокий (7 и более баллов)	15 (50,0%)	0 (0%)

Таким образом, разработанная балльная модель позволяет с высокой вероятностью прогнозировать нарушения психомоторного и речевого развития в 12 месяцев СВ у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, еще до выписки из стационара второго этапа выхаживания. Прогностическая мощность подтверждена ROC-анализом: площадь под ROC-кривой AUC = 0,852 (*95% ДИ: 0,759–0,945, p<0,001*) с чувствительностью 90,0% и специфичностью 88,3%. На рисунке 7 приведена ROC-кривая модели, демонстрирующая ее высокую точность.

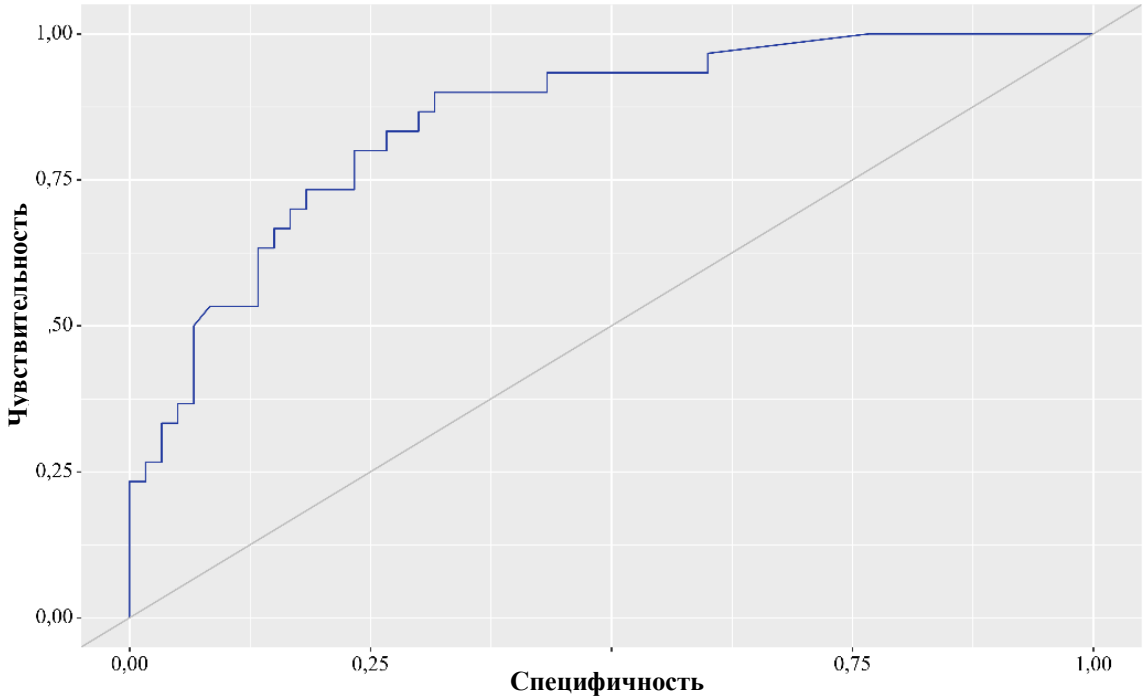


Рисунок 7 - ROC-кривая прогностической модели

ВЫВОДЫ

1. Тяжесть клинического состояния детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, помимо глубокой степени морфо-функциональной незрелости, обусловлена совокупностью неблагоприятных факторов, влияющих на внутриутробное состояние плода в анте- и интранатальном периоде: наличием эндокринной патологии (гипотиреоз - 54,8% случаев и гестационный сахарный диабет - 15,5% случаев), гипертензивными осложнениями (51,1%), анемией (45,9%), инфекционными осложнениями (42,2%), старшим репродуктивным возрастом у беременных (43,0%), избыточной массой тела (ИМТ >25 кг/м2) (37,0%) и задержкой роста плода (37,8%).

2. В структуре ранней неонатальной заболеваемости преобладали: врожденная пневмония (87,4% случаев), геморрагические и гематологические нарушения (47,4%), генерализованные инфекции, специфичные для перинатального периода (13,3%), респираторный дистресс синдром (12,5%); у каждого второго ребенка (43,7% случаев) выявлены признаки гипоксически-геморрагических и/или гипоксически-ишемических поражений ЦНС разной степени тяжести.
3. В современных условиях выхаживания частота перинатальных поражений головного мозга у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, составляет 43,7%, среди которых доля среднетяжелых и тяжелых структурных поражений головного мозга (ВЖК 2-3 ст и/или ПВЛ) составляет 16,3%, а доля легких поражений (ВЖК-1 ст и/или ПВЛ) составляет 27,4%. Относительная частота среднетяжелых и тяжелых структурных поражений головного мозга встречается в 1,3 раза чаще у детей с массой тела при рождении, соответствующей гестационному возрасту (СГВ), по сравнению с детьми с массой тела при рождении, малой для гестационного возраста (МГВ): 17,9% против 13,7%.
4. Выявлена взаимосвязь между антропометрическими показателями детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, и динамикой физического развития на стационарном этапе выхаживания и после выписки из стационара. Масса тела недоношенных детей на момент выписки из стационара в 60,0% случаев, из которых половину составили дети МГВ при рождении, находилась в зоне ниже 10% перцентиля шкалы INTERGROWTH-21st (из них в 48,8% случаев - ниже 3% перцентиля). Установлено, что у детей, с массой тела при рождении малой для гестационного возраста (МГВ), «догоняющий рост» наступал позднее, чем у детей с массой тела при рождении, соответствующей гестационному возрасту (СГВ): нормализация массы тела к 6 месяцам скорректированного возраста (СВ) отмечалась в 62,9% и 77,7% случаях, а к в 12 месяцам - в 92,6% и 100% случаев, соответственно.
5. Выявлено что у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, составные оценки международных шкал развития младенцев Bayley-III соответствовали нормальному когнитивному развитию в 6 месяцев скорректированного возраста (СВ) в 22,3%, в 9 месяцев СВ - в 64,5%, в 12 месяцев СВ - в 90,1% случаев; нормальному моторному развитию - в 29,0%, 67,8% и 86,8% случаев, соответственно; нормальному речевому развитию - в 12,3%, 51,2% и 81,1% случаев, соответственно. Выявлена выраженная корреляционная ($r=0,5\text{-}07$, $p<0,05$) связь между перцентильными значениями массы тела и окружности головы при рождении с составными оценками когнитивного, моторного и речевого развития в 12 месяцев СВ.
6. У 33,3% недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, признаки задержки психомоторного развития сохранялись до 12 месяцев скорректированного возраста (СВ). В 14,3% случаев выявлялась комбинированная задержка развития в трех сферах (когнитивной/моторной/языковой), в 5,5% и в 4,4% - в двух сферах (когнитивной/языковой и моторной/языковой, соответственно); в 14,5% случаев у детей отмечалась изолированная задержка развития в языковой сфере, в 4,4% - в моторной сфере. Предикторами задержки психомоторного развития детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, на стационарном этапе выхаживания были: бронхолегочная дисплазия (БЛД) (ОШ=12,67), врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) (ОШ=11,80), гестационный возраст при рождении менее 28 недель (ОШ=10,55), ретинопатия недоношенных (ОШ=5,05), длительное пребывание в стационаре (более 63 суток) (ОШ=4,45), длительное пребывание в ОРИТН (более 24 суток) (ОШ=3,00), длительная инвазивная респираторная терапия (продолжительность традиционной ИВЛ и ВЧО ИВЛ более 76 часов) (ОШ=2,89).
7. Выборочное полноэкзомное секвенирование пуповинной крови детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ (24 из 90) в 2 (8,3%) случаях выявило генетические находки (PAT и LPAT), ассоциированные с нарушением психомоторного развития.
8. Разработана и представлена балльная модель прогнозирования нарушения психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, до достижения ими 12 месяцев СВ.

Прогностическая мощность подтверждена ROC-анализом: площадь под ROC-кривой AUC = 0,852 (95% ДИ: 0,759–0,945, p<0,001) с чувствительностью 90,0% и специфичностью 88,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования задержки психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, рекомендуется использовать клиническую модель, основанную на учете совокупности следующих факторов риска: ГВ при рождении менее 28 недель, оценки по Апгар 6 баллов и менее через 1 минуту после рождения, длительной инвазивной респираторной терапии (продолжительность традиционной и/или ВЧО ИВЛ более 72 часов), развития генерализованной инфекции, специфичной для перинатального периода (ЦМВИ, неонатальный сепсис), развития БЛД и ретинопатий недоношенных (в том числе легкой степени) с чувствительностью 90,0 % и специфичностью - 88,3 %.
2. Помимо динамического наблюдения врачами-специалистами (неврологом, офтальмологом, ортопедом и др.) все недоношенные дети, отнесенные к группе риска по задержке психомоторного развития, независимо от наличия и тяжести перинатального поражения ЦНС, должны передаваться под наблюдение логопеда-дефектолога и медицинского реабилитолога, специализирующихся в области раннего развития, сразу после выписки из стационара.
3. Для динамического наблюдения за психомоторным развитием детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, рекомендуется применение международных шкал развития младенцев Bayley-III, которые позволяют детализировать состояние когнитивной, моторной и языковой сфер на первом году жизни и определять эффективность проводимых профилактических и реабилитационных мероприятий.
4. Разработка рекомендаций по профилактике и коррекции нарушений психомоторного развития, а также формирование индивидуальных программ реабилитации и абилитации недоношенных, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, должны проводится не только с учетом уровня моторного развития детей, но и динамического состояния их когнитивной и языковой сфер.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Структурные поражения (внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция), выявляемые в процессе выхаживания детей, родившихся с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела / Цечоева Т.К., Романов А.Ю., Ушакова Л.В., Быкова Ю.К., Быченко В.Г., Дегтярев Д.Н. // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2024. Т. 12, № 3. С. 23-30.**
2. **Перинатальная заболеваемость и смертность детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в зависимости от соответствия массы гестационному возрасту / Цечоева Т.К., Романов А.Ю., Ушакова Л.В., Дегтярев Д.Н. // Неонатология: новости, мнения, обучение - 2025. Т. 13, № 4. С. 9-19.**
3. **Сопоставление методов оценки психомоторного развития недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела / Цечоева Т.К., Бурдукова Ю.А., Ленюшкина А.А., Дегтярев Д.Н. // Неонатология: новости, мнения, обучение - 2025. Т. 13, № 1.**
4. Влияние двух стратегий трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови на исходы и частоту анемии после выписки у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Пучкова А.А., Дегтярева А.В., Киртбая А.Р., Лутфулина Р.А., Цечоева Т.К., Козловская А.А., Ионов О.В. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии - 2025. Т.34, № 2. С. 86-94.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛД – бронхолегочная дисплазия легких
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
ГВ – гестационный возраст
ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
ДТ – длина тела
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИМТ – индекс массы тела
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
МГВ – малая масса к гестационному возрасту
МТ – масса тела
НК – нарушение кровообращения
НПР – нервно-психическое развитие
НЭК – некротизирующий энтероколит
ОГ – окружность головы
ОНМТ – очень низкая масса тела
ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
РН – ретинопатия недоношенных
РС – респираторный дистресс синдром
СВ – скорректированный возраст
СГВ – соответствие масса гестационному возрасту
ССС – сердечно-сосудистая система
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
ЦНС – центральная нервная система
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
CPAP – Continuous Positive Airways Pressure
LPAT - Likely pathogenic variant / Вероятно патогенный вариант
PAT - Pathogenic variant / Патогенный вариант
VUS - Variant of Uncertain Significance / Вариант с неопределенной клинической значимостью