ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Дегтярев Дмитрий Николаевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 15

1.1. Особенности физического и психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ 15

1.2. Оценка когнитивного, моторного и речевого развития недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ 21

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 34

2.1. Материалы исследования 34

2.2. Дизайн исследования 36

2.3. Методы исследования 39

2.4. Методы статистической обработки 47

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 49

3.1.1. Данные анамнеза матерей обследованных детей 49

3.1.2. Характеристика участников исследования на момент рождения 50

3.1.3. Антенатальные и пренатальные факторы, ассоциированные с рождением недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ 54

3.1.4. Тяжесть клинического состояния недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ 57

3.1.5. Структура и частота неонатальной заболеваемости у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ 59

3.1.6. Структура и тяжесть перинатальных поражений ЦНС у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ 61

3.2.1. Особенности антропометрических данных недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, на стационарном этапе выхаживания 64

3.2.2. Особенности физического развития недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в 6, 9 и 12 месяцев СВ 66

3.3.1. Комплексная оценка психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, с использованием шкал Bayley-III в 6, 9 и 12 месяцев СВ 71
3.3.2. Выявление факторов, предрасполагающих к задержке психомоторного развития к 12 месяцам скорректированного возраста 76
3.3.3. Взаимосвязь антропометрических параметров при рождении и показателей когнитивного, моторного и речевого развития в 6, 9 и 12 месяцев скорректированного развития 80
3.4. Результаты полноэкзомного секвенирования у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ 82
3.5.1. Балльная модель прогнозирования риска задержки психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, на первом году жизни 84
3.5.2. Интеграция логопедических методик в реабилитацию недоношенных детей на амбулаторном этапе: воздействие на моторные, языковые и когнитивные компоненты развития 87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 90
ВЫВОДЫ 105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 111
ПРИЛОЖЕНИЕ А 126
ПРИЛОЖЕНИЕ Б 127

ВВЕДЕНИЕ

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 [134].

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 [147]. Примерно у 1/3 выживших детей наблюдаются стойкие осложнения, такие как: задержка психоречевого развития [36, 80], детский церебральный паралич, бронхолегочная дисплазия и ретинопатия недоношенных [144].

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, сегодня достижением должно считаться не просто выживание глубоко недоношенного младенца, но и обеспечение его полноценного развития. Очевидна необходимость не только медицинского, но и психологического сопровождения больных недоношенных детей [25], а в дальнейшем - решение вопросов их физической и социальной адаптации к школьному обучению и эмоциональным нагрузкам [19]. 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.

Степень разработанности темы исследования

В отечественной [7, 10, 27] 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 [100, 101, 107, 131, 151]. 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 [59, 86].

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 [50, 65].

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 [62, 149]. В научных публикациях обоснована необходимость длительного катамнестического наблюдения, использования корректированного возраста, динамической оценки антропометрических показателей и применения стандартизированных шкал психомоторного развития [43, 54]. 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 [149, 150]. 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 [67, 154]. 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 научном уточнении и практическом совершенствовании методов

прогнозирования и профилактики нарушений физического и психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ [64, 121]. 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, ассоциировнные 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 проведен 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/м^2) (37,0%), старший репродуктивный возраст (43,0%), а также внутриутробную задержку роста плода (37,8%).

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 ст и/или ПВЛ) составляет 16,3%, а доля легких поражений (ВЖК-1ст и/или ПВЛ)

составляет 27,4%. Относительная частота среднетяжелых и тяжелых структурных поражений головного мозга встречается в 1,3 раза чаще у детей СГВ по сравнению с детьми МГВ: 17,9% против 13,7%.

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 62,9% и 77,7% 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 18,9% 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 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). 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 развития.

5. Использование балльной модели, основанной на учете антенатальных и неонатальных факторов, позволяет прогнозировать нарушения когнитивного, моторного и речевого развития 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 и апробация 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 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.).

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,

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.

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.).

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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности физического и психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

Глубоко недоношенные новорожденные отличаются выраженной морфофункциональной незрелостью органов и систем, что определяет их высокую уязвимость в раннем неонатальном периоде. Данная категория детей характеризуется исходно выраженным отставанием антропометрических показателей, включая массу тела, длину и окружность головы, минимальными энергетическими резервами, недостаточной зрелостью дыхательной, сердечно-сосудистой, терморегуляторной и пищеварительной систем, а также высокой зависимостью от условий интенсивной терапии. Чем меньше гестационный возраст и масса тела при рождении, тем выше риск ранней нестабильности состояния и формирования осложнений.

Недоношенные дети, родившиеся с ЭНМТ и ОНМТ составляют значительную долю пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Медицинские проблемы этого контингента детей в периоде новорожденности во многом обусловлены их глубокой морфофункциональной незрелостью и сопутствующей перинатальной патологией. Повсеместное внедрение высокотехнологичных методов выхаживания недоношенных новорожденных, заместительное введение препаратов сурфактанта, использование методов неинвазивной респираторной поддержки позволили существенно снизить их летальность [73, 153]. Сегодня, благодаря совершенствованию современных перинатальных технологий и улучшению показателей выживаемости недоношенных детей, актуальными остаются вопросы по изучению особенностей их роста, развития и предикторов неблагоприятных исходов в последующие возрастные периоды.

Физическое развитие является одним из ключевых интегральных показателей здоровья ребенка и отражает не только темпы соматического роста, но

и степень зрелости регуляторных систем, адекватность нутритивного обеспечения и наличие неблагоприятных перинатальных факторов [38, 88].

Антропометрия (измерение массы тела, длины, окружностей головы и грудной клетки) является доступным и простым в прменении методом оценки физического развития ребенка. Весовая динамика недоношенного и доношенного ребенка отличается. У здоровых доношенных новорожденных в первые дни жизни наблюдается физиологическая потеря массы тела (до 10% от массы при рождении), сменяющаяся устойчивой прибавкой; в то время как весовые кривые недоношенных детей могут демонстрировать более значительные колебания и оставаться неизменными в течение более длительного периода [124, 148]. Это связано с значительными трансдермальными потерями жидкости при выхаживании недоношенных новорожденных - процессом, сопряженным с нестабильностью температуры и течением инфекционного процесса.

С 2006 года в неонатологическую и педиатрическую практику была внедрена таблица соответствия антропометрических показателей недоношенных новорожденных, начиная с 22-й недели беременности (Таблица Фентона), утвержденная Всемирной организацией здравоохранения [58]. Однако при публикации результатов метаанализа, на основе которого были пересмотрены центильные кривые оценки роста недоношенных в 2013 г.,T. Fenton признала ограничения своего исследования [57]. В настоящее T. Fenton является соавтором INTERGROWTH-21-st стандартов постнатального роста для недоношенных детей. В 2016 году представленные центильные кривые (3-й, 10-й, 50-й, 90-й, 97-й центили) и кривые стандартных отклонений антропометрических показателей (масса тела, длина тела, окружность головы) в соответствии с гестационным возрастом и полом для новорожденных от 33 до 42 недель гестации были расширены за счет стандартов для глубоко недоношенных детей с 24-й неделе гестации.

Для недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, характерно исходно выраженное отставание антропометрических показателей, включая массу тела, длину и окружность головы. Вместе с тем динамика физического развития у данной

категории пациентов нередко носит характер «догоняющего роста», особенно при своевременной и полноценной нутритивной поддержке.

Современные исследования показывают, что у части детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, к году скорректированного возраста отмечается более выраженное приближение показателей длины тела и окружности головы к возрастной норме по сравнению с массой тела, что отражает неравномерность постнатального роста. Подобная диссоциация антропометрических параметров рассматривается как типичная особенность физического развития глубоко недоношенных детей и требует тщательного катамнестического контроля. Кроме того, у недоношенных детей часто выявляются признаки дефицита мышечной и жировой массы, что связано с недостаточным внутриутробным накоплением питательных субстратов, высокой постнатальной потребностью в энергии и белке, а также с катаболическим характером раннего неонатального периода. Именно поэтому оценка физического развития должна включать не только массу и длину тела, но и анализ темпов их прироста, соответствия скорректированному возрасту и клиническому контексту.

Для глубоко недоношенных, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, постнатальный рост является ключевым прогностическим показателем, который ассоциирован с риском развития метаболических и хронических заболеваний в более позднем возрасте у данной категории детей [55]. Постнатальная задержка роста диагностируется, когда масса тела ребёнка ниже 10-го перцентиля или ниже -1z-score относительно постконцептуального возраста (ПКВ). Исследования показали, что применение более агрессивных подходов к нутритивной поддержки на этапе выхаживания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) позволяет снизить частоту постнатальной задержки роста у недоношенных детей [40]. Существует общепринятое мнение, согласно которому задержка внутриутробного развития обусловлена преимущественно генетическими факторами и функцией плаценты, тогда как задержка постанатального развития связана главным образом с дефицитом питательных веществ, а также с различными состояниями или заболеваниями, перенесенными в

первые месяцы жизни. Несмотря на то, что проблема задержки постнатального роста сохраняет свою актуальность, частота ее возникновения в мире снизилась по сравнению с показателями прошлых десятилетий.

Характерной особенностью физического развития недоношенных детей являются высокие темпы прибавки массы тела и длины в течение первого года жизни (за исключением первого месяца). Эти темпы остаются относительно высокими до тех пор, пока показатели массы и длины тела недоношенных не достигнут значений, характерных для новорожденных, родившихся в срок; в дальнейшем абсолютная прибавка массы тела у них превышает аналогичный показатель у доношенных детей. Недоношенным детям с массой тела при рождении от 1500 до 2000 г требуется примерно 2-2,5 месяца, чтобы достичь показателей, свойственных для здоровых доношенных детей (масса тела 3200-3500 г, длина тела 50-51 см), тогда как детям с ЭНМТ и ОНМТ при рождении для этого требуется 3,3 месяца. У недоношенных детей в фазе «догоняющего» роста наиболее интенсивно увеличивается окружность головы, затем - окружность грудной клетки и длина тела; масса тела восстанавливается до нормальных показателей в последнюю очередь. Недоношенные дети могут удвоить массу тела при рождении к 2-3 месяцам, утроить - к 3-5 месяцам, а к году - увеличить ее в 4-7 раз. При этом у крайне незрелых детей наблюдается значительное отставание по абсолютным показателям длины и массы тела: они попадают в диапазон от 1-го до 3-го перцентиля на графиках физического развития. В последующие годы у глубоко недоношенных детей может сохраняться характерная картина сочетанной задержки физического развития.

Темпы увеличения роста, окружности головы и окружности грудной клетки в течение первого года жизни также различаются у недоношенных и доношенных детей [22]. К концу первого года жизни окружность головы увеличивается на 15–19 см, достигая 44,5–46,5 см. У здоровых недоношенных детей наблюдается феномен «пересечения» кривых роста окружности головы, который обычно происходит в возрасте от 3 до 5 месяцев. Замедленный рост окружности головы может служить ранним прогностическим признаком нарушений нервно-

психического развития. В целом, недоношенные дети обычно догоняют доношенных сверстников по массе тела и росту к 2–3 годам [48], тогда как детям с ЭНМТ при рождении для этого требуется от 6 до 7 лет. Сроки такого «догоняющего» роста зависят от степени выраженности дефицита массы тела при рождении и варьируют от 9 месяцев до 3–4 лет [122].

У недоношенных с ЭНМТ при рождении, как правило, наблюдается задержка роста в раннем детстве, и эта проблема часто сохраняется в дальнейшем. Среди детей, родившихся на сроке гестации менее 30 недель, к 5 годам 30% имеют дефицит массы тела, а 50% - рост ниже возрастной нормы; к 8-9 годам отставание в росте сохраняется примерно у 20% детей. Период интенсивного увеличения роста - так называемый «догоняющий рост» - у таких детей обычно наступает на один-два года позже, чем в популяции в целом. При благоприятных медико-социальных условиях показатели физического развития недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ к 17 годам практически всегда достигают нормативных значений. По мере взросления недоношенных детей зависимость показателей их физического развития от биологических факторов постепенно снижается [9].

По данным литературы, у значительного числа недоношенных детей с выраженной задержкой в физическом развитии на момент рождения, отмечается отставание в двигательном, речевом, когнитивном и психоэмоциональном развитии, формируются инвалидизирующие заболевания, включая детский церебральный паралич, эпилепсию и интеллектуальную недостаточность. Так, в ряде исследований был установлен факт более медленного достижения таких моторных навыков, как сидение, ползание, стояние и ходьба, среди недоношенных новорождённых с малой массой тела к гестационному возрасту (ниже 10 перцентиля) на момент рождения [9, 52, 130].

В работах, направленных на изучение психомоторного развития детей раннего возраста показано, что по сравнению с их рожденными в срок сверстниками они демонстрируют более низкие показатели в области когнитивного [77, 151], моторного [65, 72], коммуникативного, эмоционального развития [139], сложности регуляторных функций [97].

Для точной оценки соответствия неврологического статуса недоношенного ребенка уровню его зрелости используется понятие «постконцептуальный возраст»; этот показатель отражает суммарный возраст (в неделях), отсчитываемый от даты последней менструации у матери (включая как гестационный, так и постнатальный возраст). После рождения оценка нервно-психического развития недоношенных детей проводится с учетом «скорректированного возраста» (СВ), который рассчитывается путем вычитания из хронологического возраста ребенка количества недель недоношенности (разницы между фактическим гестационным возрастом и продолжительностью доношенной беременности).

Оценка нервно-психического развития ребенка включает как неврологическое обследование (анализ специфических рефлекторных реакций), так и оценку способности к взаимодействию с окружающей средой - в частности, наблюдение за поведенческими реакциями и их анализ. Отклонения от установленных норм развития указывают на наличие нарушений развития, тогда как утрата ранее приобретенных навыков свидетельствует о дегенеративном процессе.

Определение «норм» развития для недоношенных детей - сложная задача, особенно в отношении детей, родившихся глубоко недоношенными (со сроком гестации менее 32 недель и массой тела менее 1500 г). Очевидно, что в силу степени недоношенности, морфофункциональной незрелости и наличия перинатальной патологии такие дети отличаются от доношенных сверстников по срокам и показателям психомоторного развития. Объективная оценка неврологического статуса таких детей в возрасте до 1,5-2 месяцев затруднена, поскольку основной клинической картиной является генерализованная вялость - состояние, характерное для угнетения центральной нервной системы (ЦНС). Состояние недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении обычно стабилизируется к 80-му дню жизни; в связи с этим рекомендуется начинать оценку их моторных и психомоторных навыков только после достижения ими скорректированного возраста 40 недель (то есть примерно через три месяца после рождения).

В течение последующих 1-2 месяцев отмечается незначительное улучшение психомоторных навыков; при этом в когнитивной, моторной и речевой сферах наблюдается отставание в развитии в пересчете на фактический возраст в пределах 4 месяцев. Однако, параллельно с физиологическими изменениями в ЦНС, такими как исчезновение безусловных рефлексов в возрасте 7-8 месяцев и нормализация мышечного тонуса в 6-7 месяцев, начиная с 6-месячного возраста (3-4 месяца СВ) происходит заметное ускорение психомоторного развития. В дальнейшем темпы прироста функциональных возможностей превышают показатели, ожидаемые для скорректированного возраста, опережая их на 3-4 недели; к 12 месяцам жизни это опережение достигает 5-6 недель, а к 18-20 месяцам уровень развития недоношенных детей соответствует уровню развития доношенных детей в возрасте 12-14 месяцев [52, 74, 92, 99].

1.2. Оценка когнитивного, моторного и речевого развития недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

1.2.1. Оценка когнитивного развития

Оценка нервно-психического развития (НПР) является важным показателем, отражающим как психическое, так и соматическое здоровье детей и включает в себя анализ области когнитивного, моторного, коммуникативного и эмоционального развития.

Оценка когнитивного развития включает всестороннее исследование высших психических функций, в том числе восприятия, памяти, внимания, понятийного мышления, способности к решению задач, исполнительных функций, воображения и навыков логического рассуждения [81, 132]. В младенческом возрасте оценка сосредоточена на ориентировочных реакциях - в частности, на интересе к новым объектам, избирательном внимании к знакомым и незнакомым стимулам, а также на динамических характеристиках процесса привыкания (габитуации). По мере взросления детей методы оценки становятся все более сложными: от заданий, предполагающих манипулирование предметами, подбор цветов и счет, до

комплексных тестов, требующих скоординированного задействования ряда когнитивных функций.

Анализ «предметной игры» и траектории ее развития имеет важное значение для изучения когнитивного развития. В период от рождения до двух лет основной формой активности является исследовательская игра с предметами [133]. По мере развития игровая деятельность претерпевает качественные изменения: на смену первоначальным простым манипуляциям постепенно приходит функциональное воспроизведение действий (например, сборка пирамидок или перемещение игрушечного транспорта); в дальнейшем в игру начинают включаться элементы воображения и использование реальных или символических предметов (что проявляется, к примеру, в имитации приготовления пищи с помощью игрушечной посуды или в играх с куклами) [51].

В дошкольном возрасте (от 2 до 5 лет) игровая деятельность характеризуется преимущественно наличием элементов воображения и рассматривается как ключевой показатель когнитивного и социально-эмоционального развития детей. Развитие игры в этой возрастной группе проходит два последовательных этапа: игры, направленные на самого себя (например, имитация приема еды или чистки зубов), и игры, направленные на других (например, кормление или расчесывание волос куклы или мамыПо мере перехода игры на следующий этап дети все меньше зависят от физических предметов в процессе игровой деятельности. Таким образом, представление о том, что игра является неотъемлемой составляющей когнитивного развития, получило подтверждение в многочисленных исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов [89, 90]. Навыки игры могут быть оценены уже в возрасте четырех месяцев с помощью стандартизированных заданий, предназначенных для проверки таких способностей, как исследование предметов и хватательные движения.

Возникновение игровой деятельности неразрывно связано с постепенным изменением характера манипуляций ребенка с предметами, что отражает динамику его когнитивного и моторного развития. Так, в возрасте от 4 до 7 месяцев активность ребенка переходит от хаотичных манипуляций к целенаправленным

действиям с предметами; формируется элементарная причинно-следственная связь между действием и его результатом; начинают преобладать повторяющиеся действия, вызывающие определенные сенсорные эффекты (слуховые, зрительные или тактильные). В период от 7 до 12 месяцев дети осваивают действия, требующие учета пространственного взаиморасположения предметов (например, вкладывание одного предмета в другой, нанизывание, соединение деталей); развивается двусторонняя координация рук - способность согласованно манипулировать двумя предметами одновременно; а процессы зрительно-моторной интеграции и пространственного анализа становятся все более совершенными.

Период от 12 до 18 месяцев характеризуется тем, что дети начинают распознавать функциональные свойства и назначение предметов, а также способны переносить освоенные действия на новые объекты со схожими функциями; одновременно с этим формируются предпосылки для развития символической игры и действий замещения. В связи с этим анализ когнитивного развития требует оценки целого ряда различных навыков.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что у недоношенных детей наблюдаются специфические особенности когнитивного развития как в раннем, так и в более старшем возрасте. Некоторые исследования показывают, что по сравнению с доношенными детьми у недоношенных чаще отмечаются более низкие показатели когнитивных функций [32, 39, 118]. Установлена прямая связь между уровнем когнитивного развития и гестационным возрастом [37, 47], что указывает на роль гестационного возраста как значимого фактора риска нарушений когнитивного развития. Среди недоношенных детей в возрасте от 18 до 30 месяцев отклонения когнитивных показателей от возрастной нормы являются наиболее распространенным видом нарушений развития [16, 110]. Тяжесть когнитивных нарушений находится в обратной зависимости от гестационного возраста. Согласно данным исследований, среди недоношенных, родившихся с ЭНМТ, частота когнитивных нарушений распределяется следующим образом: средние нарушения – 15-35 % случаев; тяжёлые нарушения – 10-35 % случаев; глубокие нарушения - 10 % случаев [71].

Ряд исследований свидетельствуют о специфических особенностях перцептивно-манипулятивной деятельности у недоношенных детей. В частности, установлено, что дети, рождённые преждевременно, демонстрируют увеличенную продолжительность изучения объектов: они дольше удерживают предмет в руках и визуально исследуют его, при этом реже используют оральные манипуляции в процессе познания [35, 128]. У недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении отмечается повышенная длительность фиксации взгляда на новых стимулах и сниженная частота смены фокуса внимания [129]. Кроме того, исследования выявили неравномерность темпов когнитивного развития: оно ускоряется в возрасте от 4,5 до 6 месяцев, тогда как в период от 6 до 12 месяцев существенных изменений показателей когнитивного развития не наблюдается. В возрасте от 12 до 36 месяцев значимых различий в темпах когнитивного развития между недоношенными и доношенными детьми не отмечается [87].

Устойчивость внимания как характеристика когнитивного развития при условии нормального развития улучшается с возрастом. В период от 1 до 4,5 лет при свободной игровой деятельности отмечается последовательное повышение уровня устойчивости внимания [120, 137]. По сравнению с доношенными детьми того же возраста, недоношенные дети с НМТ при рождении (менее 2000 г) допускают больше ошибок - в частности, связанных с невыполнением задания, требующих отсроченного получения результата [84]. Исследование, проведенное Nepomnyaschy и соавт., показывает, что дети, родившиеся на сроке гестации менее 34 недель, к двум годам жизни демонстрируют менее развитые исследовательские навыки и более низкий уровень способности различать три основных цвета [103].

У детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, наблюдаются существенные различия в траекториях развития исполнительных функций и внимания по сравнению со сверстниками, родившимися в срок; это подтверждается многочисленными лонгитюдными исследованиями, в которых зафиксированы устойчивые межгрупповые различия в динамических характеристиках когнитивного развития Внимание, уделяемое общим когнитивным способностям недоношенных детей, во многом обусловлено контекстом более ранних работ,

сосредоточенных на изучении отдельных нейрокогнитивных функций. В исследованиях основное внимание уделялось когнитивным нарушениям, связанным с незрелостью центральной нервной системы, - подходу, который оказал глубокое влияние на организацию последующих эмпирических исследований[37, 68]. В частности, исследование, проведенное Wolke и соавт.[152], на когорте детей, родившихся с ЭНМТ, показало, что в данной популяции генерализованные нарушения когнитивного развития выражены сильнее, чем специфические речевые расстройства. Кроме того, в ходе исследования было статистически подтверждено наличие нарушений в сфере речевой продукции [93]. Эти результаты согласуются с данными других исследований, указывающими на то, что у детей, родившихся на более ранних сроках гестации, наблюдаются более обширные когнитивные нарушения [76, 111]. В то же время исследования исполнительных функций и внимания выявили особый характер нарушений: дефицит в определенных функциональных сферах невозможно полностью объяснить генерализованными когнитивными нарушениями, что свидетельствует о диссоциации в развитии различных нейрокогнитивных систем [72, 94]. Это позволяет предположить наличие у недоношенных детей специфически «слабых зон» развития, обусловленных особенностями созревания отдельных нейронных сетей [105, 143]. В частности, работы Marlow et al. и Nosarti et al. демонстрируют избирательные дефициты в сфере исполнительных функций при относительно сохранных показателях общего интеллекта, что подтверждает гипотезу о гетерогенности когнитивных профилей в данной популяции [88].

В современной научной литературе сохраняется неопределённость относительно динамики задержек когнитивного развития у детей, рождённых преждевременно с ЭНМТ и ОНМТ: не установлено, носит ли характер нарушений прогрессирующий характер с кумулятивным нарастанием дефицитов в ходе онтогенеза либо отражает временные отклонения, соответствующие специфике возрастного этапа развития данной когорты пациентов [107]. Ряд эмпирических исследований демонстрирует сопоставимость показателей когнитивного развития у недоношенных и доношенных детей. В частности, в работе Brósch-Fohraheim et.al

зафиксировано, что в возрастном диапазоне 36–41 месяца когнитивные показатели детей, родившихся преждевременно, соответствуют нормативам, установленным для данного хронологического возраста [42]. Аналогичные данные представлены в исследовании, согласно которому к 12 месяцам скорректированного возраста недоношенные дети достигают уровня когнитивного развития своих доношенных сверстников; при этом при сопоставлении с хронологическим возрастом у данной группы испытуемых регистрируются статистически значимые снижения показателей [126].

Анализ актуальных отечественных и зарубежных публикаций позволяет констатировать гетерогенность проявлений задержек развития у недоношенных детей: степень выраженности и временные параметры отклонений варьируют в зависимости от конкретных когнитивных доменов. Противоречивость результатов отдельных исследований обусловливается влиянием ряда методологических и демографических факторов, включая возраст и характеристики выборки, специфику применяемых диагностических инструментов и иные переменные. Следовательно, глубокую недоношенность следует рассматривать как фактор, потенциально обусловливающий селективное негативное воздействие на становление отдельных когнитивных функций.

1.2.2. Оценка моторного развития

В современных научных исследованиях моторное развитие обычно подразделяют на два основных компонента: мелкую и крупную моторику [49, 69]. Под мелкой моторикой понимают совокупность скоординированных движений, осуществляемых благодаря взаимодействию зрительной системы и дистальных отделов верхних конечностей (глаз, пальцев и кистей рук) при манипулировании объектами окружающей среды. Ключевые компоненты мелкой моторики включают: контроль движений глаз; целенаправленные движения кистей и пальцев; различные способы захвата; перцептивно-моторную интеграцию (в частности, воспроизведение простых форм из кубиков или палочек по образцу); моторное планирование (например, обведение контуров на бумаге); зрительное

отслеживание движущихся объектов; а также функциональные навыки владения руками (включая использование тактильного восприятия). Под крупной моторикой понимается способность ребенка контролировать положение тела и перемещаться в пространстве. Оценка крупной моторики требует систематического анализа следующих двигательных навыков: удержания головы (у младенцев); способности сохранять позу сидя и стоя; функций передвижения (например, ходьбы и подъема по лестнице); динамических движений у детей старшего возраста (таких как бег и прыжки); а также способности имитировать статические позы.

Согласно данным литературы, формирование окуломоторного контроля происходит на ранних этапах онтогенеза - в возрасте 1–4 месяцев постнатального развития - и выступает значимым предиктором последующего становления двигательных функций, в частности, освоения таких навыков, как подъём и удержание головы с целью визуальной ориентации в окружающем пространстве [60, 119].Существенным маркером нормального нейромоторного развития и межполушарной интеграции считается способность ребёнка к пересечению средней линии взора.

Первые мануальные движения у младенцев носят преимущественно рефлекторный характер; вместе с тем их качественные и количественные характеристики могут служить ранними прогностическими маркерами особенностей мышечного тонуса и выявления асимметрии телесных сегментов.

На ранних этапах онтогенеза прослеживается поэтапное становление зрительно-моторной интеграции. Первые проявления координации зрительной и мануальной активности регистрируются приблизительно в возрасте 4-5 месяцев: в этот период отмечается возрастание двигательной активности верхних конечностей в ответ на визуальное предъявление стимульного объекта, обладающего для младенца выраженной привлекательностью. Параллельно в указанном возрастном диапазоне происходит освоение целенаправленных двигательных актов, ориентированных на захват и последующее удержание значимого объекта. Так в работе Whishaw et.all [145] показано, что примерно в 4 месяца у младенцев снижается частота спонтанных движений руками, и их

сменяют целенаправленные действия – самохватание (контакт руки с собственным телом и одеждой). Авторы рассматривают это как раннюю фазу развития целенаправленного достижения и хватания, что напрямую подтверждает мысль о том, что в этом возрасте зрительная информация начинает активно направлять мануальные действия. К возрасту около 12 месяцев формируется способность к щипцеобразному захвату, реализуемому посредством оппозиционного взаимодействия дистальных фаланг большого и указательного пальцев. При этом эффективность реализации данного двигательного навыка детерминирована рядом факторов, в частности, габаритами удерживаемого объекта и текущей позой ребёнка.

Развитие бимануальной координации также характеризуется определённой возрастной динамикой. В неонатальном периоде двигательная активность конечностей носит преимущественно хаотичный характер с проявлением как асимметричных, так и симметричных паттернов движений. Первые признаки координированной бимануальной активности могут быть зафиксированы ориентировочно к 2-месячному возрасту, однако на данном этапе подобные двигательные акты зачастую носят спонтанный характер [44]. К десятимесячному возрасту диапазон движений рук младенца значительно расширяется, приобретая все более выраженный целенаправленный характер. Младенцы способны подносить предметы ко рту, стучать ими, размахивать и вращать их, а также захватывать предметы и перекладывать их из одной руки в другую. На этом этапе дети также начинают демонстрировать способность независимо двигать отдельными пальцами (в частности, указательным); это считается важной вехой в развитии навыков манипулирования предметами [136]. Индивидуальное развитие крупной моторики происходит в определенной последовательности. В процессе физиологического моторного развития у новорожденных наблюдаются спонтанные рефлекторные реакции на внешние раздражители. В дальнейшем, по мере угасания примитивных рефлексов, постепенно формируются целенаправленные двигательные навыки, проявляющиеся в таких действиях, как поворот головы, поднятие рук и переворачивание. Эти ранние двигательные

паттерны закладывают основу для дальнейшего совершенствования крупной моторики.

Исследования моторного развития недоношенных детей показывают, что двигательные нарушения у этой группы пациентов обычно проявляются раньше, чем другие виды отклонений. Атипичное моторное развитие у таких детей может выражаться в мышечной асимметрии, а также в гипотонии или гипертонии - состояниях, наблюдаемых у некоторых детей еще до достижения 40 недель постконцептуального возраста (ПКВ) [73]. Кроме того, по сравнению с доношенными детьми, у недоношенных часто отмечается повышенная активность разгибателей [83]. У этих детей также могут наблюдаться преходящие неврологические нарушения, причем в 40-80% случаев симптомы исчезают к 12-месячному возрасту [33]. Клинические проявления этих нарушений включают нарушение контроля положения головы, генерализованную гипотонию или гипертонию, а также неспособность самостоятельно сидеть к восьмимесячному возрасту. Напротив, подавляющее большинство детей, родившихся на поздних сроках недоношенности, достигают стандартных показателей развития крупной моторики к 12 месяцам, не отставая в этом отношении от своих сверстников [62].

В литературе отмечается, что независимо от гестационного возраста с повышенным риском развития двигательных нарушений связаны различные перинатальные и неонатальные факторы. К числу значимых предикторов относятся задержка внутриутробного развития, сепсис, необходимость хирургического вмешательства, искусственная вентиляция легких и стероидная терапия, а также внутрижелудочковое кровоизлияние, постгеморрагическая гидроцефалия, расширение желудочков, перивентрикулярная лейкомаляция и повреждение белого вещества [82].

У недоношенных детей, не имеющих тяжелых нарушений развития, наблюдается задержка формирования двигательных навыков [138]. Метаанализ, проведенный De Kieviet и соавт. [82] показал, что на ранних этапах постнатального периода у таких детей отмечается отставание в развитии как мелкой, так и крупной моторики. Однако эмпирические данные свидетельствуют о том, что в

подавляющем большинстве случаев это отставание нивелируется к 2-3 годам, а показатели двигательного развития достигают возрастной нормы. Следует также отметить, что у детей, родившихся на поздних сроках недоношенности, разрыв в уровне двигательного развития по сравнению с доношенными сверстниками выражен значительно слабее, что указывает на тесную связь между степенью задержки развития и гестационным возрастом при рождении.

Таким образом, преждевременные роды являются значимым неблагоприятным прогностическим фактором, связанным с задержкой моторного развития (затрагивающей как крупную, так и мелкую моторику). Отличительной характеристикой данной категории пациентов является более ранняя клиническая манифестация моторных нарушений по сравнению с отклонениями в иных сферах развития.

1.2.3. Оценка речевого развития

В структуре речевого развития дифференцируют две основные формы - экспрессивную и рецептивную речь. Указанные компоненты речевой функции характеризуются гетерогенностью проявлений и могут демонстрировать независимую динамику формирования, в том числе в условиях дизонтогенеза. При наличии задержки речевого развития (ЗРР) тактика коррекционного воздействия детерминирована спецификой поражённого компонента речевой системы - экспрессивного либо рецептивного. При этом в онтогенезе рецептивная коммуникация, как правило, предшествует становлению экспрессивной речи [61].

Для общения и взаимодействия дети используют различные способы передачи сообщений, включая жесты, вокализации, мимику, зрительный контакт, языковые единицы или их сочетания. Оценка доречевого этапа развития коммуникации требует анализа ряда показателей: способности ребенка активно привлекать к себе внимание окружающих (что свидетельствует о сформированности навыков социального взаимодействия), использования жестов для регуляции поведения, проявления целенаправленного внимания к другим людям (так называемого «разделенного внимания»), а также использования

комбинированных коммуникативных действий (например, сочетания вокализаций или языковых элементов с жестами) [91].

Значительный объем эмпирических данных подтверждает обоснованность применения диагностических критериев на доречевом этапе. Эти данные указывают на наличие корреляции между ранним использованием коммуникативных средств и последующим уровнем речевого развития [41, 116].

Существенное значение в комплексной оценке речевого развития имеет анализ параметров эмоционального и социального развития. Современные исследования демонстрируют нарастающее количество доказательств значимости данных сфер в раннем онтогенезе, что подчёркивает необходимость их учёта при построении диагностических и коррекционных программ [83].

Большинство работ показывают, что на ранних этапах развития трудности с распознаванием и выражением эмоциональных состояний или проблемы с формированием привязанности у недоношенных детей, с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, часто сопровождаются задержкой речевого развития (проявляющейся либо одновременно, либо в более позднем возрасте). Ранние этапы социально-эмоционального развития характеризуются появлением ряда навыков доречевой коммуникации, включая использование довербальных средств взаимодействия (таких как жесты, зрительный контакт и вокализации), применение базовых символических систем для выражения эмоциональных состояний, а также инициирование и поддержание целенаправленного двустороннего коммуникативного взаимодействия [102].

Оценка рецептивной (импрессивной) речи включает анализ доречевых навыков, в частности, способности ребенка различать звуки и объема пассивного словаря (то есть умения узнавать предметы и изображения), а также аспектов морфологического развития (например, понимания местоимений и предлогов) и морфологических показателей (таких как формы множественного числа, глагольные времена и притяжательные местоимения). Кроме того, в ходе оценки учитывается социальная ориентированность ребенка (то есть его способность понимать просьбы и инструкции).

Оценка экспрессивной речи включает анализ доречевой коммуникации (например, лепета и жестов), использования словарного запаса (в частности, называние предметов, изображений и их признаков) и морфосинтаксического развития (например, употребление фраз из двух слов и форм множественного числа). Кроме того, процесс диагностики предусматривает оценку социальной ориентированности ребенка, отражающей уровень понимания им устных инструкций и просьб [42, 131]. Многочисленные эмпирические исследования особенностей речевого развития недоношенных детей, с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, свидетельствуют о том, что показатели понимания и экспрессивной речи у данной группы детей существенно ниже популяционных норм, установленных для их доношенных сверстников [146]. Более того, нарушения, наблюдаемые у таких недоношенных детей, затрагивают практически все структурные элементы речевой системы, включая фонологический и синтаксический уровни, а также такие характеристики, как вербальная рабочая память и объем словарного запаса [101]. Однако по сравнению с другими категориями недоношенных детей нарушения речевых навыков наиболее выражены именно у детей с ЭНМТ и ОНМТ [34, 117].

Уже на первом году жизни показатели речевого развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМИ, статистически значимо ниже популяционных норм, установленных для доношенных сверстников [104, 105]. Эмпирические исследования подтвердили наличие различий в уровне понимания речи в возрасте до 12 месяцев [45, 140], тогда как на последующих этапах развития наблюдается увеличение отставания от сверстников в отношении сложных речевых функций [79]. На втором году жизни у недоношенных детей, с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, по сравнению с доношенными детьми, отмечаются менее частое использование жестов для общения и меньший объем экспрессивного словаря [78]. Согласно данным Stene-Larsen и соавт., риск задержки речевого развития у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ превышает аналогичный показатель у доношенных детей в 1,7 раза в возрасте 18 месяцев и в 1,3 раза - в возрасте 36 месяцев [75].

Таким образом, совокупность имеющихся данных позволяет констатировать, что факт недоношенности выступает значимым фактором, оказывающим влияние на становление языковых функций в раннем онтогенезе. При этом тяжесть нарушений речевого развития зависит от комплекса предикторов, среди которых ключевую роль играют гестационный возраст, масса тела при рождении, а также другие клинические и анамнестические характеристики.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы 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 врачом-неврологом на базе отделения неонатальной и детской неврологии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. АГП им. В.И. Кулакова» (заведующая - 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 гестационным возрастом (ГВ) 24-34 недель и 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 динамика физического развития 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 антропометрических показателей (массы и длины тела, окружности головы) 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 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. На данном

этапе в исследование 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 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).

2.2. Дизайн исследования

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=135/90) 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.

Для решения 3-ей задачи (n=90) проведена динамическая оценка психомоторного 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 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 разработана балльная модель прогнозирования риска задержки психомоторного развития на первом году жизни. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

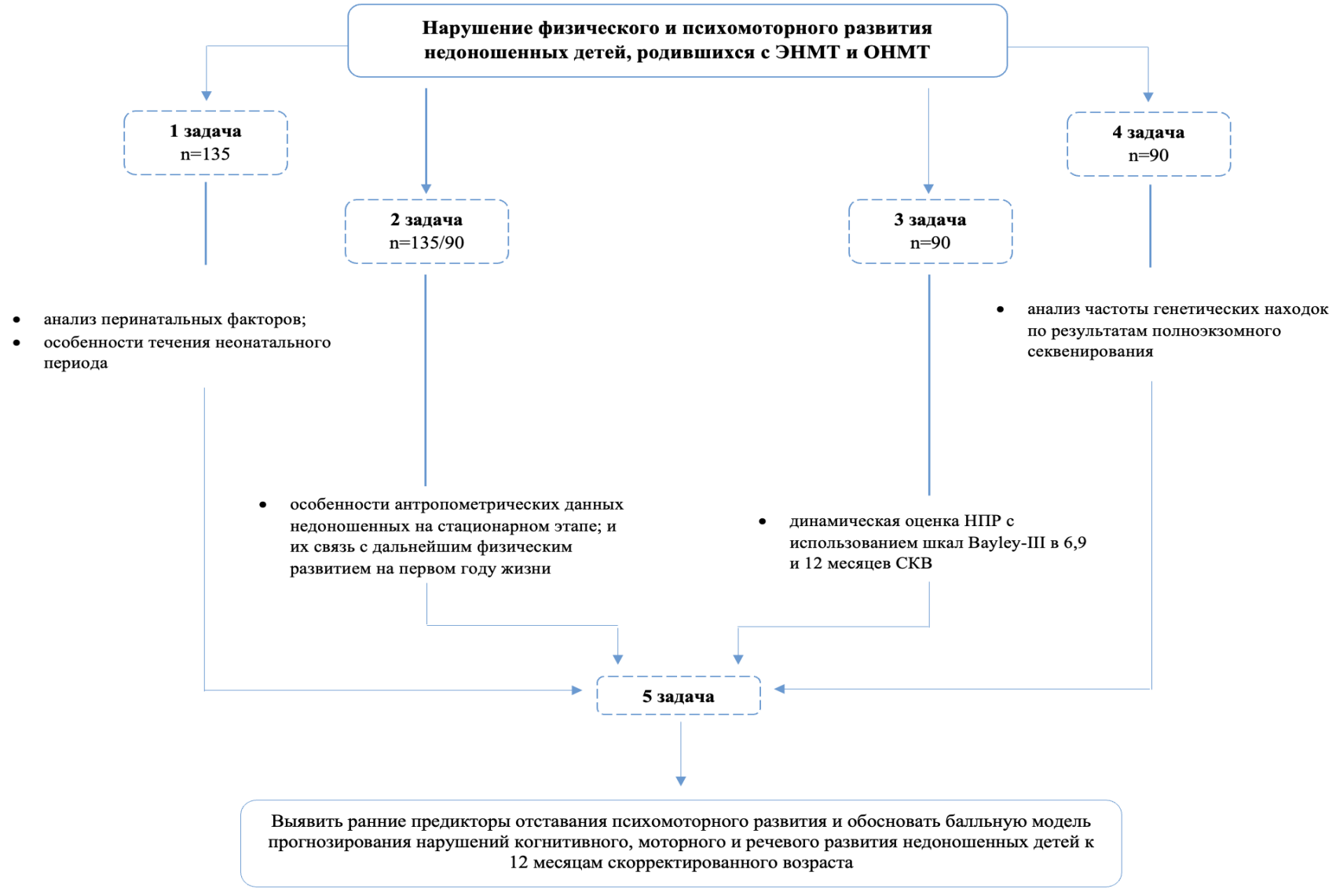


Рисунок 1 - Дизайн исследования

2.3. Методы исследования

Клинико-анамнестический метод

Комплекс методов клинического наблюдения включал изучение состояния здоровья матерей исследуемых групп детей путем сбора анамнестических данных у женщин: акушерский и соматический статус, особенности течение данной беременности и родов (данные из электронных медицинских карт).

Для новорождённых анализировали следующие параметры: гестационный возраст, антропометрические данные при рождении, оценка по шкале Апгар в конце 1 и 5 минут жизни, состояние при рождении. Проводился анализ показателей клинического состояния ребенка, данных обследования по системам, а также неврологического статуса.

Оценка показателей физического развития недоношенных детей проводилась с учетом гестационного возраста и пола на основе международных антропометрических стандартов INTERGROWTH-21st [112]. Существующие перцентильные кривые (3-й, 10-й, 50-й, 90-й и 97-й перцентили) и кривые стандартных отклонений для антропометрических показателей (масса тела, длина тела и окружность головы) первоначально разработанные в 2016 году для новорожденных с гестационным возрастом от 33 до 42 недель были расширены за счет стандартов для глубоко недоношенных детей с 24-й неделе гестации. После достижения ребенком возраста 64 недель оценка показателей физического развития осуществлялась с учетом скорректированного возраста (СВ) на основе стандартов физического развития детей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Для всех детей описывались особенности состояния здоровья и длительность госпитализации в неонатальных отделениях, возникновение отдельных состояний, характерных для периода новорождённости, данные дополнительных инструментальных исследований, состояние и диагноз новорождённого при выписке.

Оценка последующего роста и развития включала анализ данных динамических осмотров, проведенных педиатрами и неврологами, и выявление сопутствующих заболеваний; кроме того, анализировались клинический статус, результаты инструментальной диагностики, а также показатели физического и психомоторного развития (ПМР).

Метод оценки психомоторного развития на этапе катамнеза

Оценка развития когнитивного, моторного и речевого развития каждого недоношенного ребенка проводилась индивидуально специалистом, на основании методики «Шкал Бейли-3» (Bayley-III), с использованием сертифицированного диагностического материала (рисунок 2).



Рисунок 2 - Сертифицированный диагностический материал

Для достоверной оценки развития детей, рожденных раньше срока, использовался их скорректированный возраст (СВ) (рисунок 3).

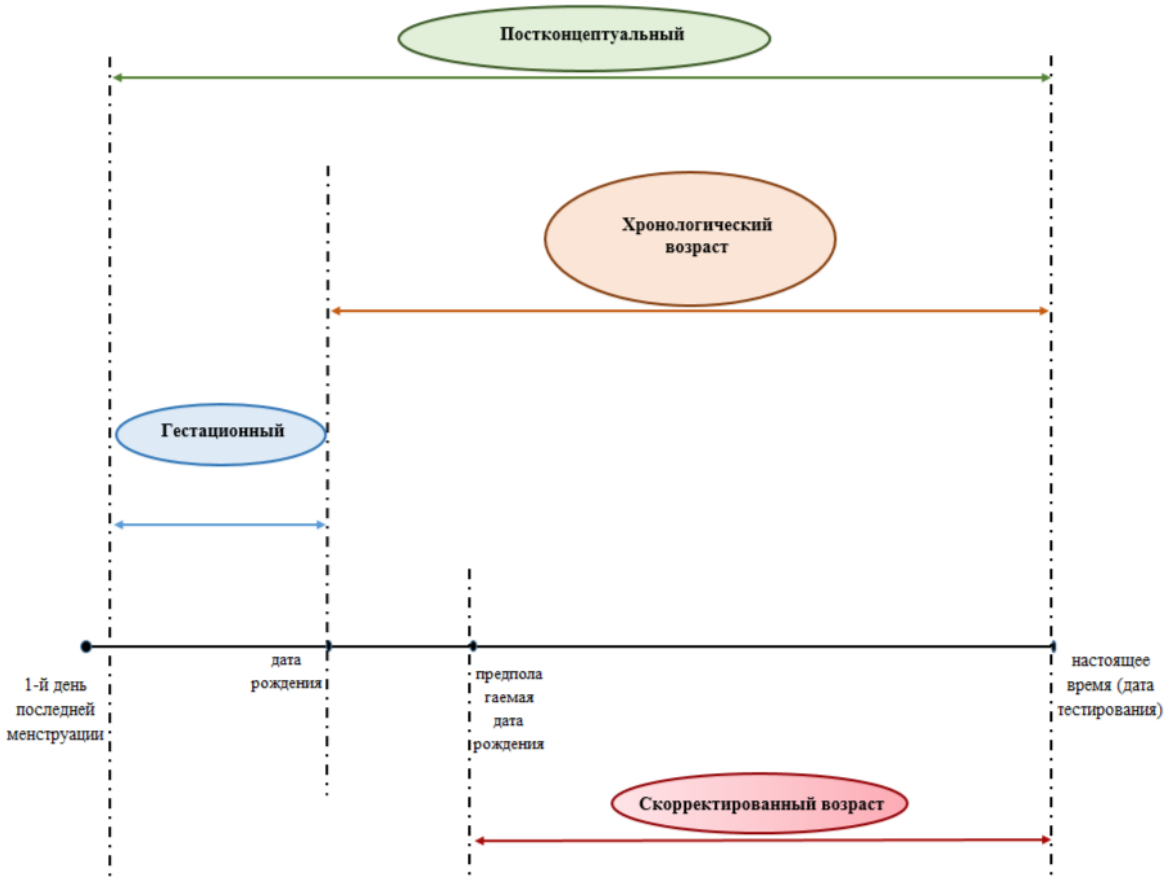


Рисунок 3 - Возрастная терминология в перинатальном периоде

На амбулаторном этапе недоношенные дети наблюдались до 12 месяцев СВ. Согласно локальному диагностическому протоколу, дети были осмотрены в течение 1-го года жизни три раза в динамике в возрасте 6, 9, и 12-и месяцев СВ. В перечень обследования на этапе катамнеза входило: осмотр педиатра, осмотр врача-невролога, проведение нейросонографии (НСГ) по показаниям специалиста и оценка когнитивного, моторного и речевого развития с использованием Шкал Бейли-3 (Bayley-III) (таблица 1).

Таблица 1 - Перечень обследований, проведенных недоношенным детям с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, вошедшим в исследование, в рамках динамической оценки психомоторного развития

количество обследований	**возрастная точка осмотра в скорректированном возрасте (СВ)**	**перечень обследования**
1	6 месяцев	- оценка по шкалам Bayley-III - осмотр врача-невролога - НСГ - осмотр педиатра
2	9 месяцев	
3	12 месяцев	

Выбранные для анализа возрастные периоды определялись на основе современных неврологических представлений о созревании мозга на ранних этапах развития, а также с учетом специфики развития мозга у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ.

Во время проведения оценки психомоторного развития ребенка сопровождал законный представитель (один из родителей). Обязательным условием процедуры являлось отсутствие какого-либо участия сопровождающего лица в процессе диагностики, в частности, было запрещено пытаться помогать ребенку при выполнении тестов или подбадривать его, о чем законного представителя информировали до начала тестирования.

Процедуру проведения можно охарактеризовать как высоко формализированную, которая требует четкого соблюдения условий, в которых проводится обследование, и указаний к проведению каждой пробы, разработанных авторами методики.

Важнейшим аспектом диагностического процесса являлось установление контакта с ребенком, поскольку от этого зависила точность оценки уровня его развития. Процедура была организована таким образом, чтобы быть для ребенка увлекательной и не вызывать у него дискомфорта или тревоги. В случае отказа ребенка от участия или при наличии у него недомогания проведение оценки переносится на другое время или прекращается.

В ходе проведения диагностики специалист строго следовал инструкциям, изложенным в руководстве: не оказывал детям дополнительной поддержки или помощи и не разрешал повторные попытки, если ребенок не справлялся с заданием. Важно отметить, что для некоторых конкретных заданий руководство допускало возможность нескольких попыток, однако порядок их выполнения был строго регламентирован.

Процедура оценки по методике Bayley-III проводилась в достаточно быстром темпе: занимала не более 25-35 минут для детей младше 9 месяцев и не более 60 минут для детей старше 12 месяцев (без учета времени, необходимого на перерывы). Поскольку способность детей удерживать внимание варьируется, этот

фактор учитывался: в процессе тестирования допускались перерывы, позволяющие избежать искажения результатов из-за потери внимания.

Методика Шкал Бейли, 3-й редакции (Bayley-III) включает пять отдельных шкал, предназначенных для оценки уровня развития в таких сферах, как когнитивные способности, речь (включая субшкалы экспрессивной и рецептивной (импрессивной) речи) и моторные навыки (включая субшкалы мелкой и крупной моторики). Эти шкалы могут использоваться как для оценки изолировано одной сферы развития, так и всех сфер одновременно.

Когнитивная шкала - предназначена для оценки сенсомоторного развития ребенка; особое внимание в ней уделяется таким аспектам, как позитивное взаимодействие с новыми предметами, навыки манипулирования объектами, способность решать задачи, пространственное восприятие и исполнительные функции.

Языковая (коммуникативная) шкала - предназначена для оценки рецептивной и экспрессивной речи (коммуникации): способность ребенка переключать внимание на слуховые стимулы, распознавать и различать звуки, соотносить слова с конкретными предметами или изображениями, а также использовать звуки, жесты или слова в процессе общения (включая доречевые формы коммуникации, такие как вокализация, смех, лепет и спонтанные голосовые реакции).

Моторная шкала - предназначена для оценки навыков крупной и мелкой моторики; в ее рамках оцениваются глазодвигательные реакции, стратегии захвата и манипулирования предметами, координация движений, способность удерживать различные позы, общая двигательная активность, целенаправленные движения и равновесие.

Для проведения диагностики использовалась специальная регистрационная форма (см. Приложение А), в которую заносились результаты обследования детей, полученные в ходе тестирования. Кроме того, в форму вносились даты рождения и проведения оценки, на основании которых рассчитывался скорректированный возраст (СВ) недоношенных детей.

Шкалы Бейли-3 (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd ed.) предусматривают набор стандартизированных тестовых заданий, дифференцированных по возрастным группам. Для оптимизации процедуры диагностики авторы методики ввели систему верхних и нижних возрастных пределов, исключающую предоставления заданий, заведомо освоенных ребёнком, либо чрезмерно сложных для испытуемого. Задания структурированы по принципу возрастающей сложности в соответствии с возрастом ребёнка.

Стартовая точка тестирования определялась путем сопоставления текущего скорректированного возраста ребенка со специальной таблицей. Каждый комплект заданий включал два уровня сложности: один состоял из заданий, с которыми справлялись 90% детей соответствующей возрастной группы, а другой - из заданий, доступных лишь 15% обследуемых. В диагностическом руководстве описаны стандартизированные процедуры выполнения каждого задания, включая положение обследуемого и специалиста, последовательность и порядок предъявления стимульного материала, а также учет времени на выполнение заданий и регистрация полученных результатов.

Ребенок получал 1 балл за выполнение предложенного задания и 0 баллов, соответственно, если задание выполнено не было. По завершению диагностики осуществлял анализ полученных данных, используя руководство пользователя к методике BSID-III. Сырые баллы, зафиксированные по результатам выполнения тестовых заданий, преобразовывались в шкальные баллы и составные оценки для сопоставления индивидуальных результатов ребёнка с возрастными нормативными показателями. В руководстве BSID-III предоставлены четыре варианта нормативных оценок (3): шкальные баллы подтестов (диапазон 1-19); индексные оценки (диапазон: 40-160); перцентильные оценки (диапазон: 0-100); оценки роста (диапазон: 200-800). Составные оценки по шкалам Bayley-III определялись посредством сравнения результатов ребенка с нормативной возрастной выборкой и рассчитывались отдельно для когнитивной, языковой и моторной шкал. Интерпретация осуществлялась на основе следующих критериев: 100 (SD=15) на 50-м перцентиле - соответствует норме развития; ниже 85 (1 SD

ниже среднего) на 16-м перцентиле - указывает на лёгкое нарушение с риском задержки развития; ниже 70 (2 SD ниже среднего) на 2-м перцентиле - свидетельствует о выраженной задержке развития. Интерпретация составных оценок (баллов), полученных на основании использования шкал Bayley-III, представлена на рисунке 4.

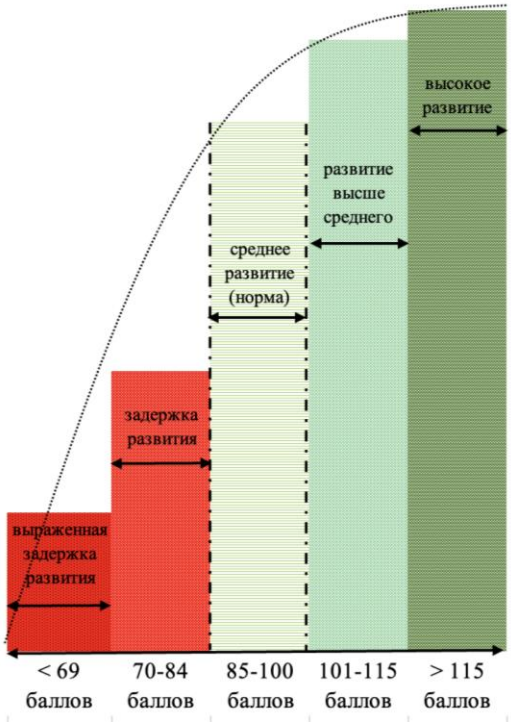


Рисунок 4 - Соответствие составных оценок (баллов) детей нормативной возрастной выборке на основании руководства шкал Бейли-3 по когнитивному, моторному и речевому развитию

Ультразвуковое исследование головного мозга

В ходе исследования проведен анализ неврологического статуса недоношенных детей по заключению осмотра врача-невролога, а также данных нейросонографии (НСГ). Для оценки структурных особенностей головного мозга глубоко недоношенных детей в неонатальном периоде нами были использованы данные НСГ (по общепринятой методике с использованием конвексного и линейного датчиков 5-7,5 Гц). В соответствии с локальным диагностическим протоколом нейросонографию проводили всем недоношенным детям в возрасте 1-

2, 3-4 и 7 суток жизни и далее по показаниям, определяемым врачом-неврологом (таблица 2).

Таблица 2 – Периодичность неврологического обследования недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

обследование	**первое проведение (в раннем неонатальном периоде)**	**периодичность на стационарном этапе выхаживания**
осмотр врача-невролога	7-е сутки жизни	1 раз в 2 недели
НСГ	2-3-и сутки жизни	1 раз в 7-10 дней

Постановка степени тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) проводилась на основании локализации кровоизлияния и наличия дилатации желудочковой системы по данным НСГ: ВЖК 1-й степени - субэпендимальное кровоизлияние (легкой степени); ВЖК 2-й степени - интравентрикулярное кровоизлияние без дилатации желудочков и ВЖК 3-й степени - кровоизлияние с дилатацией желудочков (тяжелой степени) [60,72–75]. Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) на НСГ определялась как поражение белового вещества головного мозга, локализующееся преимущественно в областях, прилегающих дорсально и латерально по отношению к наружным краям боковых желудочков [31].

Генетические методы исследования

К генетическим методам исследования относилось секвенирование полного экзома у недоношенных новорождённых, проводимое на базе института репродуктивной генетики Центра. Полное экзомное секвенирование проводили с использованием прибора NovaSeq 6000 Illumina® (Сан-Диего, Калифорния, США), библиотеки секвенирования готовили с использованием ДНК Prep (S) Tagmentation, IDT® Illumina® DNA/RNA UD Indexes (Сан-Диего, Калифорния, США) и набор для обогащения в соответствии с инструкциями производителя.

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использовалась база данных Genome Aggregation Database (gnomAD), для оценки клинической релевантности выявленных вариантов применялись также следующие базы

данных: OMIM, ClinVar, HGMD и другие базы данных по конкретным генам. Выявленные варианты оценивались на клиническую значимость на основе имеющихся российских рекомендаций и рекомендаций Американского колледжа медицинской генетики и геномики (American Cjollege of Medical Genetics and Genomics - ACMG) по интерпретации данных, полученных методами высокопроизводительного секвенирования [23, 106, 125].

2.4. Методы статистической обработки

Выделенные качественные и количественные параметры, полученные в исследовании, заносились в специально разработанную тематическую карту с последующим оформлением «базы» данных в форме таблиц Microsoft Excel.

Статистический анализ данных выполнен с использованием электронных таблиц Microsoft Excel, где проводилась проверка, сортировка и кодирование (шифровка) полученной информации. С целью конфиденциальности данных, информация об участниках исследования была закодирована: для числовых переменных вводилось само число, для текстовых - числовой код, соответствующий данному признаку, который был определен заранее.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием программы StatTech v. 4.12.5 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Для выбора статистических методов первоначально определяли тип исходных данных. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 - Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и

процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона.

При нормальном распределении качественных данных оценка различий в группах проводилась с использованием метода параметрической статистики - t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения данных для сравнения применялись методы непараметрической статистики - U-критерий Манна-Уитни для двух групп.

Значимость различий в данном случае рассчитывали с помощью критерия χ^2 Пирсона, для вычисления, которого строились таблицы сопряжения «2х2». Если число ожидаемого явления меньше 10, расчет проводился с использованием точного критерия Фишера.

Для определения силы связи между бинарными переменными (наличие исхода/ отсутствие исхода) на основании четырехпольных таблиц рассчитывали меру ассоциации - отношение шансов (ОШ). Отношение шансов определялось как шансы развития исхода при наличии воздействия, деленные на шансы развития исхода без наличия воздействия. Значимость значения ОШ рассчитывалась также с использованием χ^2 теста или точном тесте Фишера на значение доверительного интервала (ДИ).

Статистически значимыми различия при сравнении двух выборок количественных и качественных признаков считались при уровне достоверности $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1.1. Данные анамнеза матерей обследованных детей

Первым этапом проведен ретроспективный анализ анамнестических данных течения беременности и родов 135 женщин, родивших глубоко недоношенных детей ГВ 24-34 недель и массой тела при рождении менее 1500 грамм (таблица 3).

Таблица 3 – Особенности течения беременности и родов у женщин, родивших недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ

Показатели	**n=135**	
Возраст матери старше 35 лет, абс. (%)	58	43,0%
Масса тела в дефиците (ИМТ<18,5 кг/м^2), абс. (%)	5	3,7%
Масса тела в норме (ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2), абс. (%)	80	59,2%
Масса тела в избытке (ИМТ > 25,0 кг/м^2), абс. (%)	50	37,0%
Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), абс. (%)	33	24,4%
Более двух беременностей в анамнезе, абс. (%)	17	12,5%
Более двух родоразрешений в анамнезе, абс. (%)	8	5,9%
Одноплодная беременность, абс. (%)	72	53,3%
Многоплодная беременность, абс. (%)	63	46,6%
Маловодие, абс. (%)	13	9,6%
Многоводие, абс. (%)	8	9,6%
Профилактика РДС, абс. (%)	60	44,4%
Гипотиреоз, абс. (%)	74	54,8%
Гестационный сахарный диабет, абс. (%)	21	15,5%
Анемия, абс. (%)	62	45,9%
Угроза прерывания беременности, абс. (%)	12	8,8%
Неразвивающаяся беременность в анамнезе, абс. (%)	19	14,0%
Выкидыши в анамнезе, абс. (%)	20	14,8%
Прерывание беременности в анамнезе, абс. (%)	5	3,7%
Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), абс. (%)	34	25,2%

Продолжение Таблицы 3

Хориоамнионит, абс. (%)	8	5,9%
Разрыв плодных оболочек, абс. (%)	15	11,1%
Артериальная гипертензия, абс. (%)	39	28,9%
Преэклампсия, абс. (%)	30	22,2%
Врастание плаценты, абс. (%)	2	1,4%
Предлежание плаценты, абс. (%)	3	2,2%
Отслойка плаценты, абс. (%)	7	5,1%
Кесарево сечение, абс. (%)	135	100,0%

На основании данных, представленных в таблице 3, частота женщин старшего репродуктивного возраста составила 43,0%.

В 59,2% случаев ИМТ демонстрирует преобладание нормальных антропометрических показателей у женщин, родивших детей преждевременно. Вместе с тем, в 37,0% случаев ИМТ составил более 25кг/м^2, что характеризуется избыточной массой тела, а в 3,7% - недостатком массой тела (ИМТ<18,5 кг/м^2).

Репродуктивные технологии применялись в 24,4% случаев. Многоплодная беременность зафиксирована в 46,6% наблюдений, что значительно превышает популяционные показатели.

Среди причин рождения недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ преобладали гипертензивные состояния матери во время беременности (хроническая артериальная гипертензия и/или преэклампсия), которые выявлялись в 1,2 раза чаще, чем инфекционно-воспалительные причины (истмико-цервикальная недостаточность, хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек) ранних преждевременных родов (51,1% и 42,2%).

3.1.2. Характеристика участников исследования на момент рождения

Проведен ретроспективный анализ данных электронных медицинских карт 135 глубоко недоношенных детей ГВ 24-34 недель и массой тела при рождении менее 1500 грамм: в 44,4% случаев недоношенные 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). Общая характеристика группы наблюдения представлена в таблице 4.

Таблица 4 – 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				

На основании данных, представленных в таблице 4, 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 5).

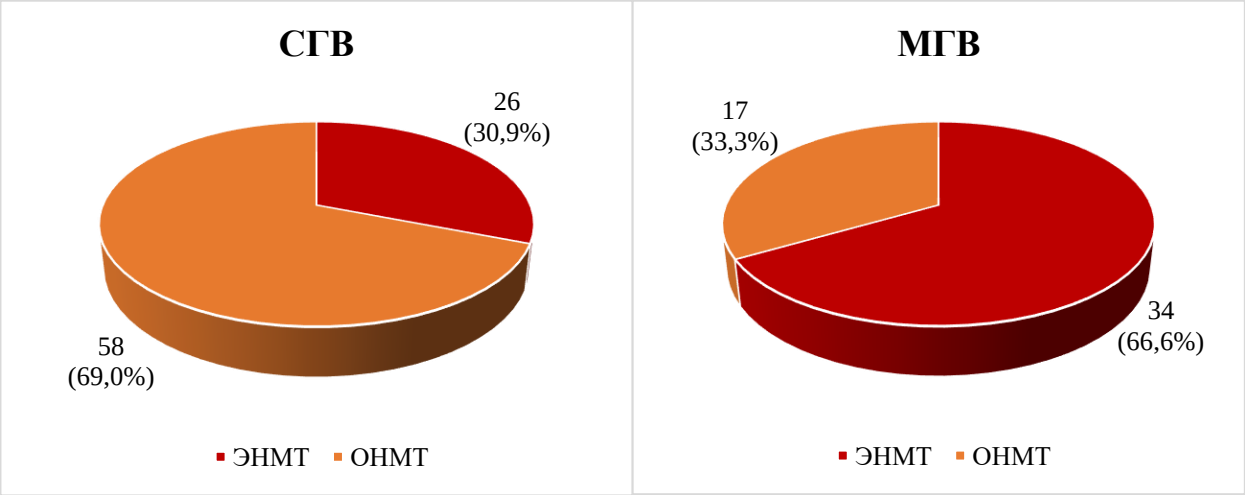


Рисунок 5 – Доля недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ среди детей с массой тела, соответствующей ГВ (СГВ) и малой массой тела для ГВ (МГВ)

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%.

Оценку степени соответствия/несоответствия антропометрических данных ГВ у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, проводили с учетом следующего правила: в коридоре значений выше 10% центильного интервала (перцентилей) INTERGROWTH-21 параметры оценивали, как «соответствующие ГВ», 10-5% центильных интервалов - как "ниже среднего", 5-3-го перцентилей - как "низкие", 3-1-го перцентилей - как "очень низкие", менее 1-го перцентиля - как "крайне низкие" (рисунок 6).

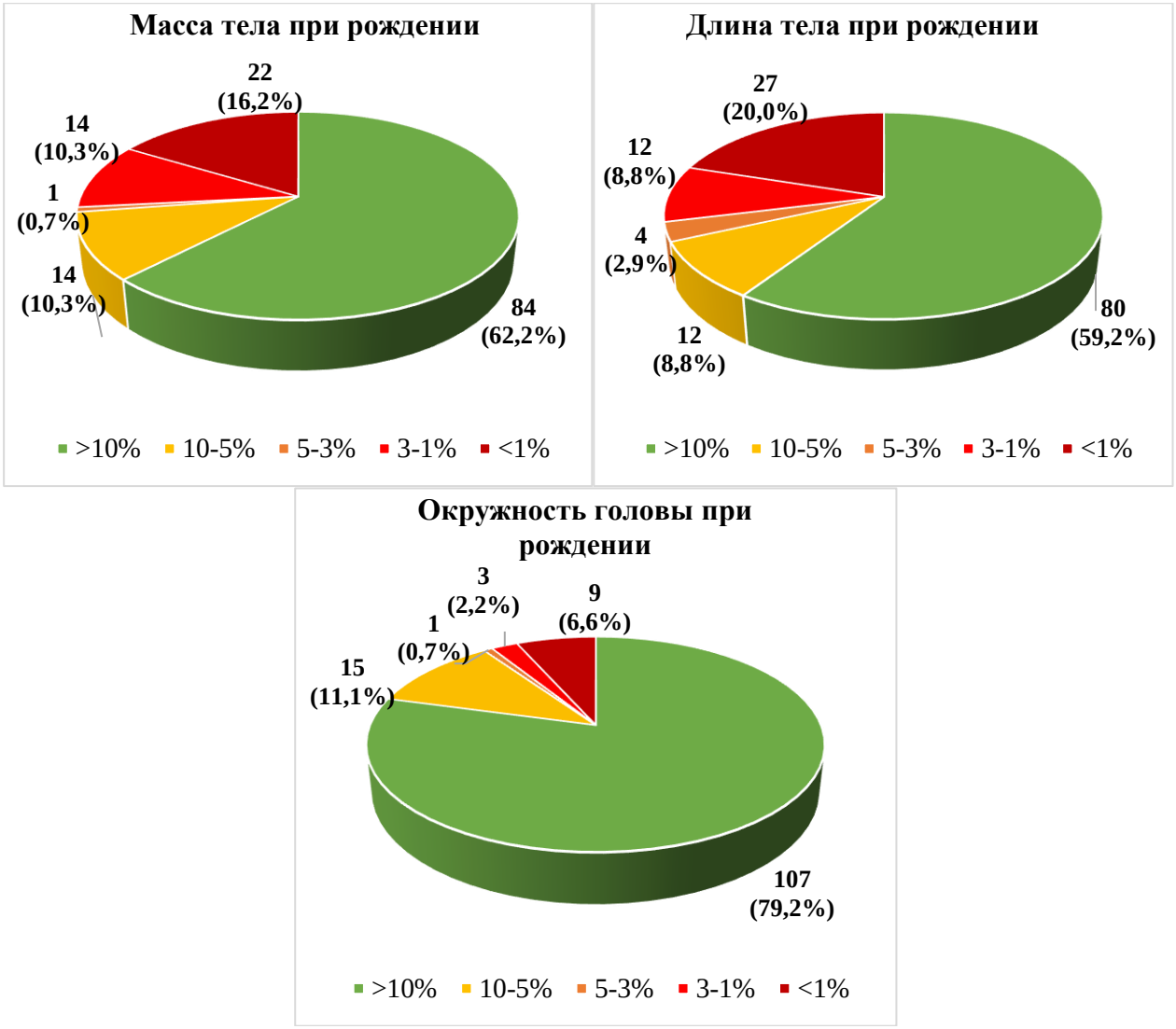


Рисунок 6 - Доля соответствия и несоответствия антропометрических показателей (массы тела, длины и окружности головы) гестационному возрасту на момент рождения у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, на основании сопоставления с показателями шкал INTERGROWTH-21

Как продемонстрировано на рисунке 6 доля детей с крайне низкой массой тела (МТ менее 1-го перцентиля) в анализируемой выборке составила 16,2%. При этом доля детей с крайне низкой длиной тела (ДТ) в этой группе была почти такой же - 20,0%. В то же время доля детей, у которых окружность головы (ОГ) была оценена как "крайне низкая", оказалась в 3 раза ниже, чем доли двух вышеуказанных показателей - 6,6%. Процентное соотношение детей с очень низкими показателями МТ, ДТ и ОГ для ГВ (в коридоре 1-3-го перцентилей) составило 10,3%; 8,8% и 2,2% соответственно. Выявленная закономерность свидетельствует о том, что даже при крайне низких и очень низких значениях массы и длины тела, выраженное

уменьшение ОГ по отношению к долженствующему для ГВ наблюдается относительно редко. Важно отметить, что у 79,2% недоношенных детей ОГ соответствовала ГВ (находилась в рамках от 11 до 90 перцентиля). Вместе с тем крайне низкая и очень низкая ОГ (по отношению к долженствующей для ГВ) была выявлена в 8,8% случаев.

3.1.3. Антенатальные и пренатальные факторы, ассоциированные с рождением недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ

В рамках 1-ой задачи, для выявления неблагоприятных факторов, воздействовавших на организм плода в анте- и интранатальном периодах, и предрасполагавших к преждевременному рождению недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, нами был проведен анализ состояния здоровья матерей детей группы наблюдения и особенностей течения беременности и родов. С этой целью все дети, вошедшие в исследование, были разделены на 2 группы с учетом соответствия и несоответствия их массы тела гестационному возрасту: *I группа* – 84 ребенка (62,2%), родившихся массой тела СГВ; *II группа* - 51 ребенок (37,8%), родившийся с массой МГВ (таблица 5).

Таблица 5 – 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****

Продолжение Таблицы 5

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

Как видно из представленных данных, дети II группы (МГВ) достоверно чаще рождались у матерей старше 35 лет и с ожирением 2-3 степени (ИМТ>30 кг/м^2). Частота применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в группе

женщин, родивших детей 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%).

Течение беременности у всех женщин было нефизиологическим (100%) и проходило на фоне хроническоӣ внутриутробноӣ гипоксии плода, реализовавшейся в виде угрозы прерывания, инфекционного и гипертензивного эндотипа невынашивания, эндокринных нарушений и анемии.

Отягощающие акушерско-гинекологические факторы, предшествующие данной беременности (неразвивающаяся беременность, выкидыши, прерывание беременности) в 1,2 раза чаще отмечались у женщин I группы (СГВ) (34,5% и 29,4% соответственно).

Анализ течения данной беременности выявил, что к невынашиванию у матерей I и II групп 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 СГВ, встречался в 1,8 раз чаще, чем у женщин, родивших детей 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 I группы была в 1,3 раза ниже, чем у женщин II группы (45,2% и 60,8%).

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

Полный курс пренатальной профилактики РДС у новорожденных путем антенатального введения глюкокортикостериоидов беременным женщинам был проведен в 2,3 раза чаще во II группе, чем в I (80,3% и 34,5%).

В связи с развитием дистресса плода (в следствии декомпенсация фетоплацентарной недостаточности) и/или возникновением жизнеугрожающего состояния у матери оперативное родоразрешение было выполнено в 100% случаев.

3.1.4. Тяжесть клинического состояния недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

Общее состояние детей при рождении расценивалось как тяжелое в 39,3% случаев в I группе и 47,1% случаев во II группе) или как крайне тяжелое (в 7,1% и 3,9% случаев соответственно). Распределение детей I и II групп по степени тяжести при рождении в соответствии с оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах представлено в таблице 6.

Таблица 6 – 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			

Как видно из представленных данных несмотря на то, что у 53,5% детей I группы и 49,0% II групп первая оценка по Апгар не соответствовала критериям асфиксии, общее состояние детей после рождения расценивалось как тяжелое или как крайне тяжелое в связи с быстрым нарастанием дыхательной и/или сердечно-сосудистой недостаточности. Также стоит отметить, что каждый второй ребенок в обеих группах нормализовал параметры, оцениваемые по шкале Апгар, к 5 минуте после рождения, что свидетельствует об эффективности оказания медицинской помощи при рождении недоношенным детям.

Анализ клинического статуса детей в исследуемой группе выявил, что все глубоко недоношенные 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 7).

Таблица 7 – 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 (Q₁-Q₂)			
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

При проведении интенсивной терапии в реанимационном отделении дети I и II групп получали респираторную поддержку. По данным, представленным в таблице 7, статистически значимых различий в группах наблюдения по методу проведения респираторной терапии получено не было.

Однако, длительность пребывания на инвазивной респираторной терапии (ВЧО ИВЛ, ИВЛ традиционная) была выше в группе МГВ, в сравнении с детьми СГВ (56 [0,00;92,00] против 47 [0,00;107,00]). Вместе с тем, частота использования методов неинвазивной респираторной терапии (Biphasic/CPAP) у недоношенных обеих групп составила 100%.

Продолжительность пребывания в ОРИТН недоношенных детей СГВ была в среднем в 1,2 раза меньше, чем МГВ: 19,5 [10,0;31,25] и 23,0 [13,0;35,5],

соответственно. Таким образом, в группе недоношенных детей с МГВ длительность инвазивной терапии и пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии косвенно свидетельствует о более высокой частоте крайне тяжелой дыхательной недостаточности и перинатальной заболеваемости.

3.1.5. Структура и частота неонатальной заболеваемости у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

Воздействие неблагоприятных факторов в пренатальном и раннем неонатальном периодах, а также нарушение постнатальной адаптации обуславливали высокую частоту отклонений в состоянии здоровья недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. Перенесенные внутриутробно и при рождении явления хронической и острой гипоксии реализовались у недоношенных детей в клинические патологические состояния с преимущественным поражением ЦНС. Частота отдельных перинатальных заболеваний недоношенных детей в группах СГВ и МГВ представлена в таблице 8.

Таблица 8 – 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****

Продолжение Таблицы 8

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			

Как видно из представленных данных, из заболеваний, проявляющихся в виде дыхательных нарушений, преобладала врожденная пневмония в 90,1% случаев во II группе и в 85,7% в I-й. Частота респираторного дистресс синдрома (РДС) в группе детей МГВ была в 1,4 раза ниже (9,8%), чем у детей в группе СГВ, соответственно (14,2%). Оценка степени тяжести дыхательных нарушений (ДН) у новорожденных, находившихся на спонтанном дыхании, проводилась по шкале Сильверман, и составила 3 и более баллов, что свидетельствует о наличии РДС средней и тяжелой степени тяжести и у всех детей в группах наблюдения.

Оценка степени тяжести дыхательных нарушений (ДН) у новорожденных, находившихся на спонтанном дыхании, проводилась по шкале Сильверман, и составила 3 и более баллов, что свидетельствует о наличии РДС средней и тяжелой степени тяжести и у всех детей в группах наблюдения.

Дети из группы МГВ чаще рождались с некритическими врожденными пороками сердца (ДМПП, ДМЖП) - 9,8% против 1,2%, соответственно. Вместе с тем, частота встречаемости ГЗФАП была также достоверно выше во II группе *(p>0.001)*

Генерализованные инфекции, специфичные для перинатального периода, в 2 раза чаще выявлялись у недоношенных детей II группы: цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) - 17,6% и 7,1%; неонатальный сепсис - 2,0% и 2,3% соответственно.

Статистически значимых различий по частоте встречаемости ретинопатий 1-2-й стадий в группах детей СГВ и МГВ получено не было (41,6% против 45,1%). Однако частота ретинопатии 3-ей стадии ("пороговая", требующая оперативного вмешательства) была в 3,2 раза выше у детей МГВ (3,9% против 1,2%).

Бронхолегочная дисплазия (БЛД), которая относится к тяжелым инвалидизирующим осложнениям перинатального периода, в 1,2 раза чаще встречалась в группе детей МГВ, в сравнении с детьми СГВ (22,6% против 19,6%). Частота встречаемости НЭК 1-2-й стадии оказалась также выше в группе МГВ (в 2,3 раза), в сравнении с детьми СГВ (13,7% против 6,0%). Вместе с тем, хирургическая фаза НЭК (НЭК-3 стадия) не была выявлена у детей ни в одной группе.

Таким образом, у недоношенных детей с массой тела менее 1500 г при рождении, в группах наблюдения СГВ и МГВ, наблюдался высокий уровень перинатальной заболеваемости. Вместе с тем кумулятивное число потенциально инвалидизирующих перинатальных осложнений оказалось в 1,3 раза выше в группе детей МГВ по сравнению с группой СГВ.

3.1.6. Структура и тяжесть перинатальных поражений ЦНС у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

По данным НСГ, частота изолированных структурных поражений головного мозга (ВЖК 1-3 степеней) у детей с ЭНМТ и ОНМТ, выявленных в первую неделю после рождения составила 38,5% (n=52), а комбинация ВЖК (1-3 степеней) с ПВЛ была выявлена в 5,2% случаев (n=7). Соотношение детей с различными вариантами структурных поражений головного мозга (ГМ) у данной категории детей представлено на рисунке 7 (a-b).

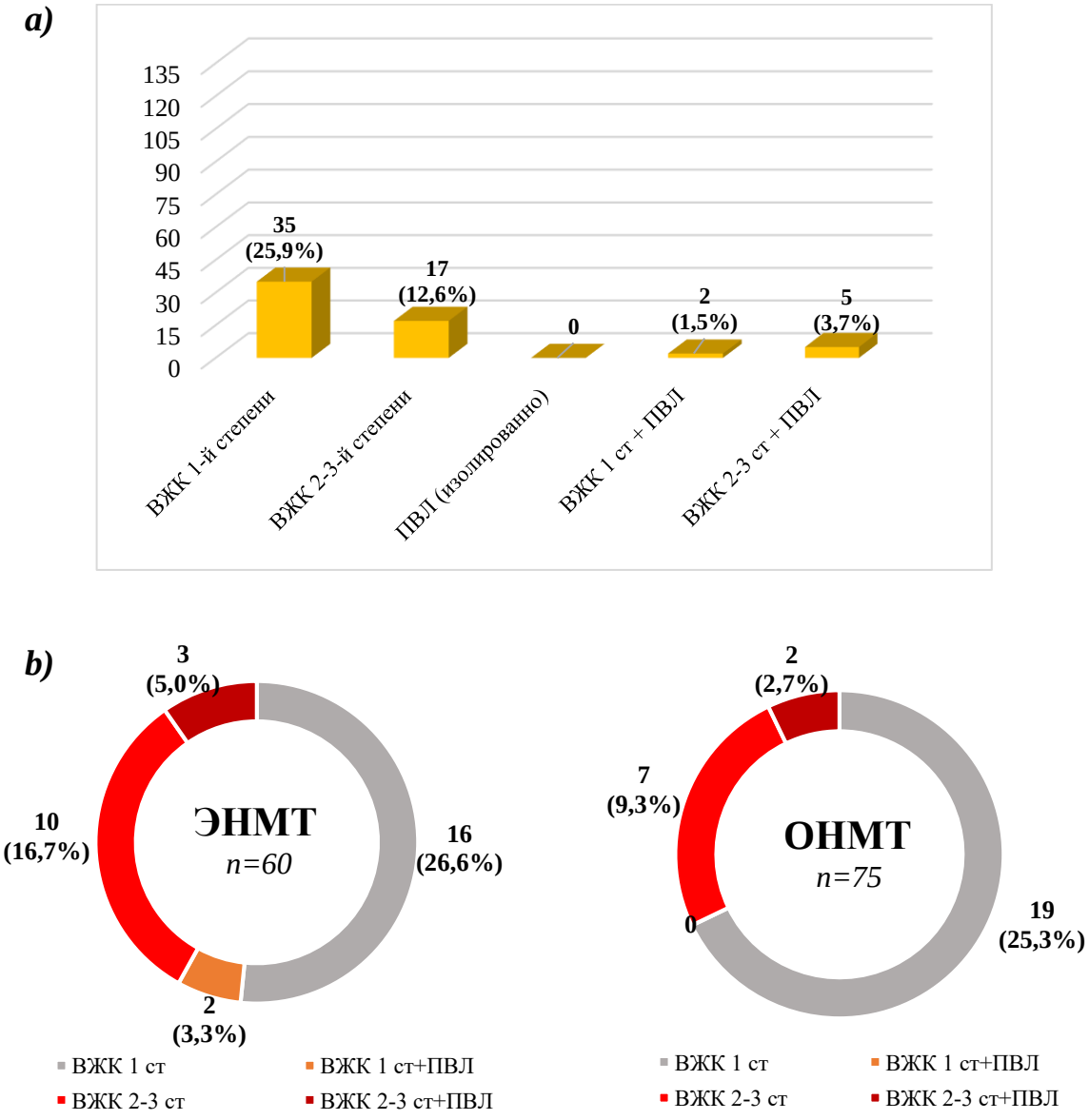


Рисунок 7 – Частота изолированных и сочетанных структурных поражений головного мозга у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ:
a) общая частота и тяжесть структурных поражений головного мозга у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении;
b) распределение струкутурных поражений головного мозга у детей в группах ЭНМТ и ОНМТ

Как видно из представленных данных, структурные изменения ГМ в 1,5 раза чаще выявлялись в группе детей с ЭНМТ в сравнении с группой детей с ОНМТ. Вместе с тем, различия между детьми, родившимися с ЭНМТ и ОНМТ были статистически недостоверны.

Для проверки гипотезы, о наличии связи между перинатальными поражениями ЦНС и физическим развитием детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, проведено сопоставление тяжести структурных поражений головного мозга у детей СГВ и МГВ при рождении. Частота структурных поражений у глубоко недоношенных детей в группах СГВ и МГВ представлены в таблице 9.

Таблица 9 – 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			

Как видно из представленных данных в таблице 9, выявлены различия в частоте легких и тяжелых структурных поражений головного мозга между группами. 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 степеней и/или ПВЛ), в 1,3 раза чаще встречались у детей СГВ по сравнению МГВ: 17,9% против 13,7%.

Можно предположить, что более высокая частота тяжелых структурных поражений головного мозга в группе детей с массой тела, соответствующей гестационному возрасту, обусловлена более выраженной морфофункциональной незрелостью структур головного мозга при массе тела, сопоставимой с группой МГВ. Также нельзя исключить, что хронический внутриутробный стресс, предшествующий рождению детей МГВ, запускает ряд компенсаторных реакций, которые частично защищают мозг от острой гипоксии-ишемии, смещая профиль рисков перинатального поражения ЦНС.

Важно отметить, что не было выявлено взаимосвязи между тяжестью перинатальных поражений ЦНС у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, и соответствием/несоответствием массы тела долженствующей скорректированному возрасту при выписке из стационара.

3.2.1. Особенности антропометрических данных недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, на стационарном этапе выхаживания

Для оценки динамки физического развития (ФР) у недоношенных детей (n=90), родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, был проведен сравнительный анализ антропометрических показателей - массы тела (МТ), длины тела (ДТ) и окружности головы (ОГ) на стационарном этапе выхаживания.

Оценка степени соответствия/несоответствия антропометрических показателей гестационному возрасту у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ на момент рождения и выписки из стационара проводилась с учетом следующего правила: в коридоре значений выше 10% центильного интервала (перцентилей), по международным стандартам постнатального роста недоношенных INTERGROWTH-21st, параметры оценивались как «соответствующие ГВ», 10-3% центилей - как «низкие», менее 3 центилей - как «очень низкие» (рисунок 8-10).

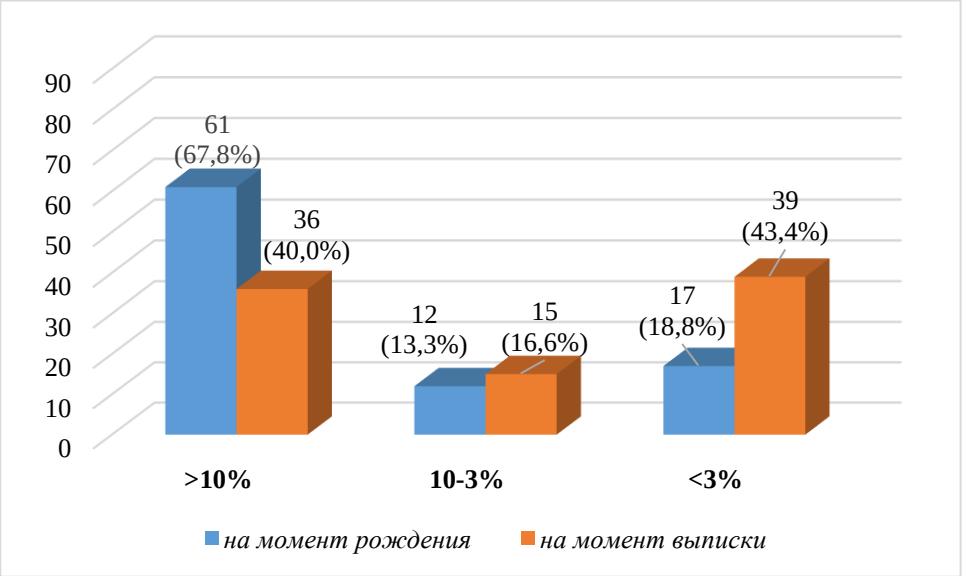


Рисунок 8 - Изменение доли детей с соответствующей (>10%), низкой (1-3%) и очень низкой (<3%) массой тела гестационному/постконцептуальному возрасту при рождении и на момент выписки из стационара

Как продемонстрировано на рисунке 8, среди недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ доля детей с отклонением массы тела при рождении ниже 10% перцентиля стандартов роста INTERGROWTH-21st по отношению к гестационному возрасту составила 32,2%; доля детей с показателем массы тела при рождении выше 10% перцентиля - 67,8%. К моменту выписки из стационара с количество детей с массой тела менее 10% перцентиля по отношению к долженствующей при постконцептуальном возрасте (ПКВ) возросло в 1,9 раз (до 60,0%).

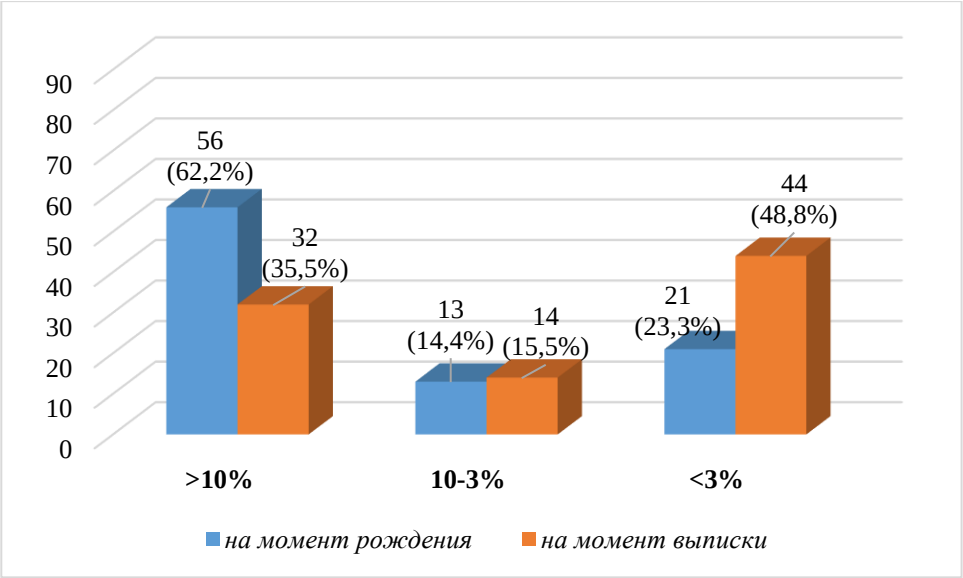


Рисунок 9 - Изменение доли детей с соответствующей (>10%), низкой (1-3%) и очень низкой (<3%) длиной тела гестационному/постконцептуальному возрасту при рождении и на момент выписки из стационара

На основании данных, представленных на рисунке 9, в группе детей с ЭНМТ и ОНМТ доля детей с отклонением длины тела при рождении ниже 10% перцентиля стандартов роста INTERGROWTH-21st по отношению к гестационному возрасту составила 37,7%; доля детей с показателем длины тела при рождении выше 10% перцентиля - 62,2%, соответственно. К моменту выписки из стационара количество детей с длиной тела менее 10% перцентиля по отношению к долженствующей при постконцептуальном возрасте (ПКВ) возросло в 1,7 раз (до 64,3%).

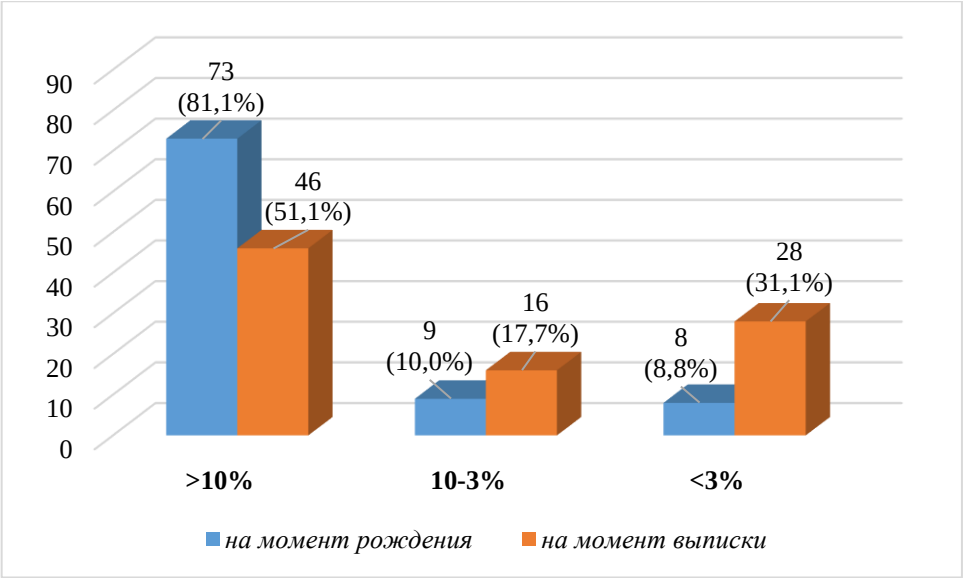


Рисунок 10 - Изменение доли детей с соответствующей (>10%), низкой (1-3%) и очень низкой (<3%) окружностью головы гестационному/постконцептуальному возрасту при рождении и на момент выписки из стационара.

Принимая во внимание данные, представленные на рисунке 10, среди недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ доля детей с отклонением окружности головы при рождении ниже 10% перцентиля стандартов роста INTERGROWTH-21st по отношению к гестационному возрасту составила 18,8%; доля детей с показателем окружности головы при рождении выше 10% перцентиля - 81,1%, соответственно. К моменту выписки из стационара количество детей с окружностью головы менее 10% перцентиля по отношению к долженствующей при постконцептуальном возрасте (ПКВ) возросло в 2,5 раза (до 48,8%).

3.2.2. Особенности физического развития недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в 6, 9 и 12 месяцев СВ

На основании результатов многочисленных исследований установлено, что глубоко недоношенные дети восстанавливают свои показатели физического развития к возрасту, соответствующему 9-12 месяцам СВ [9]. Масса тела на момент рождения и выписки была нами взята за основу, так как недоношенные дети длительное время находились на стационарном этапе выхаживании, в связи с чем физическое развитие было изучено намного лучше, чем после выписки. С этой

целью все дети, вошедшие в исследование (n=90), были разделены на 3 подгруппы с учетом соответствия и несоответствия их массы тела ГВ к моменту рождения и массы тела на момент достижения ПКВ к моменту выписки: *А группа* - 36 детей (40,0%) с МТ на момент рождения и выписки из стационара выше 10 перцентиля; *Б группа* - 27 детей (30,0%) с МТ на момент рождения выше 10 перцентиля и МТ к моменту выписки ниже 10 перцентиля; и *В группа* - 27 детей (30,0%) с МТ на момент рождения и выписки из стационара ниже 10 перцентиля.

После достижения ребенком возраста 64 недель ПКВ (в 6, 9 и 12 месяцев СВ) оценку антропометрических показателей проводили с учетом скорректированного возраста используя «Нормы роста детей, разработанные ВОЗ».

Нами выявлена значимая связь между дефицитом массы тела к ПКВ при выписке из стационара и низкими значениями массы тела, длины и окружности головы в 6,9 и 12 месяцев СВ (таблица 10-12).

Таблица 10 – Динамика показателя массы тела недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в 6, 9 и 12 месяцев СВ в группах наблюдения

Показатели	**А группа** Мр>10% Мв>10% n=36	**Б группа** Мр>10% Мв<10% n=27	**В группа** Мр<10% Мв<10% n=27	*p*
6 месяцев СВ				
среднее развитие (МТ>10%)	29 (80,5%)	20 (74,0%)	17 (62,9%)	p^1=0.62 p^2=0.38 p^3=0.12
низкое развитие (МТ 10-3%)	3 (8,4%)	5 (18,5%)	7 (26,0%)	p^1=0.23 p^2=0.51 p^3=0.06
очень низкое развитие (МТ<3%)	4 (11,1%)	2 (7,5%)	3 (11,1%)	p^1=0.62 p^2=0.64 p^3=1.00
9 месяцев СВ				
среднее развитие (МТ>10%)	29 (80,5%)	25 (92,6%)	22 (81,5%)	p^1=0.18 p^2=0.22 p^3=0.93
низкое развитие (МТ 10-3%)	7 (19,5%)	2 (7,4%)	4 (14,8%)	p^1=0.19 p^2=0.39 p^3=0.63
очень низкое развитие (МТ<3%)	0	0	1 (3,7%)	p^2=0.31 p^3=0.24

Продолжение Таблицы 10

12 месяцев СВ				
среднее развитие (МТ>10%)	36 (100%)	27 (100%)	25 (92,6%)	$p^1=1.00$ $p^3=0.10$
низкое развитие (МТ 10-3%)	0	0	1 (3,7%)	$p^2=0.31$ $p^3=0.24$
очень низкое развитие (МТ<3%)	0	0	1 (3,7%)	$p^2=0.31$ $p^3=0.24$
Примечание: Мр - масса тела при рождении Мв - масса тела на момент выписки p^1 - статистически значимые различия в группах А и Б p^2 - статистически значимые различия в группах Б и В p^3- статистически значимые различия в группах А и В				

Как видно из таблицы, у недоношенных детей группы *В* дефицит массы тела отмечался значительно чаще, в сравнении с детьми групп *А и Б*. К 12 месяцам СВ количество детей в *А и Б* группах, которые по физическому развитию «догоняли» своих сверстников, возрастало. Однако у детей *В* группы, во все возрастные периоды наблюдается более высокая доля тех, у кого регистрировались отклонения параметров массы тела. Так, в 12 месяцев СВ 92,6% детей *В* группы имели показатель массы тела в коридоре выше 10 перцентиля, в то время как у детей в группах *А и Б* данный показатель МТ был достигнут у 100% детей.

Таблица 11 – Динамика показателя длины тела недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в 6, 9 и 12 месяцев СВ в группах наблюдения

Показатели	**А группа** Мр>10% Мв>10% n=36	**Б группа** Мр>10% Мв<10% n=27	**В группа** Мр<10% Мв<10% n=27	*p*
6 месяцев СВ				
среднее развитие (ДТ>10%)	32 (89,0%)	23 (85,2%)	20 (74,1%)	$p^1=0.66$ $p^2=0.31$ $p^3=0.13$
низкое развитие (ДТ 10-3%)	2 (5,5%)	3 (11,1%)	5 (18,5%)	$p^1=0.46$ $p^2=0.44$ $p^3=0.12$
очень низкое развитие (ДТ<3%)	2 (5,5%)	1 (3,7%)	2 (7,4%)	$p^1=0.70$ $p^2=0.55$ $p^3=0.81$

Продолжение Таблицы 11

9 месяцев СВ				
среднее развитие (ДТ>10%)	36 (100%)	27 (100%)	24 (88,9%)	$p^1=1.00$ $p^2=0.07$ ***$p^3=0.04$****
низкое развитие (ДТ 10-3%)	0	0	3 (11,1%)	***$p^3=0.05$****
очень низкое развитие (ДТ<3%)	0	0	0	-
12 месяцев СВ				
среднее развитие (ДТ>10%)	36 (100%)	27 (100%)	27 (100%)	$p^1=1.00$ $p^2=1.00$ $p^3=1.00$
низкое развитие (ДТ 10-3%)	0	0	0	-
очень низкое развитие (ДТ<3%)	0	0	0	-

Примечание:
Мр - масса тела при рождении
Мв - масса тела на момент выписки
p^1 - статистически значимые различия в группах А и Б
p^2 - статистически значимые различия в группах Б и В
p^3- статистически значимые различия в группах А и В
* - значимые различия в группах

Сравнительный анализ данных показал, что в 6 месяцев СВ у детей *А и Б* групп зафиксированы «низкие» значения длины тела в 5,5% и 11,1% случаев; а «очень низкие» значения — в 5,5% и 3,7% случаев, соответственно. Важно отметить, что «средние» значения показателя длины тела (более 10 перцентиля) в 100% случаев у детей *А и Б* группы были достигнуты уже к 9 месяцам СВ, в то время как у детей *В* группы данные значения показателя были получены только к 12 месяцам СКВ. У недоношенных в группе *В* количество детей с «низкими» и «очень низкими» показателями длины тела было больше, в сравнении с детьми *А и Б* группы. Так, в 6 мес СВ частота детей с «низким» значением длины тела составила 18,5%, а с «очень низким» значением - 7,4%, соответственно. В 9 месяцев СВ у детей *В* группы дефицит длины тела отмечался реже: частота детей с «низкими» показателями длины тела составила 11,1% в то время, как детей «очень низким» показателем выявлено не было.

Таблица 12 – Динамика показателя окружности головы недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в 6, 9 и 12 месяцев СВ в группах наблюдения

Показатели	**А группа** Мр>10% Мв>10% n=36	**Б группа** Мр>10% Мв<10% n=27	**В группа** Мр<10% Мв<10% n=27	*p*
6 месяцев СВ				
среднее развитие (ОГ>10%)	34 (94,4%)	25 (92,6%)	23 (85,2%)	$p^1=0.77$ $p^2=0.39$ $p^3=0.22$
низкое развитие (ОГ 10-3%)	0	1 (3,7%)	3 (11,1%)	$p^1=0,26$ $p^2=0,30$ $\mathbf{p^3=0.05*}$
очень низкое развитие (ОГ<3%)	2 (5,6%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	$p^1=0.70$ $p^2=1.00$ $p^3=0.73$
9 месяцев СВ				
среднее развитие (ОГ>10%)	36 (100%)	26 (96,3%)	25 (92,6%)	$p^1=0.24$ $p^2=0.55$ $p^3=0.10$
низкое развитие (ОГ 10-3%)	0	1 (3,7%)	2 (7,4%)	$p^1=0.24$ $p^2=0.55$ $p^3=0.10$
очень низкое развитие (ОГ<3%)	0	0	0	-
12 месяцев СВ				
среднее развитие (ОГ>10%)	36 (100%)	27 (100%)	27 (100%)	$p^1=1.00$ $p^2=1.00$ $p^3=1.00$
низкое развитие (ОГ 10-3%)	0	0	0	-
очень низкое развитие (ОГ<3%)	0	0	0	-

Примечание:
Мр - масса тела при рождении
Мв - масса тела на момент выписки
p^1 - статистически значимые различия в группах А и Б
p^2 - статистически значимые различия в группах Б и В
p^3- статистически значимые различия в группах А и В
* - значимые различия в группах

Как видно из данных таблицы, к 12 месяцам СВ частота детей, у которых показатель ОГ достиг значения среднего развития (выше 10 перцентиля) составила 100% во всех группах. У детей *В* группы низкие показатели ОГ отмечались значительно чаще, в сравнении с детьми *А и Б* группы. Так, в 6 мес СВ частота детей с «низким» показателем развития ОГ составила 11,1%, а с «очень низким» -

3,7%. В 9 месяцев СВ у детей *В* группы дефицит ОГ отмечался реже: частота детей с «низкими» показателями развития ОГ составила 7,4% в то время, как детей с «очень низким» - выявлено не было.

3.3.1. Комплексная оценка психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, с использованием шкал Bayley-III в 6, 9 и 12 месяцев СВ

Вторым этапом исследования была проведена проспективная оценка динамики психомоторного развития глубоко недоношенных в 6,9 и 12 месяцев СВ, с использованием шкал Bayley-III у 90 глубоконедоношенных детей, так как 45 новорожденных выбыли из исследования, в связи с невозможностью посещения тестирования, либо пропустили одну из диагностик. Возраст участников исследования представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Средний возраст недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в трех точках обследования

Показатели	**Возрастная точка осмотра**		
	1-ое обследование	**2-ое обследование**	**3-е обследование**
Скорректированный возраст (СВ), мес. (M ± SD)	6,18 ± 0,91	9,05 ± 1,02	12,05 ± 1,39
Хронологический возраст/паспортный возраст (ХВ/ПВ), мес. (M ± SD)	8,63 ± 1,48	11,69 ± 1,41	14,6 ± 1,75
Примечание: M ± SD - стандартное отклонение			

Оценка моторного и психоречевого развития в раннем возрасте производится в соответствии с ежемесячными изменениями (в возрасте до полугода чаще), на этом построены большинство как отечественных [16, 29], так и зарубежных методик [66, 127]. Таким образом, при оценке развития в раннем возрасте учитываются любые новые приобретения умений и навыков как функций нормального нейрокогнитивного развития.

Для оценки динамики развития когнитивной, моторной и речевой сфер по шкалам Бейли-3 у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, нами был проведен расчет средних значений полученных составных баллов в 6, 9 и 12 месяцев СВ (рисунок 11-13).

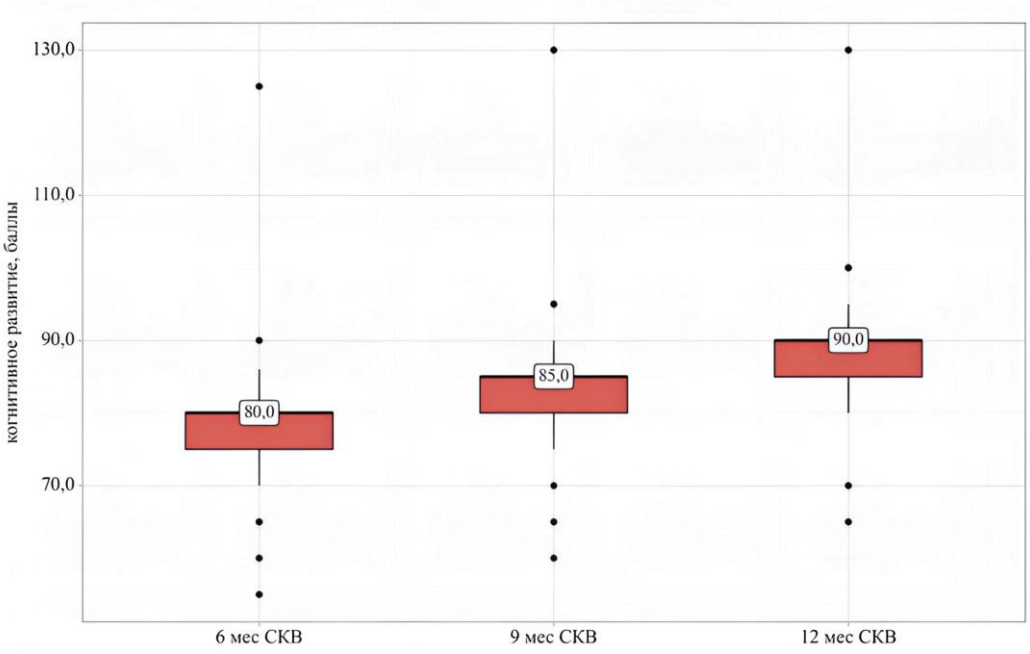


Рисунок 11 - Динамика когнитивного развития в 6, 9 и 12 месяцев СВ у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, на основании средних значения составных баллов, полученных по шкалам Bayley-III

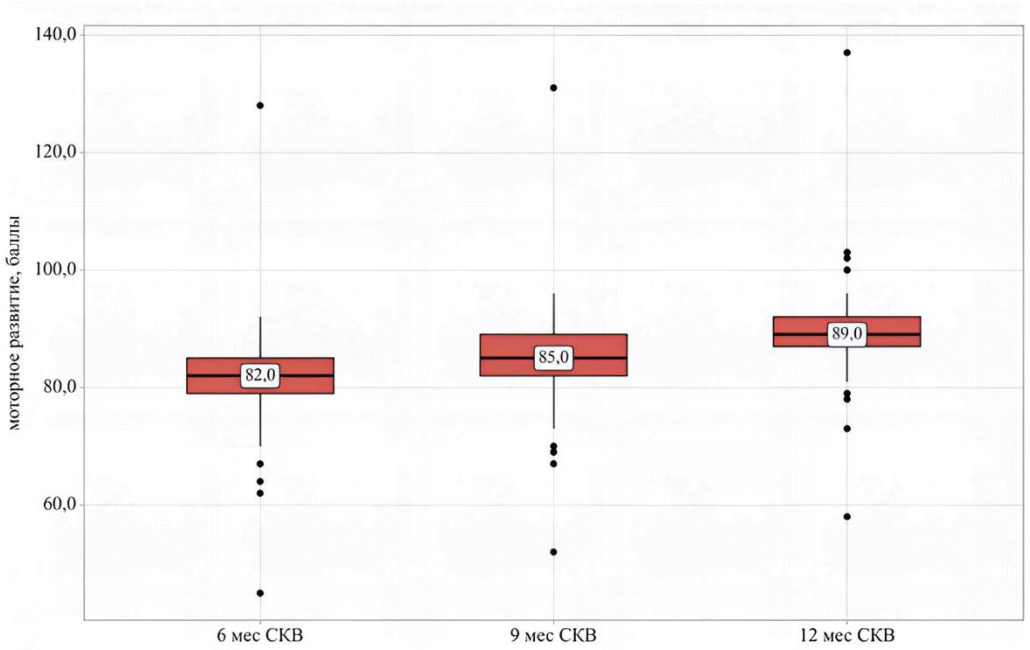


Рисунок 12 - Динамика моторного развития в 6, 9 и 12 месяцев СВ у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, на основании средних значения составных баллов, полученных по шкалам Bayley-III

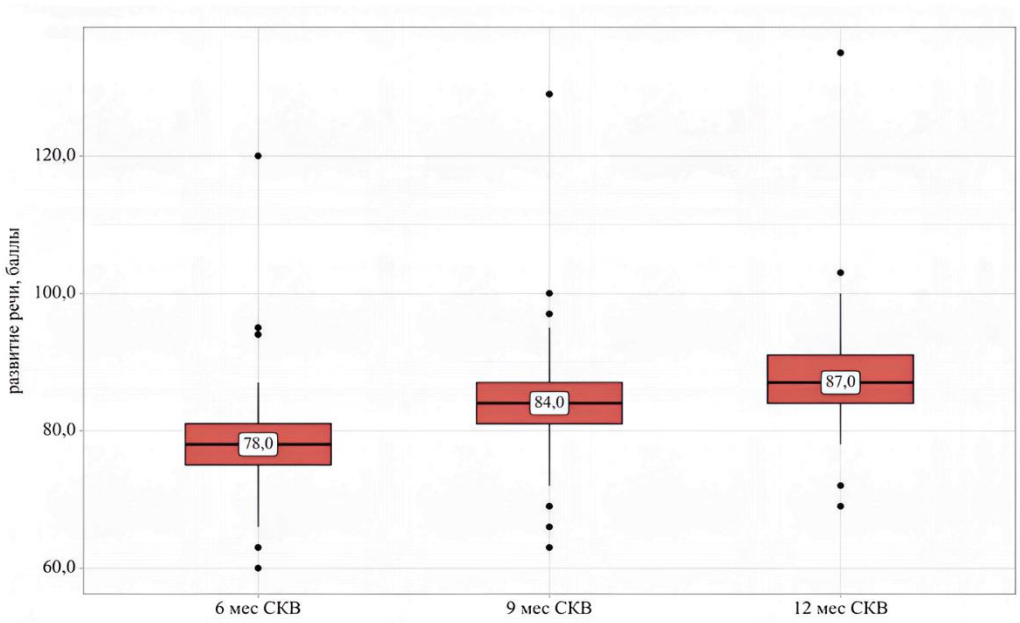


Рисунок 13 - Динамика речевого развития в 6, 9 и 12 месяцев СВ у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, на основании средних значения составных баллов, полученных по шкалам Bayley-III

Исходя из вышеизложенного, в 6 месяцев СВ среднее значение составных баллов у всех недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ было ниже порогового значения нормы (85 баллов) по всем шкалам Бейли-3, что говорит о наличии нарушения в развития когнитивной, моторной и речевой сферах более чем у 80% недоношенных детей. Далее в 9 месяцев СВ отмечалась положительная динамика и среднее значение составных баллов по когнитивной и моторной шкалам составило 85. Вместе с тем, у недоношенных детей прогресс речевых навыков отмечался в меньшей степени и среднее значение составных баллов было 84. Таким образом, в 9 месяцев СВ нарушения в когнитивной, моторной и речевой сферах отмечались, примерно, у 50% недоношенных детей. К 12 месяцам СВ положительная динамика отмечалась по всем шкалам Бейли-3, и среднее значения составных баллов в группе детей с ЭНМТ и ОНМТ по когнитивной, моторной и речевой сфере было выше порогового значения. Таким образом, в 12 месяцев СВ нарушения в когнитивной, моторной и речевой сферах отмечались, примерно, у 30% недоношенных детей. Подробные результаты диагностики психоречевого развития на основании использования шкал Бейли-3 представлены на рисунке 14.

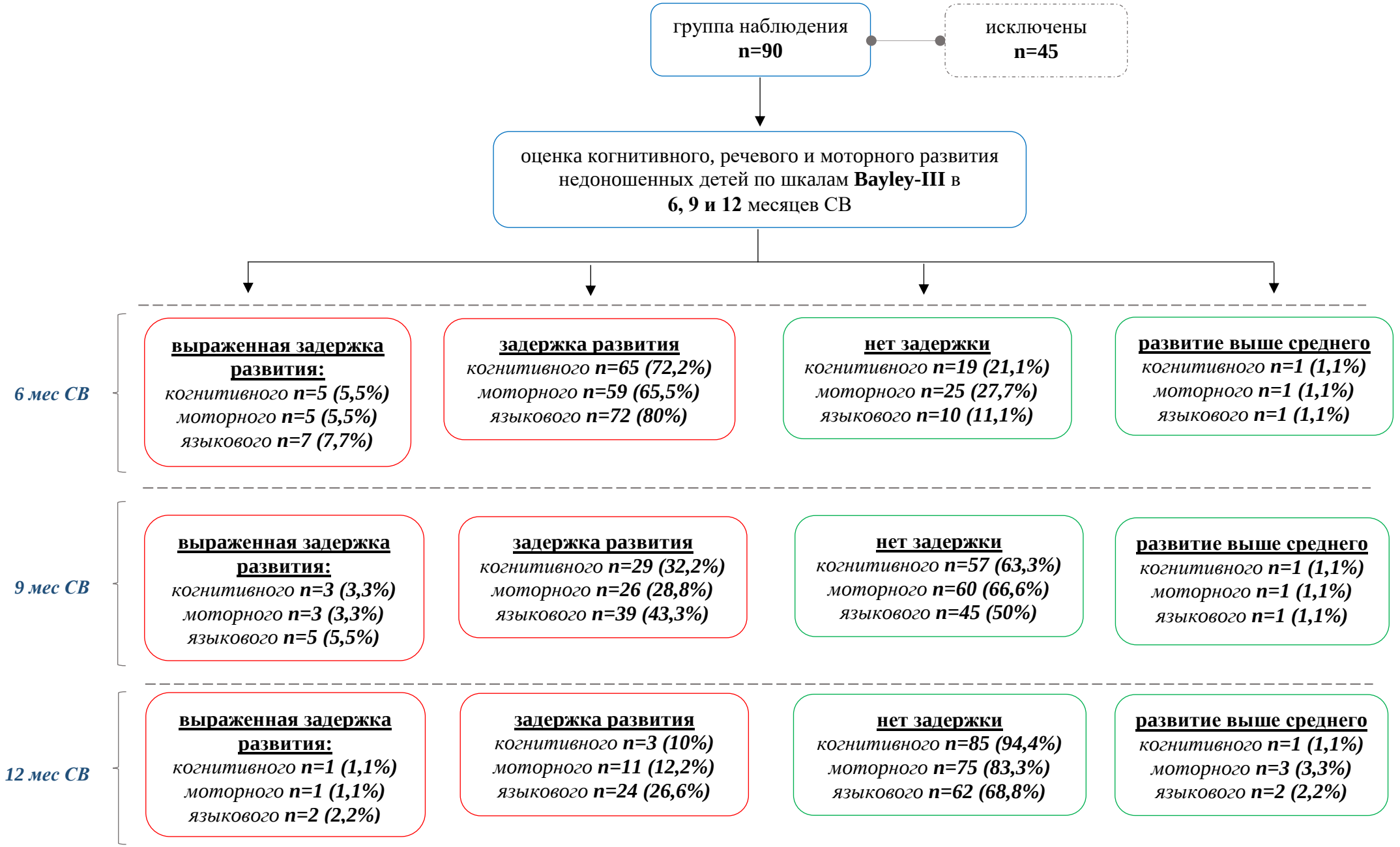


Рисунок 14 - Результаты оценки когнитивного, моторного и речевого развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в 6, 9 и 12 месяцев СВ по шкалам Bayley-III

Согласно результатам, представленным на рисунке, в 6 месяцев СВ 77,7% детей имели задержку когнитивной сферы, 71,0% - моторной и 87,7% - речевой. Вместе с тем, в 9 месяцев СВ частота задержки когнитивного развития у детей в группе наблюдения составила 35,5%, моторного - 32,1% и речевого - 48,8%. И в динамике к 12 месяцам СВ у 4,4% недоношенных отмечалась задержка когнитивного развития, у 13,3% - моторного и у 28,8% - речевого.

Таким образом, можно сделать вывод, что новорожденные с ЭНМТ и ОНМТ демонстрируют особые траектории психомоторного развития, а фактор недоношенности оказывает избирательное влияние на становление определенных сфер развития. Так, скорость темпов динамического развития когнитивной сферы в группе наблюдения была выше в сравнении с моторной, а прогресс речевых навыков отмечался в меньшей степени.

Исходя из вышеизложенного, к 12 месяцам СВ у 33,3% (n=30) глубоко недоношенных детей по шкалам Bayley-III сохранялась задержка, будь то изолированно одной сферы, или же всех трех (рисунок 15).

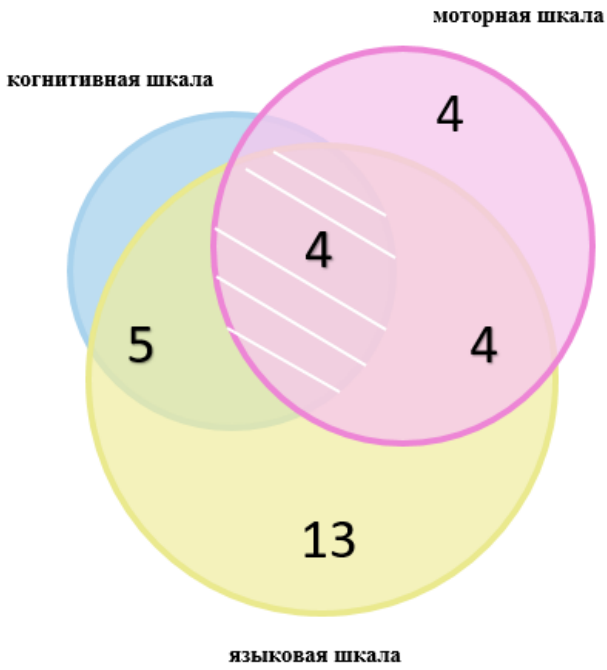


Рисунок 15 - Изолированные и комбинированные задержки когнитивного, моторного и языкового развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, по шкалам Bayley-III к 12 месяцам СВ

В результате, из 90 недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, вошедших в исследование, к 12 месяцам СВ по результатам тестирования по шкалам Бейли-3: 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 детей (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 (14,5%) детей. Изолированных когнитивных нарушений к 12 месяцам СВ у недоношенных детей в группе наблюдения отмечено не было.

3.3.2. Выявление факторов, предрасполагающих к задержке психомоторного развития к 12 месяцам скорректированного возраста

Для определения факторов, оказывавших влияние в перинатальном периоде на формирование нервно-психического статуса, нами был проведен многофакторный анализ, и выделены предикторы, определяющие исход психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1500 грамм. Для достижения данной цели, исследуемая когорта детей (n=90), в зависимости от полученных результатов тестирования по шкалам Bayley-III, была разделена на 2 группы: *группа без задержки развития (без ЗР)*- 60 недоношенных и *группа с изолированной и/или комбинированной задержкой развития (с ЗР)*-30 детей.

В рамках многофакторного анализа было проведено изучение акушерско-гинекологического анамнеза женщин, родивших недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ (таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительная характеристика антенатальных и пренатальных факторов у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в группах без задержки и с задержкой развития

Показатели	n=90		*p*
	группа без задержки развития (без ЗР) **n=60**	**группа с задержкой развития** (с ЗР) **n=30**	
Возраст матери старше 35 лет, абс., %	23 (38,3%)	14 (46,7%)	*0.45*
ИМТ (дефицит) <18.5 (дефицит), кг/м^2, кг/м^2, абс. (%)	3 (5,0%)	1 (3,3%)	*0.72*
ИМТ 18.5-24.9 (норма), кг/м^2, абс. (%)	27 (45,0%)	13 (43,3%)	*0.43*
ИМТ >25.0 (избыток), кг/м^2, абс. (%)	30 (50,0%)	16 (53,3%)	*0.82*
ВРТ, абс., %	16 (26,7%)	8 (26,7%)	*1.00*
Маловодие, абс. (%)	3 (5,0%)	4 (13,3%)	*0.16*
Многоводие, абс. (%)	5 (8,3%)	1 (3,3%)	*0.37*
Гипотиреоз, абс. (%)	19 (31,6%)	15 (50,0%)	*0.09*
Гестационный сахарный диабет, абс. (%)	6 (10,0%)	6 (20,0%)	*0.19*
Анемия, абс. (%)	38 (63,3%)	21 (70,0%)	*0.53*
Угроза прерывания беременности, абс. (%)	5 (8,3%)	4 (13,3%)	*0.46*
Неразвивающаяся беременность в анамнезе, абс. (%)	5 (8,3%)	4 (13,3%)	*0.46*
Выкидыши в анамнезе, абс. (%)	7 (11,6%)	2 (6,6%)	*0.42*
Прерывание беременности в анамнезе, абс. (%)	1 (1,6%)	1 (3,3%)	*0.61*
Инфекционный эндотип невынашивания, абс., %	33 (55,0%)	20 (66,6%)	*0.31*
Гипертензивный эндотип невынашивания, абс., %	27 (45,0%)	10 (33,3%)	*0.29*
Профилактика РДС, абс., %	15 (50,0%)	25 (41,7%)	*0.45*
Примечание: p - уровень значимости при сравнении групп			

По данным, представленным в таблице 14, достоверных различий в группах без задержки и с задержкой развития получено не было.

Анализируя течение неонатального периода и состояние детей, рожденных от ранних преждевременных родов, были выявлены существенные различия в группах недоношенных без задержки и с задержкой развития к 12 месяцам СВ (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительная характеристика перинатальных факторов у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в группах без задержки и с задержкой развития

Показатели	n=90		
	группа без задержки развития (без ЗР) **n=60**	**группа с задержкой развития** (с ЗР) **n=30**	*p*
Me / Q1-Q3			
Гестационный возраст, нед	30,5 ± 1,7 (30,0 – 30,9)	28,9 ± 2,3 (28,1 – 29,8)	***< 0.001****
Оценка по Апгар через 1 мин, баллы	7,0 (6,0 – 7,0)	6,0 (4,2 – 7,0)	*0.13*
Оценка по Апгар через 5 мин, баллы	7,0 (7,0 – 8,0)	7,0 (6,2 – 8,0)	*0.11*
Длительность инвазивной ИВЛ, ч	46,00 (00,00 – 79,25)	76,00 (26,25 – 264,00)	***0.012****
Койко-день в ОРИТН, сут	18,00 (10,00 – 25,00)	24,50 (19,25 – 43,75)	***< 0.001****
Койко-день в стационаре, сут	49,50 (33,75 – 61,00)	63,50 (49,00 – 77,25)	***< 0.001****
Абс., %			
Масса тела на момент рождения менее 10 перцентиля	21 (35,0%)	8 (26,7%)	*0.48*
Масса тела на момент выписки менее 10 перцентиля	35 (58,3%)	19 (63,3%)	*0.65*
Окружность головы при рождении менее 10 перцентиля	12 (20,0%)	6 (20,0%)	*1.00*
Окружность головы при выписки менее 10 перцентиля	29 (48,3%)	15 (50,0%)	*0.88*

Примечание:
Me - медиана
Q_1-Q_2 - нижний и верхний квартиль
p - уровень значимости при сравнении групп

Недоношенные в группе без задержки психомоторного развития рождались на сроке 30-30,9 недель гестации (30,5±1,7), в то время как дети в группе с задержкой развития на сроке 28,1-29,8 недель (28,9±2,3). У детей с ЗР чаще имелись проявления асфиксии при рождении, в сравнении с детьми без ЗР: (6,0 (4,2–7,0); и 7,0 (6,0–7,0)), соответственно.

Длительность применения инвазивной вентиляции (ВЧО ИВЛ, ИВЛ традиционная) была статистически значимо выше в группе с ЗР, что косвенно свидетельствует о более высокой частоте крайне тяжелой дыхательной недостаточности у данной группы детей. Вместе с тем, продолжительность

пребывания в ОРИТН недоношенных детей с ЗР была в среднем в 1,3 раза выше, чем у детей в группе без ЗР: 24,5 (19,25; 43,75) и 18,0 (10,0; 25,0), соответственно.

В группе недоношенных детей с ЗР к 12 месяцам СВ был также диагностирован комплекс патологических состояний, характерных для глубокой степени недоношенности (таблица 16).

Таблица 16 – Сравнительная характеристика отдельных перинатальных заболеваний у недоношенных, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в группах без задержки и с задержкой развития

Показатели	n=90		*p*
	группа без задержки развития (без ЗР) **n=60**	**группа с задержкой развития** (с ЗР) **n=30**	
Причины дыхательных нарушений в раннем неонатальном периоде			
Респираторный дистресс синдром (РДС), абс. (%)	10 (16,7%)	4 (13,3%)	*0.40*
Врожденная пневмония, абс. (%)	50 (83,3%)	26 (86,7%)	*0.69*
Бронхолегочная дисплазия			
БЛД, абс. (%)	3 (5,0%)	12 (40,0%)	***< 0.001****
Генерализованные инфекции, специфичные для перинатального периода			
Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), абс. (%)	1 (1,7%)	5 (16,7%)	***0.015****
Сепсис новорожденного, абс. (%)	1 (1,7%)	3 (10,0%)	*0.07*
Поражение ЦНС характерные для перинатального периода			
Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 1-й степени, абс. (%)	15 (25,0%)	9 (30,0%)	*0.62*
Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 2-3-й степени, абс. (%)	8 (13,3%)	7 (23,3%)	*0.23*
ВЖК 1-й + ПВЛ, абс. (%)	1 (1,7%)	1 (3,3%)	*0.61*
ВЖК 2-3-й + ПВЛ, абс. (%)	3 (5,0%)	2 (6,7%)	*0.74*
Ретинальные сосудистые изменения			
Ретинопатия недоношенных 1 стадии, абс. (%)	7 (11,7%)	12 (40,0%)	***0.005****
Ретинопатия недоношенных 2 стадии, абс. (%)	10 (16,7%)	8 (26,7%)	*0.27*
Ретинопатия недоношенных 3 стадии, абс. (%)	1 (1,7%)	2 (6,7%)	*0.25*
Некротизирующий энтероколит			
НЭК 1 стадии, абс. (%)	3 (5,0%)	0 (0%)	*0.21*
НЭК 2 стадии, абс. (%)	3 (5,0%)	2 (6,7%)	*0.74*
НЭК 3 стадии, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)	-

Примечание:
p - уровень значимости при сравнении групп
* - значимые различия в группах

Таким образом, на основании анализы данных получены статистические различия в группах детей с задержкой и без задержки развития по частоте

бронхолегочной дисплазии (БЛД) *(p<0.001),* цитомегаловирусной инфекции *(p=0.015)* и ретинопатии недоношенных 1 стадии *(p=0.005)*.

Частота поражений головного мозга у недоношенных детей с задержкой развития была 1,4 раза выше по сравнению с детьми без ЗР: 63,3% и 45,0%, соответственно. Доля среднетяжелых и тяжелых структурных поражений головного мозга (ВЖК 2-3 степеней и/или ПВЛ) у детей в группе ЗР составила 30,0%, в группе без ЗР – 18,3%. Относительная частота легких структурных поражений головного мозга встречается в 1,2 раза чаще у детей с ЗР по сравнению с детьми без ЗР: 33,3% против 26,7%.

3.3.3. Взаимосвязь антропометрических параметров при рождении и показателей когнитивного, моторного и речевого развития в 6, 9 и 12 месяцев скорректированного развития

На основании анализа антропометрических данных (массы тела и окружности головы на момент рождения) детей из группы с задержкой психомоторного развития к году скорректированного возраста, нами было принято решение изучить связь между параметрами физического роста и показателями когнитивного, моторного и речевого развития в 6, 9 и 12 месяцев СВ по шкалам Бейли-3 (таблица 17).

Таблица 17 – 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	**Показатели**	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****

Продолжение Таблицы 17

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

На основании проведенного корреляционного анализа установлены умеренные *(r=0.3-0.5)* и заметные *(r=0.5-0.7)* взаимосвязи показателей массы тела (МТ) и окружности головы (ОГ) при рождении (в перцентилях) с результатами когнитивного, моторного и речевого развития в 6, 9 и 12 месяцев СВ по шкалам Бейли-3. Данный анализ 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 когнитивного, моторного и речевого развития по шкалам Бейли-3 на 0,1 балл.

Корреляционной связи между длиной тела (ДТ) при рождении и показателями когнитивного, моторного и речевого развития в 6,9 и 12 месяцев СВ по шкалам Бейли-3 получено не было.

3.4. Результаты полноэкзомного секвенирования у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

В рамках прикладного научного исследования на базе Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России новорождённым в период 2020-2024 гг. с согласия, подписанного матерью, проводилось полноэкзомное секвенирование ДНК пуповинной крови новорождённых детей, которое представляет собой анализ всех кодирующих последовательностей экзонов генов и прилегающих интронных областей. При анализе экзома осуществлялся поиск генетических нарушений, связанных с высоким риском развития моногенных заболеваний, имеющих специфическое лечение и/или профилактику.

Всего полноэкзомное секвенирование в Центре за данный период было проведено у 6818 детей, из них у 143 детей (2,0%) с ЭНМТ и ОНМТ: 78 (54,5%) недоношенных с массой тела при рождении от 450 до 999 грамм и 65 (45,4%) детей с массой тела от 1000 до 1499 грамм. Оценка клинической значимости (патогенности) выявленных у детей генетических вариантов проводилась на основе рекомендаций ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) и их международных модификаций, а также российский рекомендаций по интерпретации данных, полученных методами высокопроизводительного секвенирования.

В образцах пуповинной крови 143 недоношенных, рождённых с ЭНМТ и ОНМТ, у 5 детей (3,4%) по результатам полноэкзомного секвенирования были найдены патогенные (PAT) и вероятно патогенные (LPAT) варианты в генах, у 27 (18,8%) недоношенных - варианты с неясным клиническим значением по фенотипу (VUS) (рисунок 16).

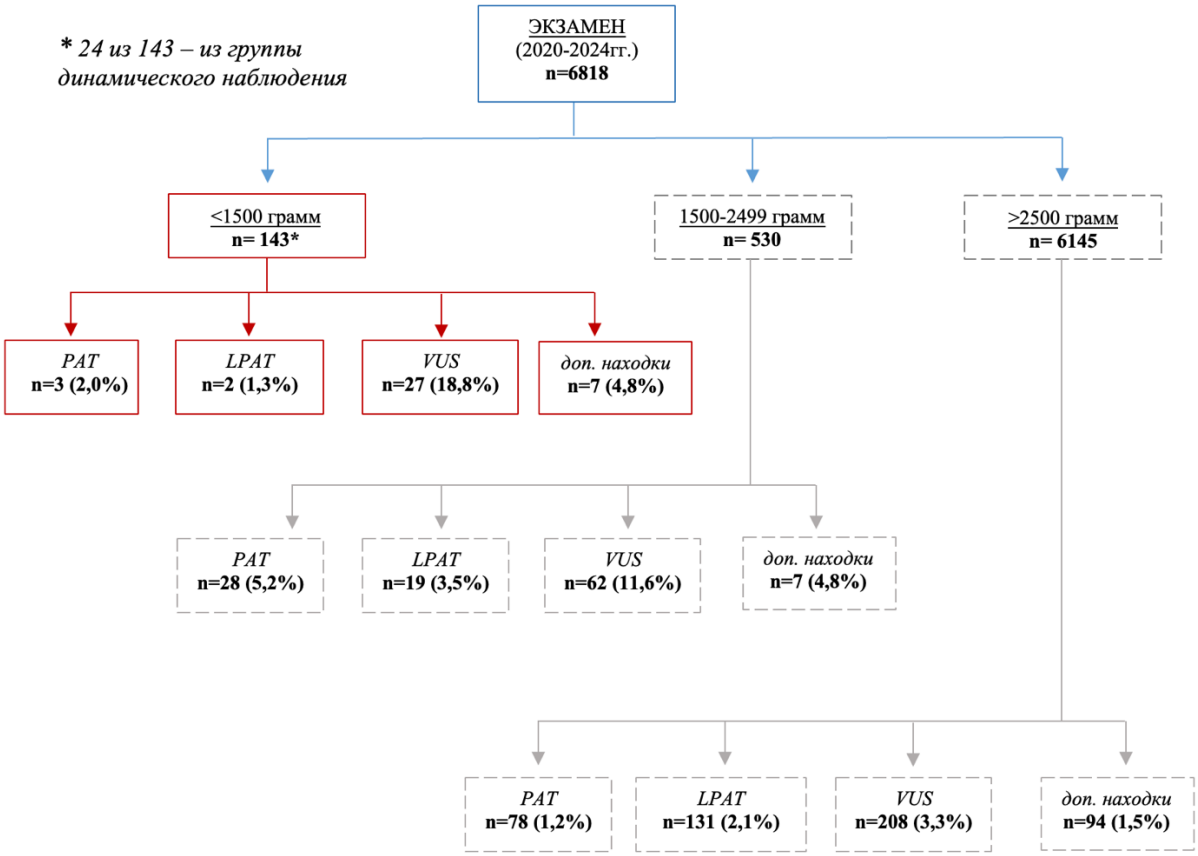


Рисунок 16 - Распределение генетических находок у новорожденных, в зависимости от показателя массы тела при рождении

Принимая во внимание данные, представленные на рисунке 16, среди новорожденных, родившихся в период с 2020 по 2024 гг. (n=6818), доля детей с патогенными вариантами в генах составила 1,6%, с вероятно патогенными - 2,2% и с вариантами неясной клинической значимости - 4,4%. При этом генетические находки в группе недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, выявлены в 22,3% случаев, из которых PAT найдены у 2,0% детей, LPAT - 1,3% и VUS у 18,8% детей, соответственно.

Из 24 недоношенных, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, и вошедших в группу динамического наблюдения, по данным полноэкзомного 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 только в 8,3% случаев (2 ребенка из 24) клинические признаки задержки психомоторного развития были ассоциированы с генетическими находками (PAT и LPAT). Подробно структура обнаруженных патогенных находок у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Структура обнаруженных генетических находок у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ по результатам секвенирования экзома

№	Ген	Вариант	Тип наследования
1	**ATP1A3** Chr19: 41970539_C_T (OMIM-128235; c.2267G>A; p. Arg756His)	PAT	AD
2	**PKD2** Chr4:88065868_GAGAA_G (OMIM-613095; c.2351_2354del, p.Lys784ArgfsTer16)	LPAT	AD
3	**GLDC** Chr9: 6558671_G_A (OMIM-605899; c.1940C>T, p. Pro647Leu)	VUS	AR
4	**TPO** Chr2: 1484647_C_T (OMIM-274500; c.1390C>T, p. Gln464Ter)	VUS	AR
5	**KMT2D** Chr12: 49054070_T_C (OMIM-620186; c.581A>G, p.His194Arg)	VUS	AD
6	**KMT2D** Chr12: 49054070_T_C (OMIM-620186; c.581A>G, p.His194Arg)	VUS	AD
7	**COMP** Chr19: 18784206_T_G, (OMIM-132400; p c.2072A>C, p.Gln691Pro)	VUS	AD

3.5.1. Балльная модель прогнозирования риска задержки психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, на первом году жизни

На основании данных, полученных в ходе исследования, нами разработана балльная модель прогнозирования риска отдаленных нарушений психомоторного развития недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, 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 19).

Таблица 19 – 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. Распределение пациентов по степеням риска представлено в таблице 20.

Таблица 20 – 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 прогнозирует нарушения психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, до достижения ими 12 месяцев СВ (см. Приложение Б). 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 17 приведена ROC-кривая модели, демонстрирующая ее высокую точность.

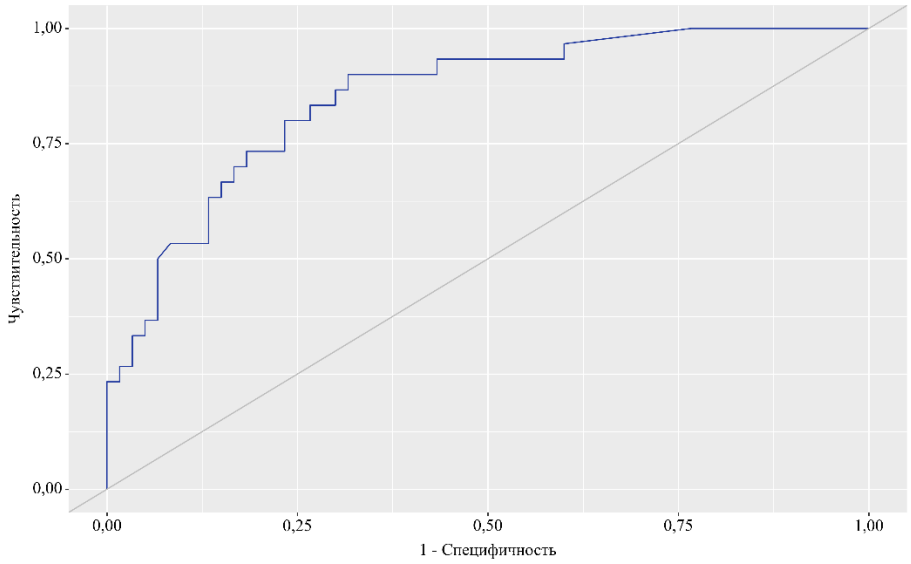


Рисунок 17 - ROC-кривая прогностической модели

3.5.2. Интеграция логопедических методик в реабилитацию недоношенных детей на амбулаторном этапе: воздействие на моторные, языковые и когнитивные компоненты развития

Как было показано выше, экстремально низкая и очень низкая масса тела у недоношенных детей сопряжена с повышенным риском формирования нарушений когнитивного, моторного и речевого развития, обусловленных незрелостью структур головного мозга и воздействием ряда перинатальных факторов. В рамках амбулаторного наблюдения коррекция этих нарушений приобретает особую значимость, поскольку именно на этапе выхаживания и ранней реабилитации закладываются основы дальнейшего нейрокогнитивного развития ребёнка. Своевременное прогнозирование и выявление отклонений позволяет выстроить индивидуализированную программу медицинского сопровождения, включающую мультидисциплинарные вмешательства [3] от физиотерапевтических и двигательных методик до специализированной логопедической и дефектологической помощи. Амбулаторный этап при этом выступает ключевым звеном преемственности: он обеспечивает непрерывность реабилитационного процесса после выписки из стационара, регулярный мониторинг динамики развития и оперативную корректировку тактики в зависимости от текущих потребностей ребёнка. Эффективность такого подхода подтверждается данными ряда катамнестических исследований, демонстрирующих, что системная ранняя помощь способна существенно нивелировать изначальные риски и улучшить долгосрочные функциональные исходы у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела [15].

Полученные нами данные демонстрируют, что дети, родившиеся с ЭНМТ и ОНМТ, нуждаются в консультации логопеда и дефектолога до достижения 12 месяцев жизни. Согласно литературным данным [4, 11], которые совпали с нашими клиническими наблюдениями, «терапевтическое окно» для коррекции когнитивных и речевых нарушений у большинства глубоко недоношенных детей находится в диапазоне от 3 до 12 месяцев СВ. Считается, что в этот период развития

нейропластичность мозга достигает максимальных значений, что делает коррекционные воздействия наиболее результативными. Раннее вовлечение специалистов позволяет не только выявлять субклинические проявления когнитивных, моторных и речевых трудностей, но и формировать компенсаторные механизмы ещё до того, как дефициты закрепятся в виде устойчивых паттернов отставания нервно-психического развития. Консультация логопеда в первые месяцы жизни направлена на оценку предпосылок речи, слухового внимания, коммуникативной активности, артикуляционной моторики, а также на обучение родителей приёмам стимуляции речевого развития в повседневной рутине. Дефектолог, в свою очередь, фокусируется на анализе познавательной деятельности, сенсорной интеграции и формировании базовых навыков взаимодействия с окружающей средой. Реализация коррекционных стратегий в возрастном интервале способствует предотвращению вторичных нарушений и, вероятно, минимизирует потребность в более интенсивных формах поддержки в будущем, что обеспечивает более гладкую интеграцию ребёнка в образовательную среду. В процессе проведения нашего исследования при выявлении на основании оценки по шкале Бейли-3 признаков отставания когнитивного и речевого развития в 6 месяцев СВ, часть детей (14 человек) была маршрутизирована на консультативный прием к логопеду и дефектологу, которые специализируются на коррекции нарушений раннего развития. Для родителей этих детей разработаны и в настоящее время реализуются индивидуальные программы развивающих занятий, направленных на стимуляцию речевой и когнитивной сфер.

Разработанная нами бальная шкала прогнозирования нервно-психических нарушений еще до выписки детей домой из стационара второго этапа выхаживания позволила совместно со специалистами Института коррекционной педагогики обосновать и развернуть на базе отделения педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации систему ранней профилактики нарушений не только моторного, но и речевого/когнитивного развития недоношенных детей,

родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Эффект от дополнительных методов ранней реабилитации полноценно может быть оценен после достижения детьми 36 месяцев СВ [28], когда различия в темпах освоения ключевых вех развития: от крупной и мелкой моторики до экспрессивной и импрессивной речи, а также элементов символической игры и социального взаимодействия можно будет трактовать однозначно. В настоящее время пилотный этап исследования уже позволил определить условия реализации междисциплинарного подхода к выявлению детей группы риска задержки психомоторного развития еще на стационарном этапе выхаживания, и реализовать минимально необходимый объём реабилитационных и абилитационных мероприятий в условиях амбулаторного этапа [17]. Наши предварительные наблюдения позволяют рассчитывать на то, что такой подход позволит не только объективно измерить результативность раннего вмешательства, но и выявит наиболее эффективные стратегии медико-социальной поддержки, которые в дальнейшем могут быть масштабированы по всей стране для оптимизации системы амбулаторной помощи детям с перинатальными рисками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из приоритетных задач современной неонатологии остаётся выхаживание недоношенных детей и обеспечение их дальнейшей качественной жизни. Стремительное развитие и внедрение современных технологий в перинатальную медицину определили новую эру в реанимации и выхаживании недоношенных детей. В результате модернизации в течение последних лет отмечается устойчивая тенденция к снижению показателей перинатальной и младенческой смертности [26]. Вместе с тем на протяжении последних лет заболеваемость данной категории детей сохраняется на очень высоком уровне, а количество случаев инвалидизации с детства среди недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ не имеет тенденции к снижению [30].

Очень низкая масса тела при рождении часто сочетается с повышенной заболеваемостью и функциональными нарушениями в связи с выраженной морфофункциональной незрелостью таких детей. Перинатальная патология организма характеризуется у них значительно большей тяжестью, разнообразием и комплексностью нарушений. К специфическим перинатальным заболеваниям недоношенных детей относятся: бронхолегочная дисплазия (БЛД), ретинопатия недоношенных (РН) и энцефалопатия недоношенных, связанная с гипоксически-ишемическими и геморрагическими повреждениями мозга. Данный контингент детей нуждается не только в длительном выхаживании и лечении в неонатальном периоде, но и требует последующего длительного целенаправленного мониторирования состояния их здоровья в периоде раннего возраста [12].

У значительного числа детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, отмечается стойкое отставание в физическом, двигательном, речевом, когнитивном и психоэмоциональном развитии, формируются инвалидизирующие заболевания, включая детский церебральный паралич (ДЦП), эпилепсию и интеллектуальную недостаточность [1, 8]. В связи с чем, идентификация детей группы риска (из группы всех недоношенных новорожденных) на раннем этапе (антенатально или в первые часы, дни после рождения) могла бы способствовать разработке

индивидуального подхода к ведению недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ, что позволило бы ограничить число неблагоприятных исходов в физическом и нервно-психическом развитии.

Целью данного исследования являлось 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.

В соответствии с целью и задачами было проведено амбиспективное когортное рандомизированное исследование, в которое были включены результаты анализа данных 135 недоношенных, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ: из них у 45 детей - ретроспективный анализ, а 90 пациентов наблюдались проспективно.

Учитывая вышеизложенное, в ходе решения **первой задачи** исследования все недоношенные дети (n=135) были разделены на 2 группы, с учетом соответствия/несоответствия массы тела при рождении ГВ по шкалам INTERGROWTH-21st: *I группа* - 84 новорожденных (62,2%), имевших на момент рождения МТ, соответствующую ГВ (СГВ) (показатель массы тела в коридоре >10 перцентиля); *II группа* - 51 ребенок (37,8%), родившийся с МТ малой для ГВ (МГВ) (показатель массы тела в коридоре <10 перцентиля). В ходе анализа было установлено, что среди детей СГВ частота недоношенных с ЭНМТ была в 2 раза ниже, в сравнении с детьми МГВ (30,9% и 66,6%), а частота детей с ОНМТ, наоборот, в 2 раза выше - 69,0% и 33,3%, соответственно.

В ряде научных работ продемонстрировано достоверное влияние отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза женщин на рождение недоношенных детей и доказана значимость своевременного выявления факторов репродуктивного риска [18, 21]. Amelio G.S. и соавторы установили, что инфекционно-воспалительные причины невынашивания беременности связанные с хориоамнионит и преждевременным разрывом плодных оболочек, чаще приводят к рождению недоношенных детей без признаков выраженной задержки роста плода (ЗРП), т.е. к рождению недоношенных с массой тела, соответствующей гестационному возрасту (СГВ), что полностью соответствует закономерности

представленной в нашем исследовании. Так, в ходе нашего анализа данных течения беременности у матерей, родивших недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ, было выявлено, что к невынашиванию беременности на ранних сроках предрасполагали две основные группы причин. Установлено, что 1-ая группа (инфекционно-воспалительный эндотип), которая включала истмико-цервикальную недостаточностью (ИЦН), хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек, у матерей, родивших недоношенных детей с массой тела СГВ, встречался в 1,8 раз чаще, чем у женщин, родивших детей МГВ (51,2% и 27,4%). В то же время частота встречаемости 2-ой группы причин (гипертензивный эндотип невынашивания беременности), которая проявлялась артериальной гипертензией и/или преэклампсией, напротив, у женщин, родивших детей СГВ была в 1,3 раза ниже, чем у женщин, родивших детей с МГВ (45,2% и 60,8%, соответственно).

Большинство исследований демонстрируют, что у женщин при наличии ожирения во время беременности чаще рождаются крупновесные дети. Однако есть и противоречивые данные, которые указывают на связь между ожирением беременной и рождением недоношенных детей с МГВ [20]. Данная закономерность прослеживается в результатах, полученных в ходе нашего исследования: недоношенные МГВ достоверно чаще рождались у матерей с ожирением 2-3 степени (ИМТ>30 кг/м^2) – 50,9%, в сравнении с детьми СГВ, которые чаще рождались у женщин с нормальным значением ИМТ (18,5-24,9 кг/м^2) – 43,1%.

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%), что подтверждается данными, как отечественной, так и зарубежной литературы [2, 46]. Недоношенные МГВ чаще рождались при повторной беременности, чем дети 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%).

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

Получены достоверные различия по проведению пренатальной профилактики респираторного дистресс синдрома путем антенатального введения глюкокортикостериоидов беременным женщинам: 80,3% во II-й группе и 34,5% - в I-й.

Независимо от причин невынашивания, родоразрешение производилось в интересах плода путем операции кесарева сечения (100%).

Недоношенные с ЭНМТ и ОНМТ родились в тяжелом состоянии, при этом в 5,9% наблюдений состояние при рождении было расценено, как крайне тяжелое. Все дети (100%) с первых минут жизни нуждались в проведении респираторной терапии. Выявленная потребность в немедленной респираторной поддержке полностью согласуется с данными крупных международных исследований, демонстрирующих высокую частоту необходимости интубации и ИВЛ в родильном зале у детей с гестационным возрастом менее 26 недель. Так, по материалам исследования Marlow N. et al. [95] доля таких случаев достигает 70-90 % и закономерно возрастает по мере снижения гестационного возраста. Таким образом, 100 % потребность в респираторной терапии в нашей представленной выборке отражает специфику когорты, так как в исследование включены исключительно тяжёлые пациенты, что обусловливает несколько более высокие значения по сравнению со средними популяционными показателями.

Средняя продолжительность аппаратной ИВЛ у детей с малой массой для гестационного возраста (МГВ) оказалась в 1,2 раза выше по сравнению с детьми, соответствующими по массе тела гестационному возрасту (СГВ): 56 [0,00; 92,00] суток против 47 [0,00; 107,00] суток. Длительность пребывания в ОРИТН также оказалась выше у детей с МГВ 23,0 [13,0; 35,5] суток, в сравнении с детьми СВГ - 19,5 [10,0; 31,25]. Полученные значения сопоставимы с международными данными по длительности госпитализации у детей с ЭНМТ и ОНМТ [85, 109]. Так, согласно данным, полученным Mehretie Y. et. al [98], медианная длительность пребывания в отделении интенсивной терапии у детей с гестационным возрастом менее 28 недель варьирует в диапазоне 20-35 дней и существенно зависит от наличия осложнений, в первую очередь БЛД, сепсиса и неврологических нарушений. Увеличение срока

госпитализации у детей с МГВ в настоящем исследовании может быть обусловлено не только более выраженными респираторными проблемами, но и повышенной частотой сопутствующих состояний, требующих длительного мониторинга и терапии.

Таким образом, выявленные в ходе исследования закономерности - высокая потребность в респираторной поддержке, увеличение длительности ИВЛ и пребывания в ОРИТН у детей с МГВ по сравнению с СГВ - соответствуют современным международным данным и подтверждают значимость учёта антропометрических показателей (соответствие массы тела гестационному возрасту) при прогнозировании тяжести состояния и планировании объёма медицинской помощи у детей с ЭНМТ и ОНМТ.

Глубоко недоношенные, вошедшие в исследование, в периоде новорожденности имели сочетанную патологию. Результаты исследования показали высокую долю респираторной патологии в структуре заболеваемости недоношенных детей. В 100% случаях отмечались дыхательные нарушения, обусловленные в 87,4% врожденной пневмонией и 12,6% РДС. При этом частота РДС в группе МГВ была в 1,4 раза ниже в сравнении с детьми СГВ (9,8 и 14,2%, соответственно). Среди заболеваний бронхолегочной системы, формирующихся в постнеонатальном периоде и склонных к прогрессированию вплоть до развития инвалидизирующих состояний, является бронхолегочная дисплазия (БЛД), которая была диагностирована в 37,2% случаев у детей МГВ и 11,9% - детей СГВ, что подтверждается данными работ, как отечественных, так и зарубежных коллег .

Существенные отличия отмечены в отношении ССС у недоношенных МГВ по сравнению с детьми СГВ. Это было представлено, прежде всего, высокой частотой врожденных пороков сердца (ВПС) (30,1% против 9,1%), где статистически значимые отличия выявлены по частоте выявления гемодинамически значимого ОАП (14,3% против 2,0%, $p=0.01$).

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у глубоко недоношенных детей также занимают доминирующее место. В неонатальном периоде важное значение в плане прогноза и выживаемости детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ,

принадлежит некротизирующему энтероколиту (НЭК), который среди недоношенных детей с МГВ встречается в 2,3 раза чаще, чем в группе детей СГВ (13,7% и 6,0%, соответственно). Полученные данные коррелируют с данными литературы, в частности, в работе Feng B. и соавторов продемонстрировано, что частота встречаемости НЭК нарастает с уменьшением срока гестации и массы тела ребенка при рождении [56]. На долю недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ приходится 80%-90% случаев заболевания НЭК, и, несмотря на то, что данная болезнь уже достаточно хорошо изучена, она по-прежнему плохо поддается коррекции и сопровождается высоким уровнем инвалидизации и летальности [13].

В исследуемых группах также была проанализирована частота ретинопатий недоношенных (РН), где статистически значимых различий у детей СГВ и МГВ получено не было (41,6% против 45,1%). Однако частота ретинопатии III стадии ("пороговая", требующая оперативного вмешательства) была в 3,2 раза выше у детей с МГВ (3,9% против 1,2%).

Принимая во внимание тесные взаимосвязи между степенью дефицита моторных, психических функций и структурной патологией головного мозга, которые продемонстрированы в научных работах [14, 96, 113], была изучена частота структурных поражений (ВЖК 1-3 степеней и/или ПВЛ) у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. Так в группе глубоко недоношенных, по данным нейросонографии (НСГ), частота ВЖК 1-3 степеней составила 38,5%; при этом комбинация ВЖК (1-3 степени) с ПВЛ была выявлена в 5,2% случаев, что подтверждается данными отечественных и зарубежных коллег [31, 115]. Большинство научных публикаций демонстрируют корреляцию между задержкой физического развития на первом году жизни, в группе недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, и наличием структурных поражений головного мозга [24, 141]. Однако в ходе нашего исследования данная корреляция не была получена, что возможно связано с ограничением выборки.

В рамках **второй задачи** был проведён анализ антропометрических показателей (масса и длина тела, окружность головы) у глубоко недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении и на момент выписки из стационара с

использованием стандартов роста INTERGROWTH-21st. Среди недоношенных доля детей с массой тела при рождении ниже 10-го перцентиля (МГВ) составила 32,2%, выше 10-го перцентиля (СГВ) - 67,8%. Однако, к моменту выписки доля детей с массой тела менее 10% перцентиля относительно долженствующей при постконцептуальном возрасте (ПКВ) увеличилась в 1,9 раза и достигла 60,0%. Полученные результаты коррелируют с данными литературы, где отмечается значимое снижение антропометрических показателей в группе недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ [22]. Также отмечены работы, демонстрирующие медленный темп прироста массы тела у недоношенных, родившихся на сроке гестации менее 32 недель, до достижения ими 40 недель ПКВ.

Вместе с тем, доля детей с длиной тела при рождении ниже 10-го перцентиля составила 37,7 %, выше 10-го перцентиля - 62,2%. К моменту выписки доля детей с длиной тела менее 10 % перцентиля относительно долженствующей при ПКВ увеличилась в 1,7 раза и составила уже 64,3%.

При анализе параметров окружности головы, доля детей с показателем ОГ ниже 10-го перцентиля составила 18,8%, а выше 10-го перцентиля – 81,1%. Однако, к выписке доля детей с ОГ менее 10 % перцентиля относительно долженствующей при ПКВ возросла в 2,5 раза, достигнув 48,8 % (в т.ч. в коридоре 10-3 перцентиля и менее 3 перцентиля). Отечественные исследования, посвященные оценки когнитивного и речевого развития, демонстрируют, что глубоко недоношенные дети, с замедленным ростом ОГ в первый месяц жизни, подвержены задержке нервно-психического развития к 3 годам. Также, имеются данные зарубежных коллег, которые отмечают наличие положительной корреляции между показателем ОГ менее 3% при рождении и низкими баллами по шкалам Бейли-3 в 1,5 года СВ [97, 135].

В ходе исследования установлено, что у всех недоношенных новорождённых, родившихся с малой массой тела для гестационного возраста (МГВ), 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 к моменту выписки из стационара регистрировалось в 40,9 % случаев. В постнатальном периоде у 37,1 % детей, родившихся МГВ, отставание в темпах физического развития сохранялось до достижения ими СВ 6 месяцев. В период с 6 до 12 месяцев СВ большинство пациентов данной группы преодолели отставание и к 1 году СВ оно регистрировалось лишь в 7,4% случаев. Среди детей, родившихся СГВ, и у которых масса тела на момент выписки из стационара не достигла долженствующих показателей, отставание в физическом развитии сохранялось в 26,0% случаев к возрасту 6 месяцев СВ. 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 у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ вплоть до выписки из стационара; значительную вариабельность динамики физического развития в зависимости от гестационного возраста и исходной массы тела при рождении; положительную динамику в преодолении отставания в большинстве случаев к возрасту 12 месяцев скорректированного возраста, особенно в группе детей СГВ.

Для решения **третьей задачи** был проведена проспективная оценка динамики психомоторного развития глубоко недоношенных в 6, 9 и 12 месяцев СВ, с использованием шкал Bayley-III, что позволило установить характерные особенности темпов когнитивной, моторной и языковой сфер для данной категории детей. Эти сведения стали основанием для определения ранних диагностических и профилактических мероприятий.

Когнитивное развитие недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ.

На основании проведенного анализа установлено, что в возрасте 6 месяцев СВ по шкалам Бейли-3 задержка когнитивного развития была выявлена у 77,7% недоношенных детей. Полученные результаты согласуются с данными NICHD (Национального института детского здоровья и развития человека США), где отставание когнитивного развития было выявлено у 37-47% пациентов с

гестационным возрастом (ГВ) 22-26 нед, у 23-30% с ГВ 27-32 нед и у 34-37% новорождённых с массой тела при рождении менее 1500 г [6, 70]. К 12 месяцам СВ в нашем исследовании задержка когнитивного развития сохранялась лишь у 4,4% детей. Это может свидетельствовать о значительной пластичности нервной системы и возможности компенсации при своевременной коррекционной поддержке, что соответствует данным о потенциальных компенсаторных возможностях недоношенных детей.

Моторное развитие недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ.

В 6 месяцах СВ задержка моторного развития зафиксирована у 71,0% недоношенных детей. Это согласуется с исследованиями, указывающими на высокую частоту двигательных нарушений у глубоко недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. В работе Нефедьевой Д.Л. и соавторов подтверждено, что задержка развития двигательных функций более выражена у глубоко недоношенных пациентов. К 12 месяцам СВ в ходе нашего исследования отмечалась положительная динамика в виде снижения частоты детей с задержкой моторного развития с 71,0% до 13,3% (в 5,3 раза).

Языковое развитие недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ.

В 6 месяцах СВ задержка речевой сферы выявлена у 87,7% детей. Данные согласуются с информацией о том, что примерно у половины глубоко недоношенных детей наблюдается задержка речевого развития. Согласно Сафиной А. И. и соавторам, эта патология диагностирована у 39,3% глубоко недоношенных новорождённых. К 12 месяцам СВ в нашем исследовании задержка речевого развития сохранялась у 28,8% детей. Это указывает на то, что речевое развитие часто остаётся наиболее уязвимой сферой даже при положительной динамике в других областях. В исследовании, упомянутом в работе Суворова И. А. и соавторов, к трём годам у детей с ЭНМТ и ОНМТ сохранялась значимая задержка речевого развития: 38,0% и 53,2% соответственно.

Таким образом, установлено, что у новорождённых с ЭНМТ и ОНМТ прослеживаются индивидуальные траектории психомоторного развития. Фактор недоношенности оказывает дифференцированное воздействие на формирование

отдельных сфер развития. В частности, в исследуемой группе темпы динамики развития когнитивной сферы превышали таковые в моторной сфере, тогда как прогресс в формировании речевых навыков был выражен в меньшей степени. Полученные данные согласуются с результатами ряда исследований, посвящённых особенностям нейроразвития недоношенных детей. Например, в работе Volpe J. J. показано, что недоношенность сопряжена с повышенным риском нарушений моторного и когнитивного развития, причём речевые функции нередко оказываются наиболее уязвимыми из-за поздней активации соответствующих нейрональных сетей. Кроме того, систематические обзоры Johnson S., Marlow [62] демонстрируют, что дети с ЭНМТ и ОНМТ чаще демонстрируют задержку становления языковых навыков при относительно более сохранных показателях крупной моторики на ранних этапах развития - что частично соотносится с выявленной в нашем исследовании последовательностью темпов развития сфер.

Согласно результатам оценки по шкалам Bayley-III к 12 месяцам скорректированного возраста (СВ), у 33,3% глубоко недоношенных детей (n=30) сохранялась задержка развития как в отдельной сфере, так и во всех трёх одновременно. Сопоставление с данными литературы показывает, как сходства, так и некоторые расхождения. Так, в популяционных когортах, описанных в исследованиях EPICure [19] частота комплексных задержек к 1 году СВ у детей с ЭНМТ и ОНМТ обычно оценивается в диапазоне 30-40%, что близко к полученному нами показателю в 33,3%. При этом структура нарушений несколько отличается: в EPICure чаще отмечаются моторные дефициты (в т. ч. церебральный паралич), тогда как в нашей выборке преобладали изолированные языковые задержки (14,4%) при отсутствии изолированных когнитивных нарушений. Возможное объяснение различия в протоколах выхаживания и ранней реабилитации (в частности, более активное логопедическое сопровождение в нашей когорте), а также специфика критериев включения (гестационный возраст, наличие тяжёлых перинатальных осложнений). Кроме того, в метаанализе Vohr B. P. et al. [87] показано, что к 18-24 месяцам СВ доля детей с комбинированными нарушениями может возрастать, что указывает на необходимость продолжения

наблюдения за нашей когортой. В целом, сочетание более высоких темпов когнитивного развития и относительной уязвимости речевых функций, выявленное в нашем исследовании, соответствует представлениям о гетерохронии созревания мозговых систем у недоношенных детей и подчёркивает значимость дифференцированных программ ранней помощи.

В рамках исследования оценивалось влияние анте- и перинатальных факторов на формирование нервно-психического развития недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. С этой целью был проведен многофакторный анализ для выявления предикторов нарушения психомоторного развития. В исследование включили 90 детей, которых по результатам тестирования по шкалам Bayley-III разделили на две группы: 60 детей без задержки развития (без ЗР) и 30 недоношенных с изолированной или комбинированной задержкой развития (с ЗР).

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза женщин, родивших недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, в группах с ЗР и без статистически значимых различий не выявил.

При анализе неонатального периода выявлены существенные различия между группами. Дети из группы с ЗР чаще рождались с проявлениями асфиксии. Длительность инвазивной респираторной поддержки (ВЧО ИВЛ, традиционная ИВЛ) была значимо выше в группе с ЗР, что отражает более тяжёлое течение дыхательной недостаточности. Продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН) у детей с ЗР была в среднем в 1,3 раза больше, чем у детей без ЗР: 24,5 [19,25; 43,75] против 18,0 [10,0; 25,0] дней соответственно.

Кроме того, у детей с ЗР чаще диагностировались перинатальные поражения ЦНС. Так, частота внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) 1-й степени была в 1,2 раза выше во второй группе (30,0% против 25,0% в первой группе). Тяжёлые поражения (ВЖК-2 и ВЖК-3 степеней и/или ПВЛ) у детей с ЗР встречались в 1,6 раз чаще, в сравнении с детьми группы без ЗР – 30,0% против 18,3%). Также выявлены статистически значимые различия: ($p<0,001$) по частоте бронхолёгочной дисплазии (БЛД) - в группе с ЗР она составила 40,0%, а в группе без ЗР - 5,0%; и по

частоте цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) - 16,7% в группе детей с ЗР и 1,7% - в группе без ЗР. В целом, кумулятивное число потенциально инвалидизирующих перинатальных осложнений оказалось в 1,2 раза выше в группе детей с ЗР.

Дополнительно был проведён корреляционный анализ связи антропометрических показателей при рождении (масса тела, длина и окружность головы в перцентилях по шкале INTERGROWTH-21st) с результатами тестирования по шкалам Бейли-3 в 6, 9 и 12 месяцев СВ. Установлены умеренные (r=0,3–0,5) и заметные (r=0,5–0,7) взаимосвязи этих параметров с когнитивным, моторным и речевым развитием. Модель показывает, что увеличение антропометрических показателей на 1 перцентиль по шкале INTERGROWTH-21st ассоциируется с приростом результатов по когнитивной, моторной и речевой шкалам на 0,1 балла. Корреляции показателя длины тела недоношенных с результатами оценки по шкалам Бейли-3 получено не было.

В рамках **решения четвертой задачи** проведен анализ результатов полноэкзомного секвенирование ДНК пуповинной крови 6818 новорождённых, включая 143 глубоко недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. Среди всех детей, с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, доля недоношенных с генетические находки (патогенные, вероятно патогенные варианты и варианты с неясным клиническим значением) составила 22,3% случаев; а среди детей, вошедших в группу динамического наблюдения (n=24) - 29,1%, где патогенные варианты составили - 4,1%, вероятно патогенные - 4,1% и с неясным клиническим значением 20,8%. При этом ассоциация генетических находок с клиническими проявлениями задержки психомоторного развития была выявлена в 8,3% случаев.

Сравнительный анализ полученных данных с результатами зарубежных исследований демонстрирует как сходства, так и некоторые расхождения. Так, в международных исследованиях, посвящённых применению полноэкзомного секвенирования в неонатальном периоде, выявлено, что частота патогенных (PAT) и вероятно патогенных вариантов (LPAT) у недоношенных новорождённых варьирует в диапазоне 3-5 % [67, 125], что сопоставимо с частотой находок в группе недоношенных, полученной в ходе исследования (3,4%).

В ряде крупных международных обзоров подчёркивается, что значительная часть генетических вариантов, выявляемых при неонатальном секвенировании, относится к категории VUS (от 10% до 25% в зависимости от популяции и критериев классификации) [15, 45, 115]. Полученные нами данные (18,8% VUS в группе ЭНМТ и ОНМТ и 4,4 % в общей когорте) укладываются в этот диапазон, хотя и демонстрируют выраженную зависимость от гестационного возраста и массы тела при рождении. Это согласуется с представлениями о том, что недоношенность и низкая масса тела могут служить факторами, повышающими вероятность обнаружения генетических вариантов с неясной клинической значимостью, в том числе за счёт более тщательного обследования этой категории пациентов.

Отечественные исследования, посвящённые применению геномных технологий в неонатологии, пока немногочисленны, однако имеющиеся публикации подтверждают высокую диагностическую ценность полноэкзомного секвенирования у новорождённых с подозрением на наследственные заболевания [154, 156]. В частности, в работах российских авторов отмечается, что доля диагностически значимых находок (PAT/LPAT) у тяжелобольных новорождённых может достигать 20-40 %, что существенно выше, чем в нашей когорте. Это объясняется различиями в критериях включения: в упомянутых исследованиях анализировались преимущественно дети с выраженными клиническими признаками генетической патологии, тогда как в нашем исследовании секвенирование проводилось в рамках скринингового подхода, без предварительного отбора по фенотипу.

Особого внимания заслуживает низкий процент ассоциации генетических находок с задержкой психомоторного (8,5%), выявленный в нашем исследовании. Этот результат согласуется с данными зарубежных когортных исследований, демонстрирующих, что задержка развития у недоношенных детей чаще обусловлена комплексом перинатальных факторов (гестационный возраст, тяжесть состояния в неонатальном периоде, наличие внутрижелудочковых кровоизлияний и др.), нежели моногенными нарушениями [14, 144]. Вместе с тем, нельзя

исключать, что часть генетических вариантов, классифицированных как VUS, при дальнейшем изучении может оказаться патогенной и внести вклад в формирование фенотипа.

Таким образом, результаты проведённого исследования подтверждают целесообразность применения полноэкзомного секвенирования в неонатальной практике, особенно у детей с ЭНМТ и ОНМТ, для выявления генетических нарушений, имеющих специфическое лечение и/или профилактику. При этом диагностическая значимость метода существенно зависит от критериев отбора пациентов: при скрининговом подходе доля патогенных находок относительно невелика, тогда как при целенаправленном обследовании детей с клиническими признаками наследственной патологии она значительно выше. Дальнейшее накопление данных и совершенствование алгоритмов интерпретации генетических вариантов позволят повысить точность диагностики и оптимизировать маршрутизацию пациентов.

В рамках **решения пятой задачи** была разработана и обоснована балльная модель прогнозирования рисков задержки когнитивной, моторной и речевой сфер у глубоко недоношенных новорожденных на первом году жизни. В модель вошли ключевые перинатальные факторы *(гестационный возраст (ГВ) при рождении менее 28 недель, длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) (более 76 часов), длительное пребывание в ОРИТН (более 24 суток), длительное пребывание в стационаре (более 63 суток), бронхолегочная дисплазия (БЛД), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), ретинопатия недоношенных 1 стадии (РН 1 стадии))* демонстрирующие связь с неблагоприятным исходом психомоторного развития к году скорректированного возраста. Проведенный ROC-анализ показал высокое качество прогнозирования модели (AUC = 0,852 (*95% ДИ: 0,759–0,945, p<0,001*) с чувствительностью 90,0% и специфичностью 88,3%).

Разработанная в ходе исследования балльная шкала прогнозирования нервно-психических нарушений до выписки пациентов из стационара, послужила основой для формирования системы ранней профилактики нарушений развития у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ. Реализация указанной системы,

осуществлённая в сотрудничестве со специалистами Института коррекционной педагогики на базе отделения педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, охватывает профилактику не только моторных, но и речевых, а также когнитивных нарушений.

Предварительные результаты наблюдений свидетельствуют о потенциале данного подхода для объективной оценки эффективности раннего вмешательства. Кроме того, применение шкалы способствует идентификации наиболее результативных стратегий медико-социальной поддержки, перспективное масштабирование которых на федеральном уровне может способствовать оптимизации системы амбулаторного сопровождения детей с перинатальными рисками.

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 СОКРАЩЕНИЙ

БЛД – бронхолегочная дисплазия легких

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПС – врожденный порок сердца

ВЧО ИВЛ – высокочастотная осцилляторная искусственная вентиляция легких

ГВ – гестационный возраст

ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ДТ – длина тела

ЗР – задержка развития

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

ИПМР – индекс психомоторного развития

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

к/д – койко-день

МГВ – малая масса к гестационному возрасту

МКБ – международная классификация болезней

МТ – масса тела

НСГ – нейросонография

НК – нарушение кровообращения

НПР – нервно-психическое развитие

НЭК – некротизирующий энтероколит

ОАП – открытый артериальный проток

ОГ – окружность головы

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОПННД – отделение патологии новорождённых и недоношенных детей

ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

ОШ – отношение шансов

ПКВ – постконцептуальный возраст

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ПМР – психомоторное развитие

РАН – Российская академия наук

РАСПМ – Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины

РН – ретинопатия недоношенных

РОН – Российское общество неонатологов

РС – респираторный дистресс синдром

СВ – скорректированный возраст

СГВ – соответствие масса гестационному возрасту

с.ж. – сутки жизни

ССС – сердечно-сосудистая система

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ЦНС – центральная нервная система

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics

CPAP – Continuous Positive Airways Pressure

HGMD – Human Gene Mutation Database

LPAT – Likely pathogenic variant / Вероятно патогенный вариант

gnom AD – Genome Aggregation Database

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man

PAT – Pathogenic variant / Патогенный вариант

VUS – Variant of Uncertain Significance / Вариант с неопределенной клинической значимостью

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А. А. [и др.]. Новая парадигма абилитации недоношенных детей с перинатальной патологией — персонализация терапевтических этапов: когортное исследование. // Вопросы современной педиатрии. 2020. № 4 (19). С. 256–267.

2. Беляева И. А. [и др.]. Предикторы когнитивных нарушений и возможности их профилактики у недоношенных детей. // Педиатрическая фармакология. 2020. № 4 (17). С. 318–327.

3. Володин Н. Н., Дегтярев Д. Н. Неонатология. Национальное руководство в 2-х томах. / Н. Н. Володин, Д. Н. Дегтярев, ООО «ГЭОТАР-Медиа» Издательская группа, 2023. 1–752 с.

4. Ермолаева Е. Е., Казьмин А. М., Мухамедрахимов Р. Ж. О ранней помощи детям и их семьям. // Аутизм и нарушения развития. 2017. № 2 (15). С. 4–18.

5. Заваденко Н. Н., Давыдова Л. А. Неврологические нарушения и расстройства психического развития у детей, рожденных недоношенными (с экстремально низкой, очень низкой и низкой массой тела). // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. № 12 (119). С. 12–19.

6. Заваденко Н.Н., Ефимов М.С. Щ. И. О. Нарушения нервно-психического развития у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. // Педитария им. Г.Н. Сперанского. 2015. (94 (5)).

7. Звягина Ж. А., Игишева Л. Н., Цой Е. Г. Медико-биологические факторы риска рождения глубоко недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. № 4 (66). С. 34–41.

8. Иванов Д. О. [и др.]. Оценка организации медицинской помощи новорожденным в условиях федерального перинатального центра. // Социальные аспекты здоровья населения. 2020. № 2 (66). С. 9–9.

9. Каргинова Т. А., Трапезникова А. Ю. Особенности физического развития недоношенных детей. // Пациентоориентированная медицина и фармация. 2025. № 3 (3). С. 34–39.

10. Карпова А. Л., Мостовой А. В., Аникеева Л. А. Сравнительный анализ выживаемости и факторов риска летального исхода у новорожденных с гестационным возрастом 22–24 недели: одноцентровое ретроспективное когортное исследование. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023. № 1 (102). С. 46–55.

11. Кешишян Е. С., Сахарова Е. С., Алямовская Г. А. Современные формы организации лечебно-профилактической помощи детям, родившимся недоношенными, в Российской Федерации. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. № 5 (62). С. 6–15.

12. Кешишян Е.С. Б. И. А. Формирование системы динамического наблюдения за детьми, рожденными раньше срока, как важная стратегия по снижению инвалидности и улучшения качества их жизни// // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023. С. Т.102, №1.-С. 12-17.

13. Лошкова Е. В. [и др.]. Некротизирующий энтероколит у недоношенных детей: состояние кишечного барьера, особенности метаболизма витамина D и их генетическая регуляция. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. № 6. С. 61–75.

14. Мелашенко Т.В., Тащилкина Ю.А. Т. А. И. Сравнительный анализ темпов миелинизации головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии у недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией// // Вестник рентгенологии и радиологии. 2013. С. №1. С. 19-24.

15. Миронова А. К. [и др.]. Комплексный подход катамнестического наблюдения детей до 3 лет, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. № 1 (65). С. 122–127.

16. Миронова А. К. [и др.]. Особенности нервно-психического развития недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. № 1 (66). С. 59–65.

17. Мишина Г. А. [и др.]. Промежуточные результаты реализации междисциплинарного (психологомедико-педагогического) подхода в ходе

консультативного приёма педиатра. // Педагогический ИМИДЖ. 2025. № 3 (19). С. 462–474.

18. Овчинникова Т. В., Таранушенко Т. Е., Салмина А. Б. Особенности анамнеза матерей недоношенных новорожденных. // Педитария им. Г.Н. Сперанского. 2018. № 1 (97). С. 25–30.

19. Пак Л. А. [и др.]. Обоснование расширения перечня профильных специалистов для оказания специализированной помощи больным детским церебральным параличом. // Российский педиатрический журнал. 2019. № 2 (22). С. 7–18.

20. Пестрикова Т. Ю. [и др.]. Сравнительный анализ исходов беременности и родов у женщин с аномальным прегравидарным индексом массы тела. // Женское здоровье и репродукция. 2024. № 1 (61).

21. Петрова А.В. С. С. К., Козлова М.Н. Исходы родов для матери и плода у женщин с отягощенным гинекологическим анамнезом. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2024. С. Т. 143, №2.-С. 78-84.

22. Пинаева-Слыш Е. Л. [и др.]. Состав тела и антропометрические показатели детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в 38-40 недель постконцептуального возраста. // Страничка педиатра. 2024. № 2(27). С. 48–54.

23. Рыжкова О. П. [и др.]. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // Nauchno-prakticheskii zhurnal «Medicinskaia genetika». 2020. № 2(). С. 3–23.

24. Саркисян Е.А., Пазманян П.А., Никогосян К.В. Ш. П. В. Нейросонографические особенности и отдаленные исходы внутричерепных кровоизлияний у недоношенных детей. // /Практика педиатра/. 2023. (№1).

25. Сахарова Е. С., Кешишян Е. С., Алямовская Г. А. Организация отделений последующего наблюдения в постнеонатальном периоде детей, родившихся недоношенными. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. № 1 (61). С. 80–89.

26. Симаходский А. С. [и др.]. Смертность детей, родившихся на ранних сроках гестации, — непреодолимый барьер или резерв снижения младенческой смертности? // Вопросы современной педиатрии. 2020. № 5 (19). С. 340–345.

27. Ступак Т. А., Петрова Д.А. Катамнез детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. // Российский педиатрический журнал. 2022. № 1 (3). С. 293.

28. Усынина А. А. [и др.]. Катамнез ребенка, рожденного с экстремально низкой массой тела. // Современные проблемы науки и образования (Modern Problems of Science and Education). 2026. № №5 2026. С. 7–7.

29. Цечоева Т. К. [и др.]. Сопоставление методов оценки психомоторного развития недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2025. № 1 (13). С. 32–40.

30. Цечоева Т. К. [и др.]. Перинатальная заболеваемость и смертность детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в зависимости от соответствия массы гестационному возрасту. // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2025. № 4 (13). С. 9–19.

31. Цечоева Т. К. [и др.]. Структурные поражения (внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция), выявляемые в процессе выхаживания детей, родившихся с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела. // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2024. № 3 (12). С. 23–30.

32. Allotey J. [et al.]. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2018. № 1 (125). С. 16–25.

33. Badura A. [et al.]. General movement based therapy to support neurodevelopment of preterm infants: a randomized clinical trial // Pediatric Research. 2026.

34. Barre N. [et al.]. Language Abilities in Children Who Were Very Preterm and/or Very Low Birth Weight: A Meta-Analysis // The Journal of Pediatrics. 2011. № 5 (158). С. 766-774.e1.

35. Beckner A. G. [et al.]. Examining infants' visual paired comparison performance in the US and rural Malawi // Developmental Science. 2024. № 5 (27).

36. Beek P. E. van [et al.]. Neurodevelopmental outcome at 5.5 years in Dutch preterm infants born at 24–26 weeks' gestational age: the EPI-DAF study // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2024. № 3 (109). С. 272–278.

37. Bélanger R. [et al.]. Gross Motor Outcomes of Children Born Prematurely in Northern Ontario and Followed by a Neonatal Follow-Up Programme // Physiotherapy Canada. 2018. № 3 (70). С. 233–239.

38. Belfort M. B. [et al.]. Size and Growth After NICU Discharge in Extremely Low-Birth-Weight or Extremely Preterm Infants // Pediatrics. 2025. № 4 (156).

39. Bhutta A. T. [et al.]. Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born Preterm // JAMA. 2002. № 6 (288). С. 728.

40. Bonnar K., Fraser D. Extrauterine Growth Restriction in Low Birth Weight Infants // Neonatal Network. 2019. № 1 (38). С. 27–33.

41. Bottema-Beutel K. Associations between joint attention and language in autism spectrum disorder and typical development: A systematic review and meta-regression analysis // Autism Research. 2016. № 10 (9). С. 1021–1035.

42. Brósch-Fohraheim N. [et al.]. The influence of preterm birth on expressive vocabulary at the age of 36 to 41 months // Medicine. 2019. № 6 (98). С. e14404.

43. Bustamante M. M. da C. Climate change and children's health: resilience challenges for Brazil // Jornal de Pediatria. 2025. (101). С. S3–S9.

44. Campos A. C. de [et al.]. Bimanual coordination in typical and atypical infants: Movement initiation, object touching and grasping // Research in Developmental Disabilities. 2014. № 10 (35). С. 2416–2422.

45. Caravale B. [et al.]. Neurodevelopmental outcome in one-year-old children born preterm: differences between low birth weight and very low birth weight // Minerva Pediatrics. 2024. № 5 (76).

46. Ceelen M. [et al.]. Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8-18 years of IVF children and spontaneously

conceived controls born to subfertile parents // Human Reproduction. 2009. № 11 (24). С. 2788–2795.

47. Chan E. [et al.]. Long-term cognitive and school outcomes of late-preterm and early-term births: a systematic review // Child: Care, Health and Development. 2016. № 3 (42). С. 297–312.

48. Claas M. J. [et al.]. Postnatal growth of preterm born children ≤750g at birth // Early Human Development. 2011. № 7 (87). С. 495–507.

49. Collett B. R. [et al.]. Infant/toddler motor skills as predictors of cognition and language in children with and without positional skull deformation // Child's Nervous System. 2019. № 1 (35). С. 157–163.

50. Consales A. [et al.]. In-hospital growth and long-term neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants // Frontiers in Pediatrics. 2023. (11).

51. Contino K., Nelson E. L. Manipulation Complexity in Infants // Infant and Child Development. 2026. № 1 (35).

52. Cooke R. J. Postnatal Growth and Development in the Preterm and Small for Gestational Age Infant 2010.С. 85–98.

53. Davis B. E. [et al.]. Primary Care Framework to Monitor Preterm Infants for Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood // Pediatrics. 2023. № 1 (152).

54. Elmrayed S. [et al.]. Preterm growth assessment: the latest findings on age correction // Journal of Perinatology. 2025. № 5 (45). С. 607–615.

55. Embleton N. D. [et al.]. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm // Archives of Disease in Childhood. 2016. № 11 (101). С. 1026–1031.

56. Feng B. [et al.]. A prediction model for neonatal necrotizing enterocolitis in preterm and very low birth weight infants // Frontiers in Pediatrics. 2023. (11).

57. Fenton T. R. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format // BMC Pediatrics. 2003. № 1 (3). С. 13.

58. Fenton T. R., Kim J. H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants // BMC Pediatrics. 2013. № 1 (13). С. 59.

59. Fernandez-Baizan C. [et al.]. Psychomotor development in very and extremely low-birth-weight preterm children: Could it be predicted by early motor milestones and perinatal complications? // AIMS Neuroscience. 2022. № 2 (9). С. 216–227.

60. Ferri N. [et al.]. Prevalence of vestibulo-ocular reflex dysfunction in people with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis // Journal of Neurology. 2026. № 2 (273). С. 91.

61. Fisher E. L. A Systematic Review and Meta-Analysis of Predictors of Expressive-Language Outcomes Among Late Talkers // Journal of Speech, Language, and Hearing Research. 2017. № 10 (60). С. 2935–2948.

62. Fuentefria R. do N., Silveira R. C., Procianoy R. S. Motor development of preterm infants assessed by the Alberta Infant Motor Scale: systematic review article // Jornal de Pediatria. 2017. № 4 (93). С. 328–342.

63. Gatta A. N. Della [et al.]. Neurodevelopmental outcomes of very preterm infants born following early foetal growth restriction with absent end-diastolic umbilical flow // European Journal of Pediatrics. 2023. № 10 (182). С. 4467–4476.

64. Geneva: World Health Organization WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant// / Geneva: World Health Organization, 2022.

65. Gotardo J. W. [et al.]. Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis // PLOS ONE. 2019. № 10 (14). С. e0223427.

66. Gould J. F. [et al.]. Consequences of using chronological age versus corrected age when testing cognitive and motor development in infancy and intelligence quotient at school age for children born preterm // PLOS ONE. 2021. № 9 (16). С. e0256824.

67. Guo Z. [et al.]. Physical growth and neurodevelopmental indicators at corrected 6 months of age in preterm infants born at 22–32 weeks gestation: a single-center study // BMC Pediatrics. 2025. № 1 (26). С. 52.

68. Hack M. [et al.]. Poor Predictive Validity of the Bayley Scales of Infant Development for Cognitive Function of Extremely Low Birth Weight Children at School Age // Pediatrics. 2005. № 2 (116). С. 333–341.

69. Heineman K. R. [et al.]. Motor development in infancy is related to cognitive function at 4 years of age // Developmental Medicine & Child Neurology. 2018. № 11 (60). С. 1149–1155.

70. Hintz S. R. [et al.]. Changes in Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months' Corrected Age Among Infants of Less Than 25 Weeks' Gestational Age Born in 1993–1999 // Pediatrics. 2005. № 6 (115). С. 1645–1651.

71. Hintz S. R., Newman J. E., Vohr B. R. Changing definitions of long-term follow-up: Should "long term" be even longer? // Seminars in Perinatology. 2016. № 6 (40). С. 398–409.

72. Houdt C. A. van [et al.]. Executive function deficits in children born preterm or at low birthweight: a meta-analysis // Developmental Medicine & Child Neurology. 2019. № 9 (61). С. 1015–1024.

73. Houjaghani H. [et al.]. The Effect of Birth Hour on Neonatal Morbidity and Mortality in Very-Low Birth Weight Infants in a Teaching Hospital // Turkish Archives of Pediatrics. 2023.

74. Huang L. L. [et al.]. [Analysis of physical growth of preterm infants with different intrauterine growth patterns in Haikou]. // Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics. 2022. № 10 (60). С. 1031–1037.

75. Ionio C. [et al.]. Paths of cognitive and language development in healthy preterm infants // Infant Behavior and Development. 2016. (44). С. 199–207.

76. Johnson S. [et al.]. Academic attainment and special educational needs in extremely preterm children at 11 years of age: the EPICure study // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2009. № 4 (94). С. F283–F289.

77. Johnson S., Marlow N. Early and long-term outcome of infants born extremely preterm // Archives of Disease in Childhood. 2017. № 1 (102). С. 97–102.

78. Jois R. S. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: A pragmatic review // Australian Journal of General Practice. 2018. № 11 (47). С. 776–781.

79. Jurišová E. [et al.]. Cognitive, language and motor developmental patterns of extremely preterm children up to 2 years of age: a descriptive approach // Frontiers in Psychology. 2025. (16).

80. Kaempf J. W. [et al.]. Change in neurodevelopmental outcomes for extremely premature infants over time: a systematic review and meta-analysis // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2023. № 5 (108). С. 458–463.

81. Kail R. Speed of Information Processing // Journal of School Psychology. 2000. № 1 (38). С. 51–61.

82. Kieviet J. F. de [et al.]. Motor Development in Very Preterm and Very Low-Birth-Weight Children From Birth to Adolescence // JAMA. 2009. № 20 (302). С. 2235.

83. Kim Y. T., Kang J. K., Kim J. A. A Meta-Analysis of the Relationship between Children's Language Ability and Socio-Emotional Development // Communication Sciences & Disorders. 2019. № 2 (24). С. 274–287.

84. Klebe D. [et al.]. Posthemorrhagic hydrocephalus development after germinal matrix hemorrhage: Established mechanisms and proposed pathways // Journal of Neuroscience Research. 2020. № 1 (98). С. 105–120.

85. Klinger G. [et al.]. Late-Onset Sepsis among Extremely Preterm Infants of 24–28 Weeks Gestation: An International Comparison in 10 High-Income Countries // Neonatology. 2024. № 6 (121). С. 761–771.

86. Kono Y. [et al.]. Neurodevelopmental outcomes at age 3 years of preterm infants born at 22–31 weeks' gestation // Journal of Perinatology. 2025.

87. Landry S. H., Denson S. E., Swank P. R. Effects of medical risk and socioeconomic status on the rate of change in cognitive and social development for low birth weight children // Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 1997. № 2 (19). С. 261–274.

88. Li Y. [et al.]. Different Catch-Up Growth Patterns in Very Preterm and Small for Gestational Age Infants // Clinical Pediatrics. 2025. № 6 (64). С. 780–790.

89. Lifter K. [et al.]. Patterns of Play in Young Children Developing With Delays // Infants & Young Children. 2026.

90. Lobo M. A., Galloway J. C. The onset of reaching significantly impacts how infants explore both objects and their bodies // Infant Behavior and Development. 2013. № 1 (36). С. 14–24.

91. Määttä S. [et al.]. Continuity From Prelinguistic Communication to Later Language Ability: A Follow-Up Study From Infancy to Early School Age // Journal of Speech, Language, and Hearing Research. 2016. № 6 (59). С. 1357–1372.

92. Mabhandi T., Ramdin T., Ballot D. E. Growth of extremely low birth weight infants at a tertiary hospital in a middle-income country // BMC Pediatrics. 2019. № 1 (19). С. 231.

93. Marlow N. Neurocognitive outcome after very preterm birth // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2004. № 3 (89). С. F224–F228.

94. Marlow N. [et al.]. Motor and Executive Function at 6 Years of Age After Extremely Preterm Birth // Pediatrics. 2007. № 4 (120). С. 793–804.

95. Marlow N. [et al.]. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2014. № 3 (99). С. F181–F188.

96. Martini S. [et al.]. Neurodevelopmental Correlates of Brain Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Extremely Low-birth-weight Infants // The Journal of Pediatrics. 2023. (262). С. 113646.

97. Mayrink M. L. de S. [et al.]. The trajectory of head circumference and neurodevelopment in very preterm newborns during the first two years of life: a cohort study // Jornal de Pediatria. 2024. № 5 (100). С. 483–490.

98. Mehretie Y. [et al.]. Length of hospital stay and factors associated with very-low-birth-weight preterm neonates surviving to discharge a cross-sectional study, 2022 // BMC Pediatrics. 2024. № 1 (24). С. 80.

99. Michaelis I. A. [et al.]. Growth of a cohort of very low birth weight and preterm infants born at a single tertiary health care center in South Africa // Frontiers in Pediatrics. 2023. (10).

100. Mohammad K. [et al.]. Consensus Approach for Standardizing the Screening and Classification of Preterm Brain Injury Diagnosed With Cranial Ultrasound: A Canadian Perspective // Frontiers in Pediatrics. 2021. (9).

101. Mulder H. [et al.]. Development of Executive Function and Attention in Preterm Children: A Systematic Review // Developmental Neuropsychology. 2009. № 4 (34). С. 393–421.

102. Nelson K. E. [et al.]. Language delays of impoverished preschool children in relation to early academic and emotion recognition skills // First Language. 2011. № 2 (31). С. 164–194.

103. Nepomnyaschy L. [et al.]. Developmental Outcomes of Late-Preterm Infants at 2 and 4 Years // Maternal and Child Health Journal. 2012. № 8 (16). С. 1612–1624.

104. Neri E. [et al.]. Parental Book-Reading to Preterm Born Infants in NICU: The Effects on Language Development in the First Two Years // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021. № 21 (18). С. 11361.

105. Nosarti C. Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes // Brain. 2002. № 7 (125). С. 1616–1623.

106. Nykamp K. [et al.]. Sherloc: a comprehensive refinement of the ACMG–AMP variant classification criteria // Genetics in Medicine. 2017. № 10 (19). С. 1105–1117.

107. O L., N B. Neurodevelopmental Outcome of Late Preterm Infants at 12 Months of Age // Clinics in Mother and Child Health. 2015. № 4 (12).

108. Ophelders D. R. M. G. [et al.]. Preterm Brain Injury, Antenatal Triggers, and Therapeutics: Timing Is Key // Cells. 2020. № 8 (9). С. 1871.

109. Orman A., Celik Y., Erdoğan S. When should a premature neonate (24?35 weeks) be discharged? five-year experience from a single-center neonatal intensive care unit in Türkiye // Turkish Journal of Medical Sciences. 2023. № 5 (53). С. 1244–1253.

110. Pal A., Pattnaik P., Borger J. Periventricular and Intraventricular Hemorrhage / A. Pal, P. Pattnaik, J. Borger, 2026.

111. Palanivel S. [et al.]. A Narrative Review of Neurodevelopmental, Psychiatric, and Behavioral Consequences of Preterm Birth // Cureus. 2025.

112. Papageorghiou A. T. [et al.]. The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018. № 2 (218). С. S630–S640.

113. Parikh N. A. [et al.]. Volumetric and anatomical MRI for hypoxic-ischemic encephalopathy: relationship to hypothermia therapy and neurosensory impairments. // Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2009. № 2 (29). С. 143–9.

114. Parodi A. [et al.]. Cranial ultrasound findings in preterm germinal matrix haemorrhage, sequelae and outcome // Pediatric Research. 2020. № S1 (87). С. 13–24.

115. Pascal A. [et al.]. The Impact of Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia on Mortality and Neurodevelopmental Outcome in Very Preterm and Very Low Birthweight Infants: A Prospective Population-based Cohort Study // The Journal of Pediatrics. 2023. (262). С. 113600.

116. Pecukonis M. [et al.]. Concurrent Social Communication Predictors of Expressive Language in Minimally Verbal Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder // Journal of Autism and Developmental Disorders. 2019. № 9 (49). С. 3767–3785.

117. Pérez-Pereira M. Prevalence of Language Delay among Healthy Preterm Children, Language Outcomes and Predictive Factors // Children. 2021. № 4 (8). С. 282.

118. Pierrat V. [et al.]. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study // BMJ. 2021. С. n741.

119. Pinheiro R. C., Martinez C. M. S., Fontaine A. M. G. V. Visual motor integration and overall development of preterm and at term children at the beginning of schooling // Journal of Human Growth and Development. 2014. № 2 (24). С. 181.

120. Posner M. I. [et al.]. Developing Attention: Behavioral and Brain Mechanisms // Advances in Neuroscience. 2014. (2014). С. 1–9.

121. Preterm Follow-up Guideline Development Group Guideline for Growth, Health and Developmental Follow-up for Children Born Very Preterm. / Preterm Follow-up Guideline Development Group, CRE in Newborn Medicine, Murdoch Children’s Research Institute, 2024.

122. Puia-Dumitrescu M. [et al.]. Survival, Morbidities, and Developmental Outcomes among Low Birth Weight Infants with Congenital Heart Defects // American Journal of Perinatology. 2021. № 13 (38). С. 1366–1372.

123. Qattea I. [et al.]. Survival of infants born at periviable gestation: The US national database // The Lancet Regional Health - Americas. 2022. (14). C. 100330.

124. Ribas S. A., Paravidino V. B., Soares F. V. M. Comparison of growth curves in very low birth weight preterm infants after hospital discharge // European Journal of Pediatrics. 2022. № 1 (181). C. 149–157.

125. Richards S. [et al.]. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // Genetics in Medicine. 2015. № 5 (17). C. 405–424.

126. Romeo D. M. [et al.]. Neurodevelopmental outcome at 12 and 18 months in late preterm infants // European Journal of Paediatric Neurology. 2010. № 6 (14). C. 503–507.

127. Romeo D. M. [et al.]. Early psychomotor development of low-risk preterm infants: Influence of gestational age and gender // European Journal of Paediatric Neurology. 2016. № 4 (20). C. 518–523.

128. Rose S. A. Differential rates of visual information processing in full-term and preterm infants. // Child development. 1983. № 5 (54). C. 1189–98.

129. Rose S. A., Jankowski J. J., Feldman J. F. Speed of Processing and Face Recognition at 7 and 12 Months // Infancy. 2002. № 4 (3). C. 435–455.

130. Salas A. A. [et al.]. Risk Assessment of Cognitive Impairment at 2 Years of Age in Infants Born Extremely Preterm Using the INTERGROWTH-21st Growth Standards // The Journal of Pediatrics. 2024. (275). C. 114239.

131. Salley B. [et al.]. Preverbal communication complexity in infants // Infancy. 2020. № 1 (25). C. 4–21.

132. Sansavini A. [et al.]. Does preterm birth increase a child's risk for language impairment? // Early Human Development. 2010. № 12 (86). C. 765–772.

133. Schaly S. [et al.]. Reimagining Play: Build a TechToy with Me - Partnering with Parents for Children with Cerebral Palsy // International Journal of Disability, Development and Education. 2026. C. 1–11.

134. Schuler R. [et al.]. Neonatal Outcome and Treatment Perspectives of Preterm Infants at the Border of Viability // Children. 2022. № 3 (9). C. 313.

135. Selvanathan T. Head growth trajectories as a window into neurodevelopment in preterm infants // Jornal de Pediatria. 2024. № 5 (100). C. 458–459.

136. Senna I. [et al.]. Infants' Visual Recognition of Pincer Grip Emerges Between 9 and 12 Months of Age // Infancy. 2017. № 3 (22). C. 389–402.

137. Serino G. [et al.]. Neural bases of sustained attention during naturalistic parent-infant interactions // Scientific Reports. 2025. № 1 (15). C. 38220.

138. Setänen S. [et al.]. The motor profile of preterm infants at 11 y of age // Pediatric Research. 2016. № 3 (80). C. 389–394.

139. Shafey A. [et al.]. Outcomes and resource usage of infants born at ≤ 25 weeks gestation in Canada // Paediatrics & Child Health. 2020. № 4 (25). C. 207–215.

140. Stene-Larsen K. [et al.]. Communication Impairments in Early Term and Late Preterm Children: A Prospective Cohort Study following Children to Age 36 Months // The Journal of Pediatrics. 2014. № 6 (165). C. 1123–1128.

141. Stoll B. J. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection // JAMA. 2004. № 19 (292). C. 2357.

142. Sultana S. [et al.]. The prevalence of long-term neurodevelopmental outcomes in preterm-born children in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of developmental outcomes in 72 974 preterm-born children // Journal of Global Health. 2025. (15). C. 04106.

143. Taylor G. H. [et al.]. Verbal Memory Deficits in Children with Less than 750 g Birth Weight // Child Neuropsychology. 2000. № 1 (6). C. 49–63.

144. Taylor G. L., O'Shea T. M. Extreme prematurity: Risk and resiliency // Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care. 2022. № 2 (52). C. 101132.

145. Thomas B. L., Karl J. M., Whishaw I. Q. Independent development of the Reach and the Grasp in spontaneous self-touching by human infants in the first 6 months // Frontiers in Psychology. 2015. (5).

146. Tseng W.-L. [et al.]. Risk Factors of Language Delay at Two Years of Corrected Age among Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants: A Population-Based Study // Children. 2023. № 2 (10). C. 189.

147. Vignolle G. A. [et al.]. Predicting Outcomes of Preterm Neonates Post Intraventricular Hemorrhage // International Journal of Molecular Sciences. 2024. № 19 (25). C. 10304.

148. Villar J. [et al.]. Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change // Pediatrics. 2018. № 2 (141).

149. Vries D. N., Bos N. A. The motor repertoire of extremely low-birthweight infants at term in relation to their neurological outcome // Developmental Medicine & Child Neurology. 2011. № 10 (53). C. 933–937.

150. Whitehead H. V. [et al.]. The Challenge of Risk Stratification of Infants Born Preterm in the Setting of Competing and Disparate Healthcare Outcomes // The Journal of Pediatrics. 2020. (223). C. 194–196.

151. Williams J. [et al.]. Motor imagery skills of children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Developmental Coordination Disorder // Human Movement Science. 2013. № 1 (32). C. 121–135.

152. Wolke D. [et al.]. Specific Language Difficulties and School Achievement in Children Born at 25 Weeks of Gestation or Less // The Journal of Pediatrics. 2008. № 2 (152). C. 256-262.e1.

153. Yang M. [et al.]. Mortality and Morbidities according to Time of Birth in Extremely Low Birth Weight Infants // Journal of Korean Medical Science. 2021. № 13 (36).

154. Zhou M. [et al.]. Reforming early intervention for premature infants: insights into integrated nursing and medical care in Western China // Frontiers in Pediatrics. 2024. (12).

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(Регистрационная форма пациента)

Регистрационная форма

ФИО ребенка_____

Пол: М ◯ **Ж** ◯

ФИО специалиста_____

ФИО родителя_____

Сводные результатов подтестов

	день	месяц	год
дата тестирования			
дата рождения			
возраст			
корректировка возраста для недоношенных			
скорректированный возраст			

Возраст	Начальная точка
16 д – 1 м. 15 д.	A
1 м. 16 д. – 2 м. 15д.	B
2 м. 16 д. – 3 м. 15д.	C
3 м. 16 д. – 4 м. 15д.	D
4 м. 16 д. – 5 м. 15д.	E
5 м. 16 д – 6 м. 15 д.	F
6 м. 16 д. – 8 м. 30д.	G
9 м. 0 д. – 10 м. 30д.	H
11 м. 0д. – 13м. 15д.	I
13 м.16д.– 16м.15д.	J
16 м.16д.–19 м.15д.	K
19 м.16 д.–22м.15д.	L
22 м.16 д.–25м.15д.	M
25 м.16 д.–28м.15д.	N
28 м.16 д.–32м.30д.	O
33 м.0 д. –38 м.30 д.	P
39 м. 0 д. – 42м.15д.	Q

Преобразование необработанных значений в стандартные значения

когнитивная шкала					

языковая шкала		
восприятие языка		
использование языка		
сумма		

моторная шкала		
мелкая моторика		
крупная моторика		
сумма		

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(Шаблон клинической оценки риска развития задержки психомоторного развития у недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ)

ФИО пациента:

Дата рождения:

ПРИЗНАК	БАЛЛЫ
Гестационный возраст (ГВ) при рождении менее 28 недель	**3**
Длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) (более 76 часов)	**1**
Длительное пребывание в ОРИТН (более 24 суток)	**1**
Длительное пребывание в стационаре (более 63 суток)	**2**
Бронхолегочная дисплазия (БЛД)	**3**
Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ)	**3**
Ретинопатия недоношенных 1 стадии (РН 1 стадии)	**2**
Сумма баллов	_____

Интерпретация риска

Сумма баллов	Клинический риск
0	нет риска
1-3	низкий
4-6	умеренный
7 и более	высокий