Федеральное государственное автономное учреждение
"Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Павлюкова Елена Викторовна

Особенности развития недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии в раннем возрасте.

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Давыдова Ирина Владимировна
Научный консультант:
доктор педагогических наук, профессор РАО
Лазуренко Светлана Борисовна

Москва – 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений……... 5

Введение……. 7

Глава I. Современные представления о последствиях перинатальной патологии недоношенных детей в раннем возрасте…….……..17

1.1. Современные возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатальной патологии детей, рожденных раньше срока…….....17

1.2. Факторы риска рождения недоношенного ребенка ……23

1.3. Современные представления о бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии…….29

1.3.1. Эпидемиология, классификация и управляемые факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей..……..…30

1.3.2. Современные представления о бронхолегочной дисплазии в структуре последствий перинатальной патологии у детей, рожденных раньше срока...34

1.4. Возможности инструментальной оценки последствий перинатальной патологии недоношенных детей……..…….36

1.5. Современные возможности оценки нервно-психического развития и социального взаимодействия с окружающей средой детей, рожденных раньше срока, с последствиями перинатальной патологии …….…….39

Глава II. Материалы и методы исследования…….49

2.1. Клинико-анамнестическая характеристика недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии..……51

2.2. Лабораторно-инструментальное обследование детей в изучаемых группах……...53

2.2.1. Высокотехнологичные инструментальные методы лучевой диагностики……..53

2.2.2. Высокотехнологичные методы функциональной оценки респираторной системы недоношенных детей……...…..55

2.3. Оценка нервно-психического развития и социального взамидействия с окружающей средой недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии……....60
2.4. Методы статистической обработки результатов исследования...…….……62
Глава III. Современная оценка факторов риска задержки физического развития недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии…….64
3.1. Характеристика соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей недоношенных детей с последствиями перианатльной патологии……...64
3.2. Особенности неонатального периода и их влияние на дальнейшее физическое развитие недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии…….……68
3.3 Объемные показатели функции внешнего дыхания как параметр физического развития недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, сформировавших и не сформировавщих бронхолегочную дисплазию…….……..89
3.3.1. Результаты инструментальных исследований объемных показателей функции внешнего дыхания у недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии……89
3.3.2. Возрастная динамика объемных показателей флоуметрии спокойного дыхания у недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии……93
3.3.3. Возрастная динамика объемных показателей воздушной плетизмографии у недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии..……103
Глава IV. Современные возможности реабилитации и социализации детей, рожденных раньше срока, в зависимости от вариантов их нервно-психического развития ……112

4.1. Характеристика вариантов нервно-психического развития недоношенных детей с последствиями сочетанной перианатльной патологии……..112
4.2. Особенности социального взаимодействия с окружающей средой недоношенных детей с последствиями сочетаной перинатальной патологии…….....125
4.3. Сравнительный корреляционный анализ вариантов нервно-психического развития недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии с показателями их физического развития, включая объемные параметры функции внешнего дыхания……...130
Глава V. Современная оценка влияния бронхолегочной дисплазии на физическое, нервно-психическое развитие и социальное взаимодействие с окружающей средой недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС в раннем возрасте (обсуждение результатов)……...135
Выводы……148
Практические рекомендации…….……150
Приложения…….……..151
Список литературы…….……152

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛД – Бронхолегочная дисплазия

ВЖК – Внутрижелудочковое кровоизлияние

ВДП – Верхние дыхательные пути

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПС – Врожденный порок сердца

ВП – Воздушная плетизмография

ВРТ – Вспомогательные репродуктивные технологии

ДН – Дыхательная недостаточность

ДО – Дыхательный объем легких

ДЦП – Детский церебральный паралич

ЗВУР – Задержка внутриутробного развития

ИВЛ – Искусственная вентиляция легких

ИПР – Индивидуальная программа развития

КТ ОГП – Компьютерная томография органов грудной полости

ЛГ – Легочная гипертензия

МАРС – Малые аномалии развития сердца

МРТ – Магнитно-резонансная томография

НМТ – Низкая масса тела

НЭК – Некротический энтероколит

НК – Недостаточность кровообращения

НСГ – Нейросонография

НПР – Нервно-психическое развитие

ОНМТ – Очень низкая масса тела

ОАП – Открытый артериальный поток

ОЕЛ – Общая емкость легких

ООЛ – Остаточный объем легких

ООО – Открытое овальное окно

ССС – Сердечно-сосудистая система

СКВ – Скорригированный возраст

ПВЛ – Перивентрикулярная лейкомаляция

ППП ЦНС – Последствия перинатального поражения центральной нервной системы

ПрАООП – Примерная адаптированная основная образовательная программа

РДСН – Респираторный дистресс-синдром новорожденных

РСВИ – Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция

ФВД – Функция внешнего дыхания

ФПН – Фетоплацентарная недостаточность

ФСД – Флоуметрия спокойного дыхания

ЦИ – Церебральная ишемия

ЧД – Частота дыхания

ЭКГ – Электрокардиография

ЭНМТ – Экстремально низкая масса тела

APGAR – Appearance Pulse Grimace Activity Respiration

FiO_2 – Фракция кислорода во вдыхаемом воздухе

NCPAP – Nose Constant Positive Airway Pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры)

PPV – Positive Pressure Ventilation (постоянное положительное давление в дыхательных путях)

TGV – Thoracic gas volume (объем газа в грудной полости)

Vt – Tidal Volume (объем дыхания методом воздушной плетизмографии)

VT – Tidal Volume (объем дыхания методом флоуметрии спокойного дыхания)

TV/kg – Относительный объем дыхания, измеряемый методом флоуметрии спокойного дыхания (мл/кг)

FRC – Функциональная остаточная емкость легких, измеренная методом воздушной плетизмографии (мл)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В настоящее время в Российской Федерации наряду с уменьшением показателя младенческой смертности наблюдается устойчивая тенденция увеличения частоты рождения недоношенных детей [160]. Согласно данным литературы, доля преждевременных родов в разных странах составляет около 15% [153]. Благодаря развитию высокоэффективных неонатальных технологий (антенатальной профилактике респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН), малоинвазивной респираторной терапии согласно стратегии защиты легких, оказанию первичной реанимационной помощи новорожденному в родильном зале), а также усовершенствованию маршрутизации больных и современному оснащению стационаров перинатальных центров количество детей, рожденных преждевременно, продолжает увеличиваться [11, 40, 113]. В данной категории больных сохраняется высокий риск перинатальной и младенческой смертности, а также развития тяжелых инвалидизирующих осложнений в последующем [217, 148].

Термин «перинатальное поражение нервной системы» включает ряд патологий головного, спинного мозга и периферических нервов, которые объединены по времени воздействия повреждающих факторов [11]. Перинатальная гипоксия лидирует среди причин младенческой смертности, преимущественно за счет поражения ЦНС, с формированием в дальнейшем детского церебрального паралича (ДЦП), симптоматической эпилепсии, гидроцефалии, задержки умственного развития, патологии органа зрения и слуха, а также формирования хронических заболеваний дыхательной системы [88]. Прогнозирование исходов церебральной ишемии у детей раннего возраста остается одной из ведущих задач современной педиатрии. Однако, реализация в практике затруднена в связи с высокой пластичностью коры головного мозга и отсутствием данных о функциональных резервах

ЦНС у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста при рождении [11].

Важным проявлением последствий перинатальной патологии является бронхолегочная дисплазия (БЛД), формирование которой в неонатальном периоде, наряду с другими факторами, в значительной степени обусловлено гипоксией [8, 38, 101]. Бронхолегочная дисплазия является многофакторным заболеванием. Гестационный возраст при рождении, методы респираторной поддержки и лекарственная терапия оказывают определяющее воздействие на формирование и течение данной патологии, попадающей в сферу интересов педиатров, неонатологов и пульмонологов. На современном этапе развития медицины для улучшения состояния здоровья детей, рожденных преждевременно, усовершенствован комплекс высокоэффективных пренатальных и постнатальных технологий: прегравидарная подготовка беременных, антенатальная профилактика РДСН, реанимационные стратегии, малоинвазиная респираторная терапия, своевременная маршрутизация больных [55, 113]. Но, несмотря на повышение уровня технического оснащения стационаров для выхаживания недоношенных детей, по данным литературы, БЛД развивается у 28-33% пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [97, 122].

Благодаря повышению эффективности реанимационных мероприятий, нацеленных на профилактику гипотермии, соблюдение стратегии защиты легких с профилактическим и терапевтическим применением препаратов сурфактанта, ранним проведением респираторной поддержки постоянным положительным давлением в дыхательных путях (Nose Constant Positive Airway Pressure, NCPAP), ранним медикаментозным или хирургическим закрытием гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП), кофеинотерапией, применением витамина А и других эффективных стратегий, мы можем наблюдать патоморфоз БЛД с преобладанием новой формы данного заболевания [8, 23]. Однако, количество пациентов с последствиями сочетанной перинатальной патологии, перенесших

критические состояния периода новорожденности с формированием в последующем инвалидности, значительно не изменилось. В связи с чем, существует необходимость проведения ретроспективной оценки неонатального периода развития детей, рожденных преждевременно, в современных условиях и выявления значимых для прогноза их физического и нервно-психического развития факторов риска путем проспективного наблюдения пациентов. Учитывая сочетанное страдание головного мозга и респираторной системы, обусловленное гипоксией, новые исследования с помощью современных высокотехнологичных методов позволят выявить объективные критерии степени влияния БЛД на последствия перинатальной патологии центральной нервной системы (ППП ЦНС) у детей, рожденных раньше срока**.**

Степень разработанности темы.

Социально-экономическая значимость последствий перинатального поражения ЦНС у детей, рожденных раньше срока, остается актуальной проблемой здравоохранения. При изучении научной литературы, посвященной проблеме физического, нервно-психического развития недоношенных, сформировавших БЛД в сочетании с перинатальным поражением ЦНС, было отмечено недостаточное изучение объемных параметров функции внешнего дыхания у данного контингента больных, а также темпов нервно-психического развития и особенностей социального взаимодействия с окружающей средой. В настоящее время проблема является актуальной в связи с тяжестью состояния этих пациентов, вызванной сочетанием глубокой недоношенности и поражением ЦНС с формированием соматических заболеваний, свойственных детям с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. В отечественной и зарубежной литературе представлены научные исследования, касающиеся изучения объемных параметров функции внешнего дыхания у пациентов с БЛД в анамнезе в школьном возрасте. Однако, данные параметры у детей раннего возраста практически не

изучены. Учитывая вероятность частых обострений БЛД у недоношенных детей с перинатальным поражением ЦНС, особую целесообразность приобретает мультидисциплинарный подход к ведению таких пациентов с целью профилактики задержки нервно-психического развития (НПР). В настоящее время необходимо обобщение данных мировой литературы, а также анализ собственных данных, касающихся физического и нервно-психического развития пациентов с последствиями сочетанной перинатальной патологии, что представляет как научную, так и практическую значимость.

Цель исследования - определить особенности физического, нервно-психического развития и социального взаимодействия с окружающей средой недоношенных детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы, сформировавших бронхолегочную дисплазию до 18 месяцев скорригированного возраста.

Критерии включения в исследование:

1. Гестационный возраст при рождении менее 37 недель.
2. Наличие последствий поражений ЦНС гипоксического генеза.

Критерии исключения из исследования:

1. Генетически обусловленное заболевание.
2. Синдромальное состояние.
3. Дети с врожденными аномалиями развития головного мозга.
4. Дети с врожденными пороками респираторного тракта, муковисцидозом, врожденным стридором.
5. Дети с поражениями ЦНС преимущественно в результате родовой травмы.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы **задачи исследования:**

1. Изучить особенности неонатального периода и степень их влияния на нервно-психическое развитие недоношенных детей с последствиями

перинатального поражения центральной нервной системы, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию.

2. Оценить динамику физического развития недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии по результатам антропометрии и современного инструментального обследования объемных параметров внешнего дыхания до 18 месяцев скорригированного возраста.

3. Оценить динамику нервно-психического развития недоношенных детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию, в декретированные сроки до 18 месяцев скорригированного возраста.

4. Выявить и описать особенности социального взаимодействия с окружающей средой у недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии с 12 до 18 месяцев скорригированного возраста в зависимости от темпов их нервно-психического развития.

5. На основании клинико-анамнестических данных и результатов инструментального обследования разработать алгоритм ведения недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии в раннем возрасте.

Научная новизна

Впервые определены факторы риска задержки физического и нервно-психического развития недоношенных детей с последствиями сочетанного поражения центральной нервной системы и респираторного тракта.

Впервые проведен анализ взаимовлияния последствий перинатального поражения ЦНС и респираторного тракта у недоношенных детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию. Определены особенности течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС с помощью современных инструментальных методов исследования.

Впервые проведен анализ объемных параметров функции внешнего дыхания у недоношенных пациентов двумя высокотехнологичными методами исследования - флоуметрией спокойного дыхания и воздушной плетизмографией в динамике. Впервые выявлено снижение объема дыхания на 20% у недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, сформировавшими новую форму БЛД.

Впервые проведена оценка объема газа в грудной полости, полученного методом воздушной плетизмографии как параметра физического развития недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии.

Впервые оценена динамика нервно-психического развития недоношенных детей с перинатальным поражением ЦНС в декретированные сроки до 18 месяцев скорригированного возраста в зависимости от факта формирования бронхолегочной дисплазии. Определено, что формирование сочетанной перинатальной патологии (последствий перинатального поражения ЦНС и бронхолегочной дисплазии) у недоношенных детей является фактором риска задержки нервно-психического развития и появления особенностей социального взаимодействия с окружающей средой, что в последующем осложняет социализацию детей.

Создан алгоритм ведения пациентов с последствиями сочетанной перинатальной патологии в раннем возрасте на основании данных клинико-инструментального обследования до 18 месяцев скорригированного возраста.

Теоретическая и практическая значимость

Факторы риска задержки нервно-психического развития могут быть использованы на современном этапе в оценке течения БЛД и последствий перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией с целью оптимизации их ведения и снижения частоты инвалидизации данной когорты пациентов в дальнейшем.

Использование в клинико-диагностической работе двух методов оценки объемных параметров функции внешнего дыхания с дифференцированным подходом к выбору метода, позволит получить объективные данные о

состоянии респираторной системы недоношенного ребенка и его физическом развитии до 18 месяцев скорригированного возраста.

Включение специальной психолого-педагогической помощи в процесс реабилитации детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии позволяет создать оптимальные развивающие условия для появления у них разнообразных способов социального взаимодействия и активизации темпа нервно-психического развития.

Алгоритм ведения пациентов с последствиями сочетанной перинатальной патологии в раннем возрасте, созданный на основании данных клинико-инструментального обследования, может быть использован в неонатальных и педиатрических стационарах, центрах восстановительного лечения и реабилитации данной категории больных.

Полученные данные могут служить основой для разработки новых стандартов оказания медицинской и психолого-педагогической помощи детям с последствиями сочетанной перинатальной патологии для улучшения качества их жизни.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В настоящее время у детей, рожденных преждевременно, преобладает новая форма бронхолегочной дисплазии благодаря широкому внедрению современных протоколов выхаживания данного контингента больных с совершенствованием методик респираторной поддержки. Показано, что сочетание бронхолегочной дисплазии и последствий перинатального поражения центральной нервной системы, негативно влияет на темп нервно-психического развития и приводит к появлению особенностей социального взаимодействия с окружающей средой у данной когорты больных, что определяет необходимость более длительного катамнестического наблюдения, восстановительного лечения и реабилитации в рамках мультидисциплинарного подхода.

2. Оценка физического развития недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии может осуществляться с помощью не только

антропометрических методов исследования, но и объемных параметров функции внешнего дыхания в динамике до 18 месяцев скорригированного возраста. Методом воздушной плетизмографии в качестве параметра физического развития может оцениваться объем газа в грудной полости (TGV, мл), зависящий от массы тела, гестационного возраста при рождении и скорригированного возраста на момент исследования. Объемные параметры функции внешнего дыхания являются показателями физического развития, которые зависят от гестационного возраста при рождении, антропометрических показателей и возраста ребенка на момент обследования.

3. Несмотря на регрессивное течение бронхолегочной дисплазии по мере роста и созревания структур респираторной системы, у пациентов с новой формой заболевания сохраняется снижение объема дыхания на 20% за счет большей остаточной емкости легких, что способствует формированию более энергозатратного механизма дыхания, необходимого для обеспечения эффективного газообмена.

4. Выявлена взаимосвязь объемных параметров функции внешнего дыхания у недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии, со степенью тяжести и наличием осложнённого течения бронхолегочной дисплазии, а также с темпом их нервно-психического развития до 18 месяцев скорригированного возраста, что отражает взаимосвязь функциональных, морфологических и структурных нарушений легочной ткани и степени отставания нервно-психического развития от возрастного норматива.

5. Наличие особенностей социального взаимодействия с окружающей средой и отставания нервно-психического развития у недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии обуславливает необходимость их комплексного медицинского и психолого-педагогического ведения согласно представленному в работе алгоритму.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования использовались в научной и клинической работе отделения восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией, в настоящее время внедрены в работу отделения патологии раннего детского возраста, отделения специальной психологии и коррекционного обучения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Результаты исследования внедрены и используются в практической деятельности отделения патологии новорожденных ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения Москвы.

Степень достоверности результатов исследования

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается репрезентативной выборкой пациентов, использованием методологических стандартов научно-обоснованной медицинской практики, современных информативных методов лабораторного и инструментального обследования, адекватных методов анализа и статистической обработки данных.

Апробация работы

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на II конференции студентов и молодых ученых ФГБОУ ВО РНИМУ им. НИ. Пирогова Минздрава России «Педиатрические чтения» (Москва, 2016), IX междисциплинарной всероссийской конференции с междисциплинарным участием по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина-здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2016), XVIII Съезд педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2017).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, включая 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 1 монография (в соавторстве).

Личный вклад автора

Автором лично выполнена основная работа на всех этапах диссертации: анализ литературных источников и подготовка обзора литературы, постановка цели и задач исследования, формирование базы данных, ретроспективный анализ медицинской документации и проспективное наблюдение пациентов, статистическая обработка полученных данных и их интерпретация, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационной работы, выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, 1 приложения. Работа содержит 35 рисунков, 42 таблицы. Библиографический список представлен 234 источниками, из них 144 отечественных и 90 зарубежных авторов.

Глава I. Современные представления о последствиях перинатальной патологии недоношенных детей в раннем возрасте.

1.1. Современные возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатальной патологии детей, рожденных раньше срока.

В настоящее время одновременно с уменьшением показателя младенческой смертности в стране отмечается стойкая тенденция к увеличению числа детей, рожденных преждевременно. Факт рождения ребенка раньше срока является кризисным для семьи, а выхаживание таких пациентов в специализированных медицинских учреждениях требует больших финансовых затрат. Для этой категории больных зачастую необходимо проведение реанимационных мероприятий, мульти-дисциплинарного мониторинга состояния здоровья в неонатальном периоде, а также диспансерное наблюдение и реабилитация в дальнейшем [149]. Дети, рожденные на сроке гестации от 22 до 32 недель, являются наиболее сложным контингентом для выхаживания в силу их глубокой морфофункциональной незрелости. Оказание специализированной помощи данной группе пациентов сопряжено с большими финансовыми затратами, требует мультидисциплинарного наблюдения и длительной реабилитации [210]. Лидирующими причинами заболеваемости и смертности этих больных являются неврологические нарушения, патология респираторного тракта и последствия внутриутробного инфицирования. Снижению риска тяжелых осложнений и смертности у данной когорты больных способствует организация пренатального и постнатального наблюдения, с применением современных достижений медицины [27,141]. Однако, несмотря на оказание высокотехнологической специализированной медицинской помощи на всех этапах выхаживания недоношенных пациентов, на сегодняшний день не отмечено тенденции к снижению инвалидизации у данной когорты больных [165, 193, 175].

Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) приводят к инвалидизации в 15−30% у доношенных и 40−60% у недоношенных пациентов, в том числе, рожденных с ЭНМТ [15, 29, 226]. В дальнейшем у больных, перенесших гипоксически - ишемическое поражение ЦНС, могут развиться детский церебральный паралич (ДЦП), симптоматическая эпилепсия, слепота, глухота, задержка умственного развития, гидроцефалия. Постнатальная гипоксия также выступает одним из факторов риска формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) [8,38].

С 2011 года неонатологами и анестезиологами-реаниматологами накоплен большой опыт по совершенствованию медицинской помощи глубоконедоношенным пациентам, что способствовало существенному улучшению качества оказания первичной реанимационной помощи в родильном зале, модернизации интенсивной респираторной терапии, оптимизации профилактики нозокомиальных инфекций. Коэффициент выживаемости пациентов с ЭНМТ (процент выписанных из стационара к количеству детей, родившихся с массой тела менее 1000г) к 2015г в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ превысил 90%. Процент детей с ЭНМТ, сформировавших социально значимые осложнения со стороны ЦНС и органов чувств в возрасте 18 месяцев, снизился до 10% [45]. Те же изменения можно заметить и в динамике развития БЛД у недоношенных детей. В настоящее время формируются более легкие варианты течения БЛД с благоприятным исходом у большинства больных [42, 63]. Однако, в масштабах страны данная проблема остается нерешенной до настоящего времени и риск инвалидизации на фоне последствий перинатального поражения ЦНС и бронхолегочной системы у данной категории детей остается высоким. Недоношенность и перинатальная гипоксия по-прежнему остаются лидирующими факторами риска по формированию респираторной патологии раннего возраста. Совместно с увеличением частоты рождения глубоконедоношенных пациентов, отмечается рост респираторной

патологии, которая занимает значимое место в структуре общей детской заболеваемости в Российской Федерации [32, 38]. Ранняя диагностика перинатального поражения ЦНС и респираторного тракта, объективная оценка состояния здоровья больных с хроническими заболеваниями легких, прогнозирование течения и исходов заболеваний, обоснованный выбор эффективных мер профилактики и лечения приобретают особую актуальность.

Перинатальная гипоксия является лидирующей причиной младенческой смертности и инвалидности, в основном за счет патологии ЦНС, дыхательной и сердечно-сосудистой систем (ССС), органов зрения и слуха, с формированием в последующем ДЦП, симптоматической эпилепсии, слепоты, глухоты, задержки умственного развития, гидроцефалии [21, 44, 49, 88, 93]. Одним из наиболее тяжелых заболеваний, ассоциированным с нарушением моторной функции ЦНС, и занимающим лидирующую роль в структуре детской неврологической инвалидности в мире, является ДЦП [67]. По данным зарубежных авторов, показатели распространенности данной патологии крайне вариабельны и зависят от срока гестации: у недоношенных менее 28 недель до 15−30%, с 28 до 31 недель - 6,2%, с 32 - 36 недель - 0,7%, у доношенных новорожденных - 0,1% случаев [182]. В Российской Федерации заболеваемость ДЦП составляет в среднем 4–5 случаев на 1000 новорожденных [48].

Среди основных целей развития тысячелетия ООН к 2015 году в приоритете было обозначено снижение младенческой смертности, и в этом направлении достигнут значимый прогресс. На современном этапе основной акцент неонатологии и педиатрии смещен на наиболее актуальный вопрос качества оказания медицинской помощи и повышение уровня здоровья детей для возможности их последующей полноценной реализации в обществе, в связи с чем, основными задачами специалистов являются [89]:

1) внедрение современных методов диагностики сочетанной перинатальной патологии;

2) использование доказанной эффективной медикаментозной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями и протоколами ведения пациентов;

3) определение прогностически значимых факторов риска задержки физического и психомоторного развития, неврологического исхода у ребенка на основании современных клинико-инструментальных данных;

4) разработка эффективных методов комплексного восстановительного лечения и реабилитации для данного контингента больных.

Таким образом, ранняя диагностика патологии ЦНС и респираторного тракта, прогнозирование тяжелого течения и неблагоприятных исходов заболеваний, обоснованный выбор профилактических и лечебных мероприятий сохраняют свою актуальность.

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики с 2011 года количество детей-инвалидов в России увеличилось и составило к 2016 году 2% детского населения. В структуре причин инвалидности наиболее часто наблюдаются психические расстройства и расстройства поведения (22,8%), врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (20,6%), болезни нервной системы (20%) [117]. В связи с чем, продолжается разработка мер по совершенствованию первичной, вторичной и третичной профилактики инвалидности.

Первичная профилактика инвалидности у недоношенных детей включает следующие направления:

✓ Ограничение количества подсаженных эмбрионов при использовании вспомогательных репродуктивных технологий;

✓ Транспортировка ребенка в перинатальный центр in utero (заблаговременная транспортировка беременной);

✓ Пролонгирование беременности (при отсутствии пороков развития и жизнеугрожающих состояний плода);

✓ Антенатальная профилактика РДСН и церебральной патологии;

✓ Щадящие методы родоразрешения и своевременная первичная реанимационная помощь в родильном зале согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Первичная реанимация и интенсивная терапия в первые минуты, часы и дни жизни ребенка обычно относится к лечению (или к вторичной профилактике инвалидизирующих расстройств). Тем не менее, в случае глубоконедоношенных детей, это является первичной профилактикой, поскольку морфологический субстрат патологии у них формируется преимущественно постнатально, и адекватные реанимационные мероприятия позволяют эффективно использовать период так называемого «терапевтического окна» в профилактических целях [11].

Согласно приказу Министерства здравоохранения № 921н от 15 ноября 2012 года, наиболее значимыми технологиями первичной реанимации и интенсивного ухода для детей с ОНМТ и ЭНМТ являются:

✓ Эффективная и в то же время щадящая респираторная поддержка с заместительной терапией препаратами сурфактанта: высокочастотная осцилляторная вентиляция, «мягкие» режимы аппаратной ИВЛ, ранний переход на NCPAP;

✓ Современная аппаратура жизнеобеспечения (инкубаторы, аппараты для проведения щадящей респираторной поддержки, небулайзеры, мониторы, неинвазивные методы обследования);

✓ Постоянное мониторирование гемодинамики, дыхания, состояния ЦНС (в т.ч. пульсоксиметрия и мониторинг ЭЭГ);

✓ Адекватное парентаральное и «трофическое» энтеральное питание;

✓ Строго ограниченная и направленная фармакотерапия [12,117]

Принципы вторичной профилактики инвалидизирующих последствий (предупреждение тяжелого течения основного патологического процесса и его осложнений) и третичной профилактики (минимизация стойких нарушений здоровья) во многом сходны; конкретные задачи лечебно-профилактической работы определяются этапом выхаживания

недоношенного пациента. Особую важность приобретают современные медико-организационные технологии, обеспечивающие преемственность между различными этапами выхаживания и реабилитации пациентов, что позволяет постепенно вывести из состояния инвалидности до 20-25% больных [11].

Не менее важным аспектом проблемы является разработка ранних прогностических критериев развития тяжелых последствий перинатальной патологии. Для этого необходим анализ сопряженных с недоношенностью патологических состояний различных органов и систем. Неблагополучный период внутриутробной гипоксии и инфицирования, последующих реанимационных воздействий приводит к страданию всего организма ребенка, с наиболее тяжелыми последствиями для ЦНС [135]. Одномоментно страдают другие органы и системы, в первую очередь дыхательная, сердечно-сосудистая, зрительный анализатор и система крови [67, 182]. Согласно современным данным, благодаря частично расшифрованным эпигенетическим механизмам нейроэксперссии, пренатальная гипоксия/ишемия оценивается в качестве ведущего фактора программирования состояния здоровья и развития ребенка в будущем [69].

Ранняя организация комплексной помощи способствует формированию максимальных достижений в физическом и психомоторном развитии недоношенных детей, успешной социализации с последующей интеграцией в общество. На современном этапе в 45 регионах Российской Федерации проводится работа по ранней диагностике и профилактике инвалидизации пациентов на основе межведомственного взаимодействия с целью развития ранней помощи детям группы риска, инвалидам и больным с верифицированной генетической патологией с последующим сопровождением их семей. Согласно концепции развития ранней помощи до 2020 года, целевой группой являются семьи с детьми раннего возраста, с верифицированным отставанием в физическом или умственном развитии, нарушениями здоровья, с высокой вероятностью приводящие к задержкам

развития. Создание эффективных методик ранней диагностики нарушений функции зрения, речи, задержки психомоторного и умственного развития у недоношенных детей с ограниченными возможностями здоровья, сохраняет свою актуальность для расширения психолого-педагогической помощи, а также для определения критериев включения в программу детей, нуждающихся в ранней помощи [117].

1.2 Факторы риска рождения недоношенного ребенка.

Процесс развития, созревания и дифференцировки нервной системы плода и ребенка не является автономной реализацией генетических инструкций, а происходит под влиянием внешних факторов, формируя комплексный эпигенетический процесс [107]. Нервная система новорожденного характеризуется крайней морфологической и функциональной незрелостью, а последующее развитие запланировано природой на послеродовый период, причем его длительность не имеет себе равных во всем эволюционном ряду [140]. В то же время, мозг ребенка, рожденного раньше срока, в стадии интенсивного развития обладает значительными компенсаторными возможностями. Изучение ряда молекулярных механизмов нарушения развития мозга в перинатальном периоде позволило добиться успеха в раннем прогнозировании последствий перинатального поражения ЦНС с определением молекул-мишеней для нейропротекции [87,123].

В структуре детской инвалидности поражения ЦНС составляют около 50%, при этом в 70-80% случаев поражения нервной системы, способствовавшие инвалидизации и дезадаптации детей, были обусловлены преимущественно перинатальными факторами [22, 67]. Учитывая специфичность и тяжесть поражения ЦНС пациента, рожденного раньше срока, более трагическую роль в формировании здоровья ребенка преимущественно играют антенатальные факторы. Согласно современным данным, особую важность приобретают хроническая маточно-плацентарная

недостаточность, внутриутробное инфицирование, воздействие неблагоприятных экологических факторов среды [114, 115].

Со стороны материнского анамнеза выявлены следующие факторы риска рождения ребенка раньше срока:

- ✓ Экстрагенитальная патология женщины (заболевания ССС, почек, щитовидной железы, ожирение или низкая масса тела, сахарный диабет, бронхиальная астма, анемия, нарушение ритма сердца и др.);
- ✓ Возраст матери;
- ✓ Многоплодная беременность;
- ✓ Активное и пассивное курение, прием алкогольных напитков во время беременности;

Среди экстрагенитальной патологии женщин наибольший риск рождения ребенка с ОНМТ доказан для железодефицитной анемии у матери в первом и втором триместре беременности. При приеме препарата железа риск рождения ребенка с очень низкой массой тела (ОНМТ) был значительно ниже [173, 178]. Среди заболеваний респираторного тракта, влияющих на продолжительность беременности, ведущее место занимает бронхиальная астма (БА), определяющая высокий риск преждевременного родоразрешения (n = 21944; ОШ = 1,4; ДИ 95% 1,4_1,5) в группе беременных, с данным заболеванием. Доказана высокая вероятность развития БЛД в группе рожденных преждевременно детей у матерей с БА без базисной терапии глюкокортикостероидами во время беременности [186]. Среди патологии эндокринной системы матери, влияющих на исход беременности, лидируют гипофункция щитовидной железы и сахарный диабет. Доказана взаимосвязь верифицированного гипотиреоза во время беременности с высоким риском рождения преждевременно детей с ОНМТ [190]. У беременных женщин с сахарным диабетом больше вероятность макросомии плода, преэклампсии, оперативного родоразрешения, рождения ребенка раньше срока [221].

Согласно современным данным, возраст матери - важный прогностический критерий преждевременных родов. Больше вероятность рождения пациента с ОНМТ у беременных моложе 17 лет, что обусловлено более частой распространенностью анемии во время беременности, преждевременными родами, преэклампсией и оперативным родоразрешением в сравнении с матерями более старшего возраста [169]. В другом исследовании продемонстрировано увеличение риска рождения недоношенных детей в популяции женщин в возрасте с 12 до19 лет в сравнении с возрастной группой матерей 20 - 35 лет [158]. Также была установлена связь преждевременного родоразрешения с возрастом матери более 40 лет [163, 192, 222, 232]. Наиболее интересно исследование, в котором представлены результаты анализа течения беременностей, наступивших после применения репродуктивных вспомогательных технологий у матерей старше 50 лет. В данной группе была выявлена высокая частота осложненного течения беременности (артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет) и преждевременных родов [224].

Рождению раньше срока способствуют и антропометрические показатели беременных. Доказано, что низкий вес матери во время беременности ассоциирован с высоким риском преждевременных родов (ОШ = 1,1; ДИ 95% 1,0_1,3), рождением ребенка с ОНМТ (ОШ = 1,7; ДИ 95% 1,5_1,8) и задержкой внутриутробного развития плода (ОШ =1,9; ДИ 95% 1,7_2,1). С другой стороны, наличие ожирения у беременной является фактором риска развития гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии, преэклампсии, оперативным родоразрешением и послеродовым кровотечением [182, 215, 216].

Повышение риска развития преждевременных родов и формирования ДЦП регистрируется при многоплодной беременности: частота ДЦП в случае наличия одного плода составляет 0,2%, при двойне – 1,5%, при тройне – 8,0%, при четырехплодной беременности – 43% [191, 211].

Доказано негативное влияние на плод, задержку внутриутробного развития (ЗВУР) и достоверное увеличение риска рождения недоношенного ребенка активного и пассивного курения, употребления матерью алкогольных напитков во время беременности [49, 225]. Последний фактор способствует развитию плацента-ассоциированного синдрома, сопровождающегося отслойкой и предлежанием плаценты, ЗВУР плода, преэклампсией, рождением раньше срока и мертворождением [178]. Крайне интересны исследования, доказывающие протективный эффект высшего образования и трудовой деятельности матери во время беременности в отношении преждевременных родов и развития ЗВУР плода [16, 157].

Со стороны плода основными рисками преждевременного рождения выступают различные пороки развития, прогрессирующая хроническая гипоксия на фоне фетоплацентарной недостаточности, реализация внутриутробного инфицирования [16, 59, 73].

В основе патогенеза гипоксического повреждения головного мозга, определяющими тактику, объем и эффективность лечения, с непосредственным влиянием на последующий неврологических исход, выделяют два периода [58,87]:

- фаза ишемии с преобладанием преимущественно некротических процессов в ишемизированных областях;
- фаза реперфузии длительностью от 2 до 6 ч после перенесенной гипоксии (преобладают процессы апоптоза клеток, выходящих за ишемические области).

Длительность второй фазы является определяющей для периода «терапевтического окна», в процессе которого благодаря своевременно оказанной специализированной медицинской помощи, бóльшая часть изменений может носить обратимый характер [168].

Ведущим фактором в звене формирования церебральной ишемии с последующим развитием энергетического дефицита, лактатацидоза и фокальной ишемии является фетоплацентарная недостаточность. Гипоксемия

и ацидоз вызывают значительный сдвиг в гемо-, нейро- и ликвородинамике, способствуя возникновению гипоперфузии головного мозга [106, 135]. Определяющим фактором формирования вегетовисцеральных нарушений, приводящих к развитию неврологического дефицита как в постнатальном периоде, так и в отдаленных периодах онтогенеза, является гипоксическое поражение диэнцефальных структур, продолговатого мозга с расстройством нейроэндокринной регуляции [59, 108, 109]. Другим механизмом развития тяжелых соматовегетативных нарушений являются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), типичные для перинатальных поражений мозга у детей с ЭНМТ. Практически все геморрагические повреждения головного мозга обнаруживаются в конце раннего неонатального периода и только 10% — в более позднее время [35, 161, 230]. У недоношенных детей ВЖК возникают в 20−25% случаев, у детей с ЭНМТ — в 45%, как правило, при рождении или в первые 96 ч [177, 209, 219]. Катамнестические данные показали, что среди живых детей, перенесших ВЖК 3-й степени, существует высокий риск формирования ДЦП и когнитивного дефицита. Так, в группе детей с ВЖК 3−4-й степени (согласно классификации Papile) в 27% случаев был выявлен монопарез, в 67% — гемипарез, в 35% — парапарез, в 59% — трипарез, в 48% — тетрапарез, в 39% — гипотоническая форма церебрального паралича. У 14% детей не было верифицировано каких-либо значительных моторных нарушений [30, 209]. Геморрагические поражения в 3−15% случаев осложняются развитием геморрагического перивентрикулярного инфаркта с возможным формированием порэнцефалической кисты [161]. Также одним из осложнений внутрижелудочковых кровоизлияний является прогрессирующая гидроцефалия, с наиболее частым формированием (75% и более) при ВЖК III и IV степени, что требует оказания нейрохирургической помощи и взаимодействия специалистов различного профиля [95].

В настоящее время предложены три гипотезы патогенеза метаболических расстройств ЦНС новорожденных.

1. Церебральная гипотеза, согласно которой триггерным фактором является гипоксия, а повреждающее действие на головной мозг оказывают продукты патологического метаболизма. Данная гипотеза объясняет прямую взаимосвязь микроциркуляции крови с метаболизмом в головном мозге [103, 151, 196].

2. Глутаматная гипотеза предполагает возникающие вследствие гипоксии и активации каскада клеточных биохимических реакций нарушения функции клеток, приводящие к некрозу и апоптозу, при этом происходят накопление в головном мозге глутамата, гиперстимуляция глутаматных рецепторов с последующим каскадом биохимических реакций, сопровождающихся увеличением комплекса Ca^{2+} и зависимых от него процессов [228].

3. Гиперпродукция оксида азота. При внутриутробной гипоксии,продолжающейся длительно, повышается устойчивость организма к повторным эпизодам кислородного голодания, что обусловливает эволюционное изменение экспрессии генов, которые кодируют разные изоформы NO-зависимых реакций [54, 90,172].

Таким образом, гипоксическое поражение в зависимости от степени повреждения структур головного мозга имеет прогредиентный характер, а выявление психического и моторного дефицита на протяжении раннего онтогенеза следует рассматривать как феномен отсроченных страданий [37, 137, 159]. Одновременно с развитием современного потенциала диагностических и лечебных технологий в выхаживании и реабилитации глубоконедоношенных детей, оптимальными и эффективными остаются меры по профилактике сверхранних преждевременных родов. Снижение количества детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, совместно с оказанием им современной высокотехнологической медицинской помощи, позволит снизить процент инвалидизации пациентов и развития у них когнитивного и неврологического дефицита впоследствии [11, 28, 73].

1.3. Современные представления о бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии.

Находясь на стыке неонатологии и пульмонологии, проблема формирования и течения БЛД попадает в сферу интересов специалистов различного профиля. В последние годы варианты течения и клинико-функциональная оценка ее исходов являются одним из значимых направлений в научных исследованиях, как в нашей стране, так и за рубежом.

Прошедшее десятилетие ознаменовалось значимыми достижениями в изучении профилактики формирования, вариантов течения и исходов БЛД. Благодаря повышению эффективности реанимационных мероприятий, нацеленных на профилактику гипотермии, соблюдение стратегии «защиты легких» с профилактическим и терапевтическим применением препаратов сурфактанта, проведением щадящей респираторной поддержки NCPAP, ранним медикаментозным или хирургическим закрытием гемодинамически значимого открытого артериального протока, кофеинотерапией, применением витамина А и других эффективных стратегий, мы можем наблюдать патоморфоз заболевания с преобладанием новой формой бронхолегочной дисплазии [8, 23]. Классические формы данного заболевания при применении современных методов респираторной поддержки у детей с РДСН встречаются все реже [63].

Современная концепция этиопатогенеза, включающая в себя общие положения о многофакторности этой патологии, частое сочетание ее с другими последствиями перинатальной патологии, подчеркивает актуальность исследования о возможности влияния БЛД на формирование других последствий перинатальной патологии, в частности, поражения ЦНС, с целью определения прогностических факторов риска развития инвалидизирующих состояний у пациентов.

1.3.1 Эпидемиология, классификация и управляемые факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

В России проблема БЛД активно изучалась с 90х годов XX века [146, 203]**.** Диагностические и классификационные критерии БЛД претерпели многократные изменения и в современном варианте были утверждены на XVII конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» Союзом педиатров России и Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины в 2014г. Согласно принятому определению, БЛД является полиэтиологическим хроническоим заболеванием морфологически незрелых легких преимущественно глубоконедоношенных детей, в результате интенсивной терапии РДСН и/или пневмонии. Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью; характеризуется специфическими рентгенологическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка[136]. В зависимости от необходимости дополнительной оксигенации или респираторной поддержки в 36 недель СКВ или при выписке из стационара определяется степень тяжести течения заболевания (рис. 1.3.1).



Рис. 1.3.1. Определение и классификация БЛД [188].

Благодаря внедрению современных неонатальных технологий, по мере снижения неонатальной смертности пациентов с ОНМТ и ЭНМТ, за прошедшее десятилетие произошли изменения течения БЛД, преобладанием новой формы данного заболевания у большинства больных. К сожалению, число пациентов с бронхолегочной дисплазией не имеет тенденции к снижению. В целом частота БЛД увеличивается с уменьшением гестационного возраста и массы тела при рождении [38, 150]. В США БЛД развивается у 40–65 % детей с ГВ < 29 недель [219]. Реже БЛД встречается у недоношенных с ГВ старше 32 недель, преимущественно в классическом варианте [63,150].

Данные о распространённости бронхолегочной дисплазии по Российской Федерации в целом в настоящее время представлены не полно, имеющиеся сведения касаются частоты данной патологии отдельных региональных центров в различных популяциях детей [99]. По данным неонатального центра РДКБ (г. Уфа) в 2006—2012 годах, несмотря на увеличение доли маловесных детей с 14,7% в 2006 году до 20,5% в 2011 году и 29,2% в 2012 году, частота формирования БЛД у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель, находившихся на ИВЛ или получивших другую респираторную терапию в неонатальном периоде, снизилась с 31% в 2006 году до 21,4% в 2011 году и 14,3% в 2012 году [110]. По результатам выхаживания глубоконедоношенных детей в ФГБУ НЦАГиП Кулакова В.И. с 2007г по 2012г, было отмечено отсутствие тяжелых и среднетяжелых форм бронхолегочной дисплазии благодаря эффективному использованию методик введения сурфактанта и применением современных технологий респираторной поддержки при выхаживании недоношенных детей [62]. В настоящее время наиболее распространенными причинами смерти детей с БЛД являются сердечно-легочная недостаточность (вследствие формирования легочного сердца) и дыхательная недостаточность на фоне РСВИ [10, 98].

Течение и прогноз заболевания определяются развитием следующих осложнений: хроническая дыхательная недостаточность (15-60%), острая дыхательная недостаточность на фоне хронической (8-65%), легочная гипертензия (21-23%), легочное сердце (4%), системная артериальная гипертензия (13-43%), гипотрофия (25-40%) [6, 47, 100].

Функциональные нарушения легочной системы при БЛД уменьшаются по мере развития дыхательных системы и формирования новых альвеол. Длительно сохраняются рентгенологические изменения, гиперреактивность дыхательных путей, что обуславливает развитие бронхообструктивного синдрома в последующем [7]. Согласно последним данным, недоношенность в сочетании с инфекцией нижних дыхательных путей в раннем детстве являются факторами риска формирования хронической обструктивной бронхолегочной патологии в последующем [66]. Дети, сформировавшие бронхолегочную дисплазию, относятся к группе риска тяжелого течения РСВИ, что часто сопровождается развитием тяжелых бронхиолитов, с необходимостью проведения оксигенотерапии и ИВЛ. У части пациентов с тяжелым течением БЛД к 2-3 годам жизни определяются хронические заболевания легких такие, как эмфизема, облитерирующий бронхиолит, локальный пневмосклероз, что может являться следствием структурных изменений респираторной системы, которые сохраняются в более старшем возрасте. БЛД является фактором риска раннего развития хронической обструктивной болезни легких у взрослых [24].

БЛД является мультифакторным заболеванием, в развитии которого определены эндогенные и экзогенные факторы риска [42, 110, 146]. Недоношенность, низкая масса тела при рождении (<2500г), задержка развития легких, недостаточность антиоксидантной защиты, задержка внутриутробного развития, генетическая предрасположенность, белая раса, мужской пол верифицированы как ведущие немодифицируемые эндогенные факторы риска развития данного заболевания [10].

Выявлена взаимосвязь между формированием БЛД у детей с ОНМТ и гестационном возрастом при рождении менее 30 недель, хориоамнионитом у матери, наличием вентилятор-ассоциированной пневмонии и проведением более 3 гемотрансфузий в неонатальном периоде [234]. Хориоамнионит во время беременности ассоциирован с необходимостью интубации, средним количеством дней проведения ИВЛ и риском развития БЛД ($p< 0,05$) [202].

Пациенты с массой тела при рождении менее 1500 г характеризуются высоким риском возникновения апноэ, РДСН в неонатальном периоде, формированием БЛД, бронхиальной астмы и других респираторных заболеваний [102, 112].

Выявлена взаимосвязь между преждевременным рождением и формированием БЛД в раннем возрасте с отдаленными респираторными проблемами. При наблюдении в катамнезе среди недоношенных пациентов в дошкольном возрасте, чаще, чем у доношенных детей, определялись кашель и хрипы при дыхании холодным воздухом, ночной кашель, одышка, использование ингаляционных глюкокортикостероидов [227]. В группе детей с БЛД, рожденных преждевременно, высока вероятность формирования в последующем бронхиальной астмы. В то же время данное заболевание не рассматривается как исход БЛД [155, 201, 220].

К модифицируемым эндогенным факторам риска относят: недостаточность сурфактанта, РДСН, функционирующий ОАП, надпочечниковую недостаточность, синдром аспирации мекония, гастроэзофагеальный рефлюкс, легочное кровотечение, синдром утечки воздуха [10].

Описаны экзогенные модифицируемые факторы риска БЛД: ИВЛ с высоким давлением в дыхательных путях, врожденная и постнатальная нозокомиальная инфекция, дефицит витамина А, меди, цинка, селена, магния, избыток жидкости и отек легких [98].

Проведены исследования функции внешнего дыхания у недоношенных детей при катамнестическом наблюдении. Согласно полученным данным,

дети с гестационным возрастом при рождении менее 25 недель, к 11 годам жизни характеризовались более низкими показателями объема форсированного выдоха за первую секунду, транспорта газов и существенно более высокими значениями остаточного объема легких (ООЛ), отношения остаточного объема легких к общему объему легких. При этом частота формирования БЛД в изучаемой группе, согласно данным анамнеза, составила 71% [229].

В числе факторов, влияющих на вариант исхода БЛД, рассматривают тяжесть болезни и наличие сопутствующей патологии. Доказано влияние на прогноз данного заболевания тех же факторов, которые способствуют формированию БЛД и усугубляют тяжесть ее течения, прежде всего режима ИВЛ [180, 199]. Ввиду возможности тяжелых отдаленных последствий БЛД в настоящее время большое количество исследований направлено на изучение основных факторов риска хронизации бронхолегочного процесса у глубоконедоношенных пациентов.

1.3.2 Современные представления о бронхолегочной дисплазии в структуре последствий перинатальной патологии у детей, рожденных раньше срока.

В настоящее время особую актуальность приобретает исследование взаимовлияния различных проявлений перинатальной патологии. Очевидно, что сочетанное страдание ЦНС и респираторного тракта у недоношенного ребенка усугубляет тяжесть его состояния. В литературе не так много доказательств влияния сопутствующих заболеваний на тяжесть течения и исход БЛД. Выявлена взаимосвязь между развитием БЛД в популяции глубоконедоношенных новорожденных и нарушением физического и психомоторного развития. В одном исследовании были опубликованы результаты наблюдения за недоношенными детьми, имевшими хронические заболевания легких в возрасте 10 лет. Установлено, что 71% детей в изучаемой выборке в анамнезе имели задержку психомоторного развития, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, микроцефалию, поведенческие

нарушения и дефицит мелкой моторики [70, 198]. Согласно современным данным серьезные проблемы в состоянии здоровья у глубоконедоношенных детей не ограничивается неонатальным периодом. Крайняя незрелость всех жизнеобеспечивающих систем организма приводит к высокому риску развития хронических заболеваний, патологии роста и развития. Дети, родившиеся с ЭНМТ и ОНМТ, относятся к группе высокого риска инвалидизации по тяжелым заболеваниям ЦНС, органов дыхания, почек, сердца, органа зрения, слуха, ортопедической патологии и др.

Ретинопатия — одно из наиболее частых сопутствующих БЛД заболеваний — до недавнего времени не рассматривалась в качестве фактора, влияющего на исход БЛД, обсуждалась только общность их патогенеза. Согласно современным данным выявлено, что сочетание БЛД с ретинопатией влияет на смертность и инвалидизацию недоношенных детей [212]. Также доказана патогенетическая близость ретинопатии и БЛД у недоношенных детей: связующими оказались нарушения генной регуляции ангиогенеза [162, 197]. Выявлено негативное влияние гемодинамически значимого открытого артериального протока, легочной гипертензии, некротизирующего энтероколита на выживаемость недоношенных новорожденных [19, 31, 138, 156]. Изучено влияние на исход БЛД респираторно - синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ) [8, 9, 60]. Современные исследования касаются исхода как собственно БЛД, так и сопутствующих состояний. Поражение ЦНС, анемия и ретинопатия недоношенных, врожденные пороки сердца, белково-энергетическая недостаточность, отставания в росте - состояния, свойственные недоношенным и поэтому имеющие место у большинства детей с БЛД [2, 88]. Выявлена связь снижения толерантности к физической нагрузке у взрослых, имевших при рождении очень низкую массу тела. Повышение физической активности в этой популяции — путь к снижению частоты сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2-го типа, смертности от хронических обструктивных легочных заболеваний, риск которых очень

высок у данной категории больных [184, 185, 189]. Известный факт предрасположенности детей с БЛД к гастроэзофагеальному рефлюксу обсуждается с позиций патогенетической взаимосвязи [204].

Большое внимание уделяется таким последствиям поражения ЦНС, как нарушения социализации и интеграции в общество [71, 78, 167]

В настоящее время у детей с БЛД сохраняется повышенный риск развития респираторных инфекций, хронической обструктивной болезни легких [64]. Верификация исхода БЛД подразумевает под собой уточнение состояния респираторной системы ребенка, перенесшего механическую вентиляцию легких в неонатальном периоде, к моменту окончания раннего детского возраста. Профилактика неблагоприятных исходов БЛД с развитием хронического бронхолегочного процесса должна включать вакцинацию против РСВ, гриппа, пневмококковой, гемофильной инфекций [43, 63, 65, 130,131].

Таким образом, недоношенные дети с последствиями перинатального поражения ЦНС, нуждаются в длительном мониторинге на амбулаторном этапе с более углубленными параметрами диспансеризации в связи с необходимостью контроля функциональных параметров респираторной системы, физического, нервно-психического развития и социальной адаптации [5, 7, 96].

1.4. Возможности инструментальной оценки последствий перинатальной патологии у недоношенных детей.

Оценка структурных поражений ЦНС у недоношенных детей с ЦИ в анамнезе может быть произведена двумя современными методами нейровизуализации. Нейросонография (НСГ) - наиболее распространенный метод диагностики структурных поражений у недоношенных детей с ППП ЦНС, сохраняющий лидирующие позиции по применению в клинической практике в связи с неинвазивностью, отсутствием лучевой нагрузки и возможностью многократного динамического наблюдения [125]. Согласно современным данным, данный метод характеризуется высокой

чувствительностью и специфичностью при диагностике внутричерепных кровоизлияний, гидроцефалий, перивентрикулярной лейкомаляции [74, 230, 231]. Для проведения НСГ не требуется специальной подготовки пациентов, данный метод безопасен и доступен практически на всех этапах оказания медицинской помощи [147, 194, 205].

Перивентрикулярная ишемия часто верифицируется в качестве признака функциональной незрелости головного мозга недоношенного новорожденного [171]. Степень выраженности нарушений мозгового кровотока определяется функционированием ССС и степенью зрелости системы ауторегуляции гемодинамики мозга у ребенка к моменту рождения [26]. Изменения гемодинамических показателей в сосудах головного мозга в совокупности со структурными особенностями у глубоконедоношенных детей обуславливают патогенез интравентрикулярных кровоизлияний [50, 133]. Метод нейросонографии имеет ограничения: согласно данным литературы только у 30–60% детей с установленным диагнозом ДЦП по результатам НСГ в неонатальном периоде определялись патологические изменения [152, 206].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) также относится к эффективным методам нейровизуализации с возможностью получения послойных изображений головного мозга без лучевой нагрузки [194]. По сравнению с НСГ, МРТ характеризуется более высокой стоимостью обследования, необходимостью транспортировки к месту проведения исследования и седации пациентов раннего возраста, что компенсируется высокой информативностью исследования [166, 183]. На современном этапе внедрение магнитно-резонансных совместимых инкубаторных систем предоставило возможность безопасного проведения обследования с обеспечением терморегуляции и кардиореспираторного мониторинга, без дополнительной седации ребенка [145, 183, 207]. Патологические особенности, впервые выявленные по результатам МРТ головного мозга у недоношенных детей по достижении ими пятилетнего возраста,

представлены участками аномального сигнала в перивентрикулярной зоне, вентрикуломегалией, церебральной атрофией, гипоплазией мозолистого тела, уменьшением миелинизации [83, 200]. На современном этапе, кроме стандартного МРТ доступны такие методики, как диффузионно-тензорная томография и трактография, магнитно-резонансная спектроскопия, функциональная магнитно-резонансная томография, позволяющие обследовать ребенка в неонатальном периоде и прогнозировать его будущее развитие [52, 164, 218, 223].

Наиболее информативным исследованием, максимально отражающим особенности структурных нарушений головного мозга и проводящих путей у недоношенных детей с ППП ЦНС, является стандартная МРТ и диффузионно-тензорная томография. Стандартная МРТ позволяет оценить макроструктуру и дифференциацию серого и белого вещества головного мозга [194,187]. Наиболее интересны работы с включением диффузионно-тензорной МРТ и трактографии в стандартный протокол МРТ головного мозга недоношенных пациентов с постгипоксическим перинатальным поражением ЦНС в первом полугодии жизни, благодаря чему на основании микроструктурных изменений проводящих путей возможно прогнозирование развития моторного дефицита в первые 12−24 месяцев жизни [51,52,83]

У детей первого года жизни выбор объективных методов исследования нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) крайне ограничен. Отсутствие сотрудничества маленького ребенка с исследователем являлось значимым препятствием для проведения функциональных тестов. Медикаментозная седация не рекомендована в подобных ситуациях в связи с ее влиянием на дыхательный центр, а также на тонус гладкой мускулатуры респираторного тракта, что может привести к искажению результатов исследования [1, 4, 41, 91]. Настоящим прорывом для диагностики патологии респираторного тракта у пациентов с БЛД стало применение флоуметрии спокойного дыхания, рекомендованного Европейским Респираторным Обществом (ERS) и Американским Торакальным Обществом (ATS) у детей раннего возраста,

которые не способны к сотрудничеству с исследователем[170]. Данные метод не относится к инвазивным и позволяет проводить исследование в состоянии естественного сна, без медикаментозной седации, в связи с чем возможно получение достоверных результатов.

Возможность исследования дыхательной системы на первом году жизни наиболее важна в постнеонатальном периоде для недоношенных детей с РДСН, получавших длительную респираторную поддержку и сформировавших впоследствии БЛД.

1.5 Современные возможности оценки нервно-психического развития и социального взаимодействия с окружающей средой детей, рожденных раньше срока, с последствиями перинатальной патологии.

Нормальное функционирование головного мозга, сохранность органов чувств и благополучие социальной среды, в том числе правильное воспитание, обеспечивают оптимальный темп физического и нервно-психического (НПР) развития ребенка [33, 127]. Исследование НПР у недоношенного ребенка позволяет выявить индивидуальные характеристики и основные тенденции становления различных психологических достижений, определить благоприятные условия для реализации потенциальных его возможностей, использовать их с целью формирования компенсаторных механизмов в случае отклоняющегося развития [76, 144]. Анализ НПР необходимо осуществлять с учетом сведений о среде, в которой воспитывается ребенок. Специфическая социальная по своей природе активность ребенка за счет регулярного взаимодействия с окружающей средой последовательно усложняется за счет накопления практического опыта, благодаря чему происходит развитие ребенка. Чем разнообразнее и сложнее становятся взаимоотношения растущего ребенка с миром людей и вещей, тем больше изменяется и усиливается его обратное действие на них. Обобщение существующих научных данных об онтогенетических периодах нервно-психического развития ребенка в первые три года жизни и

качественная психологическая характеристика центральных достижений возраста представлена в таблице 1.5.1 [78, 105].

Таблица 1.5.1. Периоды психологического развития ребенка в первые три года жизни

Период (продолжительность)	**Описание**
I. Допсихической активности (0 - 1 месяц 29дней)	Бессознательные ответы ребенка на воздействие внешних раздражителей в виде сосредоточения и элементарных моторных актов.
II. Элементарной психической активности (2 - 3 мес. 29 дн.)	Появляется способность эмоционального взаимодействия с окружающим миром, дети начинают по-разному относиться к людям и сенсорным стимулам, овладевают возможностью согласованного эмоционального, двигательного и речевого ответа на знакомые сенсорные стимулы.
III. Дифференци-рованной психической активности (4 - 6 мес. 29 дн.)	Ребенок приобретает способность дифференцированно реагировать на внешнее воздействие, формируются первые привычки и предпочтения, навык непроизвольной имитации цепочки простых социальных мимических и двигательных актов взрослого, интонации и звуков речи.
IV. Согласованной психической активности (7 - 9 мес. 29 дн.)	Происходит объединение отдельных ощущений и преобразование их в сложные комплексы или ассоциации, проявляется способность к повторению знакомых, регулярно повторяющихся взаимодействий с близкими людьми и средой.
V. Самостоятельной психической активности (10−12 мес. 29 дн.)	К концу первого года жизни дети способны самостоятельно достигать поставленной цели путем произвольного использования статико-моторных навыков, подражать и самостоятельно копировать часто наблюдаемые действия взрослого. Это психологическое достижение становится основой достаточно быстрого развития равновесия, навыка постурального контроля

	положения тела, движений и сенсомоторной координации. Совершенствование движений позволяет ребенку в ходе имитации действий взрослого освоить умение самостоятельно выполнять предметные и орудийные действия с игрушками.
VI. Первых предметных действий (13−18 мес. 28 дн.)	Ребенок осваивает навык практической ориентировки в пространстве, появляются более совершенные формы умственного отражения действительности: перцептивное восприятие и обобщение, навык воспроизведения по памяти простых социально обусловленных действий с игрушкой, а также орудийные действия.
VII. Ориентировки на функциональное назначение предметов (19−24 мес. 29 дн.)	Благодаря регулярным практическим действиям с предметами происходит осознание их функциональных назначений и свойств. За это время практический опыт накапливается и претерпевает значительные качественные изменения, наличие которых обеспечивает возможность понимания и умения пользоваться символами и знаками, навык речевого общения стремительно совершенствуется.
VIII. Самостоятельной предметной деятельности (25−30 мес. 29 дн.)	Ребенок начинает соотносить слово с предметом и использовать знаковую функцию речи в ходе общения, самостоятельно по памяти устанавливает связи между предметами окружающей среды, воспроизводить с ними цепочку действий, которой его ранее обучил взрослый. Осознает социальные отношения между людьми, становится способен соблюдать социальные нормы поведения.
IX. Полной сформированности наглядно-действенного мышления (31−36 мес. 29 дн.)	Наглядно-действенное мышление достигает определенной степени зрелости, за счет чего появляется возможность усваивать новое от взрослого в речевой форме.

Согласно данным литературы, НПР детей с перинатальной патологией может развиваться в соответствии с одним из четырех вариантов [78]:

I вариант — близкий к нормальному, отмечается не более чем у 20% детей с ППП ЦНС в различных клинических вариантах, преимущественно в виде повышенной чувствительности и быстрой «истощаемости» при воздействии стимулов окружающей среды;

II вариант — незначительно отстающий от нормативного (задержанный). Верифицируется при отставании не более двух психологических периодов (эпикризных сроков). В тоже время, различные особенности психологического взаимодействия недоношенного пациента наблюдаются периодически и легко устраняются при проведении психолого-педагогической коррекции;

III вариант — отстающий от нормативного. Характеризуется медленным темпом НПР, с отставанием на несколько эпикризных сроков с большим числом устойчивых особенностей психологического взаимодействия ребенка с окружающей действительностью;

IV вариант — значительно отличающийся от нормативного. При данном варианте отмечается крайне медленный темп НПР с отставанием на 4 и более психологических периода.

Клинические сведения об особенностях здоровья, перинатальной патологии должны быть объединены с информацией о темпе НПР, этапах формирования новых способов взаимодействия с окружающей средой, индивидуальных психологических особенностях малыша, уровне социализации, которые были получены в ходе психолого-педагогической диагностики ребенка. Все дети с перинатальным поражением должны быть отнесены к группе высокого риска варианта НПР, отклоняющегося от норматива. Новорожденные с поражением ЦНС, наследственной патологией, врожденными пороками развития органов и систем имеют высокую степень риска возникновения нарушения НПР, в связи с чем имеют особые образовательные потребности и нуждаются в комплексной медико-

психолого-педагогической реабилитации, важной составляющей которой является коррекционно-педагогическая помощь, реализуемая специалистом педагогического профиля (педагогом-дефектологом), при обязательном участии родителей ребенка [20, 80, 142].

В настоящее время распространен термин «реабилитация», который включает в себя восстановление утраченных функций и создание условий для своевременного формирования новых умений и навыков. Многогранность проблем состояния здоровья маленьких пациентов требует создания продуманной многоступенчатой системы медицинской помощи с соблюдением следующих принципов [12, 89]:

- понимание организма как целостной динамичной системы;
- этапность оказания медицинской помощи: дети последовательно получают лечение на первом (родильный дом, отделение реанимации и интенсивной терапии), втором (отделение для недоношенных, отделение патологии новорожденных) этапах и восстановительное лечение на третьем этапе с последующим амбулаторным наблюдением;
- преемственность между этапами наблюдения;
- психолого-педагогическая коррекция (работа с ребенком и его семьей);
- использование как унифицированных, так и индивидуально ориентированных программ;
- нутритивная поддержка с участием специалиста-диетолога;
- обязательный контроль совокупной нагрузки при проведении реабилитации (индивидуализированный подход к детям с судорожным синдромом, гипотрофией и др.).

Внедрение и реализация таких программ предполагает комплексный подход к вопросу организации восстановительного лечения детей, рожденных преждевременно, с последствиями сочетанной перинатальной патологии, с соблюдением рациональной преемственности между этапами. Использование современных методов инструментальной диагностики

направлено на раннее выявление патологии у данной когорты пациентов [105].

На современном этапе выделяют медикаментозные, немедикаментозные и иммунопрофилактические методы восстановительного лечения, включая активную и пассивную иммунизацию. Не менее важными являются эффективное оказание нутритивной поддержки и психолого-педагогическая коррекция. На этапах лечения и реабилитации по отдельным нозологическим единицам у пациентов с последствиями сочетанной перинатальной патологии сложно использовать ряд медицинских препаратов, контролировать эффективность их применения, обусловленные особенностями фармакокинетики и фармакодинамики у данной категории больных [53, 142]. В настоящее время прослеживается тенденция к лимитированию лекарственной терапии в связи с возрастными ограничениями по ряду фармакологических препаратов. Превалируют немедикаментозные методы восстановительного лечения, которые, дополняя медикаментозную терапию, позволяют сформировать щадящую нагрузку на организм ребенка, рожденного преждевременно.

Значимые достижения в области вакцинации недоношенных детей получены в последнее время. В настоящее время многочисленные исследования продемонстрировали безопасность введения недоношенным детям как календарных, так и внекалендарных педиатрических вакцин (достижение защитного уровня антител при обычной частоте общих и местных реакций) [43, 65, 130,131].

Для достижения наибольшей эффективности в снижении частоты формирования инвалидизирующих состояний у пациентов с последствиями сочетанной перинатальной патологии выделены общие принципы реабилитации [11, 117]:

1) раннее начало реабилитации, включая недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении;

2) индивидуальный подход с позиций целостного организма ребенка с учетом гестационного возраста при рождении, тяжести течения основной патологии, совокупности сочетанных заболеваний, индивидуальных конституционально-генетических характеристик;

3) комплексное сочетание различных методик - медикаментозных, физических, психолого-педагогических, иммунопрофилактических и нутрициологических;

4) преемственность между различными этапами реабилитации с соблюдением логичной последовательности и мультидисциплинарного подхода;

Последовательное комплексное восстановительное лечение, начиная с отделения реанимации, стационаров I, II, III этапа выхаживания, до амбулаторно-поликлинической службы и реализации в семье больного ребенка, позволит максимально реализовать реабилитационный потенциал с улучшением неврологических исходов в будущем [57, 116, 144]. Однако ряд исследований показывают противоречивые данные в отношении краткосрочных и долгосрочных исходов познавательного развития у недоношенных пациентов, подчеркивая важность создания четких рекомендаций относительно длительности и интенсивности восстановительного лечения, с целью максимальной экономической эффективности применяемых методик [121]. Многие авторы указывают на наибольшую эффективность комплексной реабилитации в случае ее более раннего начала (до 6 месяцев жизни) [11, 36, 90]. Особенности недоношенного ребенка, особенно родившегося с ОНМТ и ЭНМТ, согласно ряду исследований, не разрешаются в раннем детстве, что обуславливает необходимость организации специальных центров» последующего наблюдения» как обязательного III выхаживания данной когорты больных [118,120]. Многолетний клинический опыт наблюдения отечественных и зарубежных авторов за развитием недоношенных детей подчеркивает необходимость создания доказательно-обоснованной программы

сопровождения данной когорты пациентов в рамках междисциплинарного подхода [119,121].

Для детей сформировавших БЛД, наряду с выхаживанием и реабилитацией особого внимания заслуживает профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ), которая является жизнеугрожающим состоянием для данной когорты пациентов, страдающих хроническими заболеваниями легких [8, 9, 13, 92, 181]. Безопасность применения паливизумаба у детей группы риска тяжелого течения РСВИ определена результатами многоцентровых исследований. Частота госпитализации недоношенных детей, имевших БЛД и не получивших иммунизацию паливизумабом, по данным литературы составляет 8,8–36,7% [179]. Внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение, позволяющее провести иммунопрофилактику тяжелого течения РСВИ у детей с последствиями перинатальной патологии, оптимизирует качество жизни этих больных, предотвращает хронизацию бронхолегочных заболеваний и инвалидизацию пациентов [40]. Продолжают разрабатываться экспериментальные и перспективные методы, способствующие профилактике формирования и лечению БЛД комбинацией противовоспалительных, антиапоототических веществ и антиоксидантной терапией. Ряд исследований посвящен эффективному использованию ингибиторов *а*-1- протеиназы, муколитиков, пентоксифиллина, инозитола и даже стволовых клеток [17, 39].

Для эффективной реабилитации детей, рожденных раньше срока, необходима единая методология наблюдения и лечения, основанная на знании анатомо-физиологических особенностей организма незрелого ребенка, закономерностей НПР и объективных данных о состоянии и степени повреждения ЦНС. Основным критерием эффективности терапии можно считать нормализацию темпов физического и нервно-психического развития, т.е. последовательного сокращения разницы между корригированным и фактическим возрастом ребенка за минимально возможное время [105].

На амбулаторно-поликлиническом этапе должно осуществляется восстановительное лечение недоношенных детей с легким течением последствий перинатальной патологии, а также катамнестическое наблюдение больных с тяжелым и среднетяжелым течением последствий перинатальной патологии. Создание системы восстановительного лечения с соблюдением преемственности между этапами, позволит значимо уменьшить инвалидизацию таких пациентов [57, 116].

Наиболее важными результатами комплексной медицинской реабилитации являются стабилизация и улучшение состояния здоровья, повышение жизнедеятельности, и, как следствие, профилактика инвалидизации ребенка [120]. Важными показателями полноценной жизнедеятельности глубоконедоношенных детей, наряду с физическим развитием, является и их последовательная социализация и успешная адаптация в постоянно изменяющихся условиях среды [2, 3, 56].

Социализация - это процесс усвоения ребенком культурных норм и социальных форм поведения, освоения социальных ролей, существующих в обществе. Адаптация - это, с одной стороны, процесс приспособления ребенка к изменяющимся условиям среды, обеспечивающийся рядом биологических и психологических факторов, с другой, состояние динамического соответствия, равновесия между организмом пациента и внешней средой. Социальная адаптация ребенка (англ. adaptation of child in society) - это процесс активного приспособления пациента к условиям социальной среды и жизни в обществе. Согласно вышеперечисленным определениям ребенок должен овладеть на определенном возрастном этапе необходимыми психологическими достижениями и качествами, наличие которых позволит ему осуществить взаимодействие и приспособление к окружающей действительности. Известно, что в возрасте 12 месяцев младенцы начинают активно использовать социальные формы взаимодействия с внешним миром. В частности, движения как средство познания среды, исследовательские возможности руки для изучения

сенсорных свойств объектов и выполнения социальных действий с предметом (соотносящих, предметных, орудийных). Одним из наиболее важных и совершенных способов социального взаимодействия является умение с помощью мимики, жестов, отдельных звуков, слогов и слов с многозначным значением общаться с взрослыми и влиять на их поведение. Эти социальные навыки младенцев ученые рассматривают в качестве предикторов их социализации и относят их к тем психологическим достижениям, которые обеспечивают успех социальной адаптации ребенка в будущем. Степень социализации и социальной адаптации детей с перинатальной патологией определяют их функционирование в обществе. Данный показатель является одним из наиболее важных при определении степени ограничения жизнедеятельности и установления ребенку инвалидности.

Таким образом, важными ключевыми условиями для полноценного развития нервной системы недоношенного ребенка с последствиями перинатального поражения ЦНС - своевременное выявление патологии, получение адекватной специализированной медицинской помощи, раннее начало комплексной терапии с соблюдением мультидисциплинарного подхода к детям группы риска и созданием адекватной развивающей среды. Для каждого недоношенного в соответствии с характером, структурой и степенью тяжести нарушений здоровья, вариантом и этапом нерно-психического развития должны быть созданы специальные условия среды, определен объем и методы комплексного восстановительного лечения, способствующие стимуляции психомоторного развития, повышению качества жизни с последующей успешной социализацией и реализацией его в обществе [105, 121].

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проводилось в течение 2012-2017 гг. путем ретро- и проспективного наблюдения на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (и.о. директора – проф. А.П. Фисенко) – в отделении восстановительного лечения детей с перинатальной патологией (заведующая – к.м.н Е.П. Зимина), отделении патологии раннего детского возраста (заведующая – к.м.н. Е.П. Зимина), отделении функциональной диагностики (заведующая - д.м.н. О.В. Кожевникова), отделении лучевой диагностики (заведующий - к.м.н. А.В. Аникин), отделения ультразвуковой диагностики (заведующий - к.м.н. Г.В. Ревуненков), отделение специальной психологии и коррекционного обучения (заведующая - д.пед.н, проф.РАО С.Б. Лазуренко). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн амбиспективного когортного рандомизированного исследования.

Для решения поставленных в работе задач были использованы следующие методы:

1. Анализ анамнестических и клинических данных наблюдаемых больных и ретроспективный анализ медицинской документации. Сбор и анализ демографических данных (пол, возраст), акушерско-гинекологического анамнеза матерей, анамнеза жизни детей (гестационный возраст и масса тела при рождении, оценка по шкале APGAR, длительность ИВЛ и кислородозависимости, наличия сопутствующей патологии).

2. В декретированные сроки проводилась клиническая оценка физического развития недоношенных детей (массо-ростовые показатели в динамике, соматический осмотр), оценка динамики объемных параметров внешнего дыхания путем проведения флоуметрии спокойного дыхания и исследования объема газа в грудной полости методом воздушной плетизмографии при помощи анализатора состава тела ребенка PEA POD.

3. Инструментальная оценка поражения структур головного мозга основными методами нейровизуализации: нейросонография (НСГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

4. Оценка нервно-психического развития недоношенных детей согласно методикам Г.В Пантюхина, К.Л Печора, Э.Л Фрухт; «ЯСЛИ» С.Б. Лазуренко в декретированные сроки (1-2 мес. 29дн., 3-5 мес. 29 дн., 6-8 мес. 29 дн., 9-11 мес. 29 дн., 12-18 мес. СКВ) [77, 78, 127, 128].

5. Оценка социального взаимодействия с внешним миром детей, рожденных раньше срока, производилась однократно в 12 - 18 месяцев СКВ (n=68) согласно балльной оценке по модифицированной методике Студеникина М.Я., Баркан А.И. [79, 81]. У недоношенных детей, сформировавших ДЦП - оценка уровня глобальных моторных функций по шкале GMFCS однократно в 12-18 месяцев СКВ [233].

6. Катамнестическое наблюдение недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии от 1 до 18 месяцев скорригированного возраста.

7. Методы математической статистики и корреляционного анализа.

Работа основана на амбиспективном анализе медицинской документации 256 детей, получавших лечение по поводу последствий перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза на протяжении 18 месяцев скорригированного возраста.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Гестационный возраст при рождении менее 37 недель.
2. Наличие последствий перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза.

Критерии исключения из исследования:

1. Генетически обусловленное заболевание.
2. Синдромальное состояние.
3. Дети с врожденными аномалиями развития головного мозга.
4. Дети с врожденными пороками респираторного тракта, муковисцидозом, врожденным стридором.
5. Дети с поражением ЦНС преимущественно в результате родовой травмы.

2.1. Клинико-анамнестическая характеристика недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии.

Произведен амбиспективный анализ медицинской документации 256 недоношенных детей, получавших лечение по поводу последствий перинатального поражения ЦНС на протяжении 18 месяцев скорригированного возраста, из них у 207 пациентов произведена ретроспективная оценка, 58 больных наблюдались проспективно. В соответствии с задачами исследования все недоношенные были разделены на 3 группы согласно классификации последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины [25, 72]. В связи с сочетанным страданием ЦНС и респираторного тракта у глубоконедоношенных детей вследствие перенесенной гипоксии, во всех трех группах были выделены дети, сформировавшие БЛД, с учетом формы заболевания.

Из 256 недоношенных с перинатальным поражением ЦНС было 141(59%) мальчиков и 115 (41%) девочек. Минимальный гестационный возраст составил 23 недели, максимальный – 36 недель. Масса тела при рождении составляла в среднем 1423,9 ± 640,7г. Среди детей, сформировавших БЛД, мальчиков было 90 (56%), девочек 72 (44%), минимальный гестационный возраст 23 недели, максимальный - 31 неделя, масса тела при рождении в среднем составила 985,3 ± 286,8г для новой формы заболевания и 1668,08 ± 616г для классической формы БЛД. Форму БЛД определяли (подтверждали) в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [10, 136]. Среди детей, не сформировавших БЛД, был 51 (54%) мальчик и 43 (46%) девочки, минимальный гестационный возраст 27 нед., максимальный гестационный возраст 36 нед., масса тела при рождении в среднем составила 1889,2 ± 602,1г. Катамнестическое наблюдение осуществлялось в динамике до 18 месяцев СКВ в течение 5 декретированных периодов:

- I период от 1 месяца до 2 месяцев 29 дней,
- II период от 3 месяцев до 5 месяцев 29 дней,
- III период от 6 месяцев до 8 месяцев 29 дней,
- IV период от 9 месяцев до11 месяцев 29 дней
- V период от 12 месяцев до 18 месяцев.

Все дети, включенные в исследование, получили комплексное клинико-инструментальное обследование, включавшее антропометрию, соматический осмотр пациентов, оценку неврологического статуса. Проводилось мониторирование частоты дыхания, частоты сердечных сокращений. Измерение антропометрических данных (масса и длина тела, окружность головы) было проведено в декретированные периоды. Была изучена масса, длина тела и окружность головы, отклонение значений z-score с использованием шкала Anthro, WHO, 2009. Оценка производилась согласно скорригированному возрасту недоношенного ребенка на момент обследования.

2.2. Лабораторно-инструментальное обследование детей в изучаемых группах.

Всем пациентам проводилось лабораторное обследование, включающее в себя клинический анализ крови, общий анализ мочи, по показаниям - исследование биохимических показателей в сыворотке крови.

Обследование инструментальными методами включало в себя нейросонографию (НСГ), эхокардиографию (ЭХОКГ) с использованием аппаратуры Logiq (General Electric, США).

2.2.1. Высокотехнологичные инструментальные методы лучевой диагностики.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась с использованием Signa HDx (General Electric, США). Измерение давления в легочной артерии проводили косвенным методом, путем расчёта по трикуспидальной регургитации при проведении ЭХОКГ. Оценка степени тяжести течения БЛД производилась методом компьютерной томографии органов грудной полости (КТ ОГП) с использованием аппаратуры Discovery CT750 HD (General Electric, США)

С момента описания бронхолегочной дисплазии, помимо клинико – анамнестических данных, существенную роль в диагностике формирования, течения и исходов БЛД играли рентгенологические критерии. В настоящее время существуют большие возможности для обследования детей с БЛД на основе высокотехнологичных методов, внедренных в педиатрическую практику. Мультислайсовая КТ ОГП высокого разрешения хорошо изучена и является «Золотым стандартом» в обследовании пациентов с БЛД, поскольку этот метод позволяет хорошо визуализировать структурные изменения легочной ткани, не определяемые на обзорной рентгенограмме грудной клетки, а также способствует определению характера и объема поражения бронхолегочной системы.

Шкала балльной оценки КТ ОГП



Тяжесть БЛД характеризовали как легкую, среднетяжелую, тяжелую на основании клинико-рентгенологических данных, специальный анализ тяжести течения БЛД проведен с использованием балльной шкалы оценки структурных изменений легких, выявляемых методом КТ ОГП. Балльная оценка результатов КТ проводилось по отечественной шкале по 5 основным рентгенологическим признакам (степень пневматизации легочной ткани; архитектоника легочного рисунка; перибронхиальные изменения; распространённость пневмофиброза; сердечно – сосудистые изменения). Сумма баллов менее 5 соответствует легкому течению БЛД, от 6 до 10 баллов – среднетяжелому течению и от 11 до 15 баллов – тяжелому течению заболевания [143].

Таблица 2.2.1.1 Рентгенологическая шкала оценки степени тяжести БЛД.

Признаки	**Баллы**		
	0-1	**2**	**3**
Степень пневматизации легочной ткани	Умеренное повышение	Повышение, неравномерность	Резкое повышение, неравномерность, буллы
Архитектоника легочного рисунка по долям лёгких	Обеднён, не деформирован	Обеднён, умеренно деформирован, интерстиций подчёркнут	Резко обеднён на периферии, деформирован
Перибронхиальные изменения легочной ткани	Незначительные	Умеренные, просветы бронхов сужены	Выраженные, просветы деформированы
Распространённость пневмофиброза	Отсутствует	Не выраженно, единичные спайки	Грубый фиброз с признаками объёмного уменьшения сегментов, множественные транспульмональные тяжи
Сердечно-сосудистые изменения: лёгочная гипертензия кардиомегалии	Отсутствуют	Умеренная лёгочная гипертензия, может быть кардиомегалии	Выраженная кардиомегалия или гипертрофия правого желудочка, лёгочная гипертензия
Результат оценки степени тяжести БЛД	**Лёгкое 1 - 5 баллов**	**Среднетяжёлое 6-10 баллов**	**Тяжёлое 11-15 баллов**

2.2.2. Высокотехнологичные инструментальные методы функциональной оценки респираторной системы недоношенных детей.

Оценка объемных параметров респираторной системы в грудном возрасте имеет важное прогностическое значение. По данным зарубежных ретроспективных исследований, некоторые показатели флоуметрии спокойного дыхания, полученные у детей первого года жизни, коррелируют с показателями функции внешнего дыхания (ФВД), измеренными у детей в старшем возрасте. Благодаря использованию двух современных высокотехнологических методов исследования была получена объективная оценка состояния респираторной системы пациентов с БЛД:

1. Флоуметрия спокойного дыхания (ФСД) в состоянии естественного сна с использованием педиатрического модуля «BabyBodyS» в составе программно-аппаратного комплекса «MasterScreen» компании JEAGER (США) и CareFusion Germany 234 GmbH (Германия) с возможностью оценки как объемных, так и скоростных показателей дыхательной системы.

2. Воздушная плетизмография (ВП) проводилась на анализаторе состава тела грудного ребенка PEA POD, Life Measurement Instruments (США).

Медицинская технология «Флоуметрия спокойного дыхания у детей первого года жизни» — высокотехнологичный эффективный метод исследования ФВД у пациентов раннего возраста, не способных к сотрудничеству с исследователем. Данный метод является неинвазивным, безопасным и высокоэффективным, позволяет проводить исследования в состоянии естественного сна без медикаментозной седации, что препятствует искажению функциональных показателей. Использование данной методики на первом году жизни позволяет сформировать группы риска по развитию хронической респираторной патологии (БЛД, облитерирующий бронхиолит, бронхиальная астма), обеспечить дифференцированный подход к выбору терапии диагностированных респираторных нарушений и контроль ее эффективности [7]. Пациенты с БЛД, находившиеся на базисной терапии будесонидом, в день исследования не получали ингаляцию препарата.

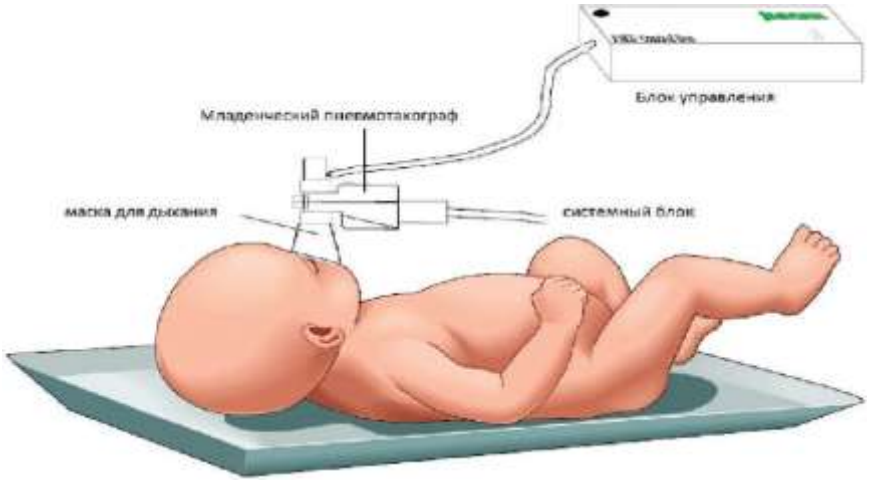


Рис.2.2.2.1 Схема модуля «BabyBodyS» с пневмотахографом.

При помощи респираторной маски подключенной к пневмотахографу, производится регистрация дыхательного паттерна, измеряется скорость вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. Во время исследования на экране монитора отображаются величины потока и объема воздуха, а также кривые «поток–объем». Паттерн дыхания - совокупность параметров, характеризующих объемно-временные отношения дыхательного акта. Респираторный паттерн при произвольном дыхании направлен на обеспечение требуемой альвеолярной вентиляции при наиболее экономичном режиме деятельности респираторных мышц (рис. 2.2.2.2) [174].

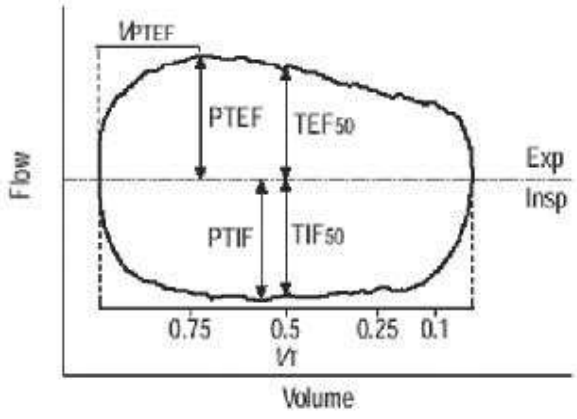


Рис.2.2.2.2. График петли «поток–объем». Эллиптическая форма петли соответствует энергетически наиболее выгодному дыхательному паттерну. flow – поток; volume – объем.

Наиболее распространенными референтными значениями показателей ФСД у детей раннего возраста можно считать результаты, полученные для доношенных детей первого года жизни, которые представлены в таблице 2.2.2.1.

Таблица 2.2.2.1. Рекомендуемые нормы для основных показателей флоуметрии спокойного дыхания у доношенных детей без респираторной патологии [174].

Показатели	**Ед. изм.**	**3 мес.**	**6 мес.**	**9 мес.**	**12 мес.**
TV	мл	40,7±14,5		51,5±14,5	75,2±17,7
TV/Kg	Мл/кг	8,7 – 9,3	8,6 – 10	8,3 – 10,6	8,3 – 10,6
RR	Мин	31 - 44	31 - 39	23 - 37	26 - 31
tl/tE	с	2,13 – 1,33	1,38	1,38	1,38
tPTEF%tE	с	0,29	0,26 – 0,29	0,26 – 0,29	0,26 – 0,29

Несмотря на определенные достижения в изучении механизмов возникновения, вариантов течения, и формирования исходов БЛД, остается значительный круг вопросов, требующих дальнейшего изучения. Объемные параметры функции внешнего дыхания у детей раннего возраста недостаточно освещены. При этом до настоящего времени не проводилась оценка фактического объема дыхания, включающего остаточный объем легких недоношенных в динамике. Принципиально новым высокотехнологичным и эффективным методом исследования объемных параметров функции внешнего дыхания у недоношенных с сочетанной патологией выступил метод воздушной плетизмографии. Изначально данная методика возникла, как альтернатива гидростатической денситометрии для изучения состава тела и признана в мире эталонным методом двухкомпонентной модели состава тела [84].

Обследование грудных детей стало возможно с 2002 года благодаря плетизмографическому анализатору PEA POD, что позволило с высокой точностью оценивать соотношение жировых и безжировых тканей тела новорожденного. Данный метод также не является инвазивным, не требует специальной подготовки и медикаментозной седации, безопасен, время

проведения исследования – 5 минут. Единственное ограничение данного метода – допустимая масса тела ребенка на момент исследования не должна превышать 8 кг (рис 2.2.2.3).



Одновременно измеряется масса тела ребенка, плотность тканей его тела и объем воздуха, вытесняемый им при помещении в камеру с применением 2-компонентной модели для вычисления процентов жира и безжировой массы [14,195].

Рис. 2.2.2.3. Анализатор состава тела для грудных детей PEA POD, производство Life Measurement Instruments (США).

Учитывая, что в данном методе используется взаимоотношение между объемом и давлением, появляется возможность рассчитать неизвестный объем путем прямого измерения давления, согласно закону Бойля-Мариотта при воспроизведении изотермических условий. Таким образом, еще одной возможностью метода является определение объема газа в грудной полости. Перед исследованием проводится двухточечная калибровка прибора, что позволяет получать высокоточные результаты измерений. Во время исследования на анализаторе PEA POD ребенок дышит свободно. Данное состояние отражает средний объем газов в грудной клетке (TVG) во время вдоха и выдоха, который рассчитывается по формуле:

TVG= FRC+1/2Vt,

где FRC-функциональная остаточная емкость легких, Vt - дыхательный объем. Значение TVG рассчитывается на основании уравнений прогноза, согласно данным литературы [213, 214]. В анализаторе PEA POD применяется уравнение прогноза FRC, полученное путем плетизмографической оценки, поскольку при использовании этого метода измеряется весь воздух в легких, включая остаточный объем легких. Метод ВП использовался для получения объективных параметров значенияобъема

газа в грудной полости и дыхательного объема у недоношенных детей на 1 году жизни. Данные параметры рассматривались нами как показатель физического развития пациентов в декретированные сроки.

В современной литературе предоставлено достаточно много исследований по определению состава тканей тела у грудных детей [14, 18, 104, 195]. Однако исследований объема газа грудной полости у недоношенных детей не производилось. Наиболее интересна возрастная динамика объемных параметров респираторной системы у недоношенных детей, которую можно оценивать как критерий физического развития.

Таким образом, при измерении на анализаторе состава тела PEA POD, удается получить среднее значение объемов газов в грудной клетке, который состоит из функциональной остаточной емкости, включая остаточный объема легких (ООЛ). Возможно сопоставление дыхательного объема, полученного при помощи двух высокотехнологических, неинвазивных методик. Современные инструментальные методы оценки объемных параметров внешнего дыхания (ФСД и ВП) у недоношенных детей дополняют друг друга, безопасны и неинвазивны. Совокупность их показателей позволяет оценить как общую емкость легких (ОЕЛ), так и дыхательный объем (ДО).

Методом ВП определены основные объемные параметры легких, а также показатели, отражающие физическое развитие ребенка. Данные представлены в таблице 2.2.2.2.

Табл. 2.2.2.2 Показатели воздушной плетизмографии на аппарате PEA POD.

Показатели	Название	Единица измерения
TGV	Объем газа в грудной полости	мл
Vt	Объем дыхания	мл
FRC	Функциональная остаточная емкость	мл
Body Volume	Объем тела	л
Body mass	Масса тела	кг
Lenght	рост	см

Абсолютных противопоказаний для проведения исследования указанными методами не установлено [1, 41, 91].

Все недоношенные дети были обследованы в динамике от 1 до 5 раз во время плановых госпитализаций без признаков обострения бронхолегочного процесса на протяжении 18 месяцев скорригированного возраста. С учетом исследований, проведенных в динамике, было проведено 312 ФСД у 177 недоношенных детей и 187 исследований методом воздушной плетизмографии у 118 недоношенных детей, из них 59 исследований проведены двумя указанными методами в одном возрастном периоде.

Все вышеперечисленные современные высокотехнологичные методы позволили дать объективную оценку степени структурного поражения головного мозга и динамики объёмных показателей респираторной системы у пациентов с последствиями перинатальной патологии.

2.3. Оценка нервно-психического развития и социального взаимодействия с окружающей средой недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии.

Для установления психологического возраста и темпа психического развития детей проводилось консультация учителя-дефектолога с проведением психолого-педагогического обследования в декретированные сроки по методике «диагностика нервно-психического развития детей первых трех лет жизни» (Г.В. Пантюхина, К.Л. Печора, Э.Л. Фрухт), «ЯСЛИ» С.Б. Лазуренко [77, 78, 127, 128]. Уровень нервно-психического развития (НПР) оценивается при помощи выявления психологических навыков и умений по каждой из четырех линий психического развития: движений, сенсорного восприятия, речи, эмоций и поведения. В случае соответствия основных навыков и умений возрасту пациента, процесс нервно-психического развития характеризуется как нормальный. При несоответствии знаний и умений – определялась степень отставания нервно-психического развития. Все дети были поделены на 4 группы в зависимости от степени задержки появления навыков и умений (табл. 2.3.1)

Табл.2.3.1. Характеристика темпов нервно-психического развития [81]

группа	темп НПР	Характеристика
I	Близкий к нормативному	процесс психического развития в соответствии с возрастным нормативом
II	Незначительно отстающий	задержка появления соответствующих возрасту психологических достижений на один возрастной период позже онтогенетического норматива
III	Отстающий	задержка на два периода позже онтогенетического норматива
IV	Значительно отстающий	крайне медленное формирование психологических достижений возраста, на три психологических периода позже онтогенетического норматива

Оценка социального взаимодействия ребенка с окружающей средой была проведена по модифицированной методике Студеникина М.Я., Баркан А.И. [79, 81]. Было осуществлено ранжирование и балльная оценка степени сложности социального взаимодействия ребенка с окружающим средой согласно следующим параметрам, представленным в таблице 2.3.2.

Таблица 2.3.2. Параметры оценки социального взаимодействия ребенка с окружающей средой с целью прогноза социализации [79, 81].

Параметры оценки	**0 баллов**	**1 балл**	**2 балла**
Эмоциональное состояние в новом помещении	положительное	настороженное, снижение настроения, непродолжительная адаптация	негативизм
Эмоциональное состояние при контакте с новым взрослым	положительное, легко вступает в контакт, инициирует	опасение, настороженность, робость, не инициирует контакт, взаимодействует сдержанно	негативизм, не доступен контакту
Двигательная активность	активно исследует пространство с помощью движений	кратковременно изучает новое, снижение двигательной активности	негативизм, не изучает новое с помощью передвижения в пространстве
Интерес к окружающему	активно изучает новое	кратковременно изучает новое, снижение интереса	негативизм, не изучает новое
Действия с предметами	соотносящие, несколько	непродолжительно выполняет несколько	не исследует руками и не действует с

	предметных и орудийных действий	манипулятивных действий	игрушками
Средства коммуникации	активно использует социальные жесты, цепочку слогов и/ или слова	редко использует социальные жесты и звуки/слоги	не использует социальные средства коммуникации, только плач, мимику и движения.
Обобщенная характеристика социального взаимодействия ребенка с окружающей средой	Достаточное социальное взаимодействие с окружающей средой	Снижение социального взаимодействия с окружающей средой	Низкое социальное взаимодействие с окружающей средой

Оценка социального взаимодействия с окружающей средой проводилась в 12-18 месяцев скорригированного возраста. При выявлении особенностей социального взаимодействия согласно таблице 3.2.3. производилась оценка суммы баллов. Суммарная оценка 0-4 баллов характеризовалась как достаточное социальное взаимодействие, 5-8 баллов - снижение социального взаимодействия с окружающей средой. Общая сумма 9 и более баллов характеризовалась как низкое социальное взаимодействие. Именно характер социального взаимодействия детей с последствиями перинатальной патологии с окружающей средой является основой их последующего функционирования в обществе. Максимально ранняя оценка этого показателя позволяет прогнозировать возможные трудности социальной адаптации и степень ограничения жизнедеятельности ребенка, которые учитываются при установлении инвалидности у данной категории больных.

2.4. Методы статистической обработки результатов исследования.

Математическая обработка материала проведена с использованием статистического пакета IBM SPSS 6.0, Microsoft Office Excel 7.0. Для статистической обработки результатов применялись методы описательной статистики, в качестве основных характеристик использовались средняя арифметическая (M) при нормальном распределении, а также медиана (Me) и мода (Mo), стандартное отклонение (SD).

В случае распределения, отличающегося от нормального, или анализа порядковых переменных, использовались непараметрические критерии

Манна – Уитни (U), W Вилкоксона, Краскела-Уоллиса для двух независимых выборок.

Для тестирования межгрупповых различий частот и сравнения качественных показателей в независимых выборках применяли критерий хи – квадрат (χ^2).

Для выявления корреляционной взаимосвязи двух признаков (силы и направления) применялся ранговый коэффициент корреляции Пирсона (r) и непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Сила связи считалась слабой при r= 0-0,299, средней при r= 0,3- 0,699, сильной при r= 0,7-1,0.

Глава III. Современная оценка факторов риска задержки физического развития недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии.

Физическое развитие, отражающее динамический процесс роста и созревания ребенка, характеризуется онтогенетической запрограммированностью, реализуемой при оптимальных условиях окружающей среды. Наличие последствий перинатальной патологии оказывает неблагоприятное воздействие на организм ребенка, способствуя задержке его физического развития. С другой стороны доказано, что физическое развитие, сопровождающееся низкими темпами роста, имеет неблагоприятное влияние на развитие нервной системы и может служить причиной задержки нервно-психического, а в последующем интеллектуального развития недоношенного ребенка [94, 208].

3.1 Характеристика соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии.

Произведен амбиспективный анализ медицинской документации 256 недоношенных детей, получавших лечение по поводу последствий гипоксических поражений ЦНС на протяжении 18 месяцев скорригированного возраста. Для оценки перинатального периода, охватывающего значительный промежуток времени с 22 недель внутриутробного развития до 7 дней после рождения, достоверную информацию о состоянии здоровья и особенностях течения беременности удалось получить у 256 матерей при анализе медицинской документации (выписки из истории болезней, амбулаторные карты больных). Средний возраст был проанализирован по данным медицинской документации 240 матерей недоношенных детей и составил 31,2 ± 5 лет. Самой молодой матери был 21 год, наибольший материнский возраст в общей группе недоношенных детей составил 49 лет. Данные о соматической патологии матерей детей исследуемой группы представлены в таблице 3.1.1

Табл.3.1.1. Структура соматической патологии матерей недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии.

Соматическая патология	N=256 (%)
Не выявлена	82 (32%)
Патология почек	42 (16%)
Патология желудочно-кишечного тракта	37 (15%)
Аллергические заболевания и патология легких	32 (13%)
Патология эндокринной системы	25 (10%)
Патология сердечно-сосудистой системы	23 (9%)
Патология зрительного анализатора	8 (3%)
Патология свертывающей системы крови, железодефицитные состояния.	7 (2%)

Треть женщин (32%) не имели соматической патологии во время данной беременности. В 68% случаев были выявлены заболевания различных органов и систем. В соматическом статусе матерей преобладала патология почек в 16% случаев - хронический пиелонефрит, поликистоз, мочекаменная болезнь. На втором месте по частоте встречаемости были заболевания желудочно-кишечного тракта (15%) - хронический гастрит/холецистит/ язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки. На третьем месте были верифицированы аллергические заболевания (поллиноз, пищевая аллергия, фотодерматит), а также бронхиальная астма - 13%. Заболевания эндокринной системы в виде субклинического гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита, многоузлового зоба, встречалась практически наравне с патологией сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, врожденный порок сердца, вегето-сосудистая дистония) - 10% и 9% соответственно. Патология зрительного анализатора была представлена преимущественно в виде миопии и астигматизма. Наиболее редко были верифицированы различные виды коагулопатий, аутоиммунная тромбоцитопения, наследственная тромбофилия и железодефицитные анемии (2%). Данные о возрасте матерей на момент рождения ребенка представлены в таблице 3.1.2.

Табл.3.1.2. Средний возраст матерей на момент рождения детей в сопоставлении с частотой их соматической патологии.

Соматическая патология матерей	Средний возраст матерей (лет)	Минимальный возраст	Максимальный возраст
0-1	29,6 ± 3,8	21	39
2 и более	32,9 ± 5,5	23	49

Наиболее отягощенный анамнез (2 и более варианта соматической патологии) встречался у женщин более старшего возраста, в то время как матери до 30 лет характеризовались только одним соматическим заболеванием или его отсутствием. Не было выявлено значимых различий среднего возраста матерей в группах у недоношенных детей с различной степенью тяжести церебральной ишемии, также, как и в когортах детей, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию.

Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза матерей пациентов с последствиями перинатальной патологии представлена в таблице 3.1.3.

Табл.3.1.3. Акушерско-гинекологический анамнез матерей недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии.

Патология	N=256 (%)
Не выявлена	93 (36,3%)
Неразвивающаяся беременность, самопроизвольные выкидыши	85 (33,2%)
Первичное и вторичное бесплодие	48 (18,8%)
Инфекционная гинекологическая патология в анамнезе	11 (4,2 %)
Гестационный диабет	10 (3,9)
Аборты	4 (1,6%)
Миома матки	4 (1,6%)
Внематочные беременности	1 (0,4 %)

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез был выявлен в 63,7% случаев. Лидирующее место занимали неразвивающаяся беременность, самопроизвольные выкидыши (преимущественно до 12 недель

гестации), первичное и вторичное бесплодие. Инфекционные гинекологические заболевания, в связи с которым матери получали лечение в прегравидарный период и во время беременности, были отмечены в 4,2% случаев (кольпит, сальпингоофорит, трихомониаз, уреаплазмоз и др.). Другая гинекологическая патология встречалась реже.

Были проанализированные основные осложнения беременности на протяжении трех триместров, данные представлены на рисунке 3.1.1.

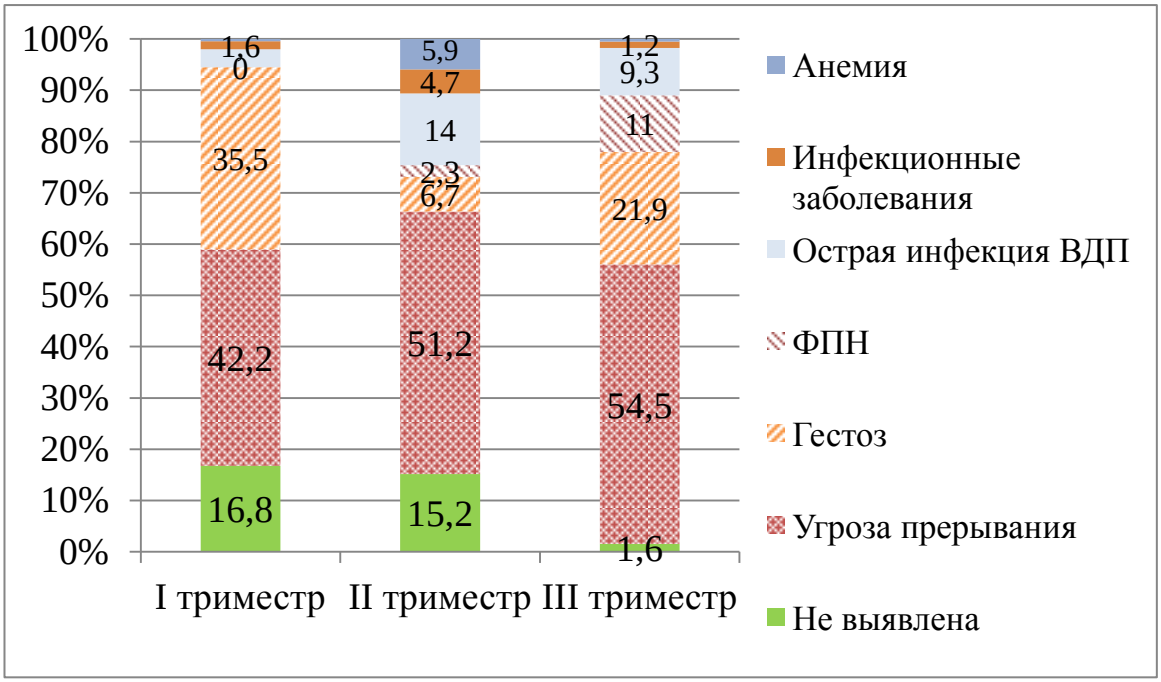


Рисунок 3.1.1. Осложнения беременности матерей недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии.

Выявлено осложненное течение беременности в 86% случаев в первом триместре, с выраженным прогрессированием патологических состояний до 98,4% к третьему триместру. Патологическое течение беременности способствует увеличению частоты рождения недоношенных детей, что согласуется с литературными данными [34, 49, 86, 135]. Среди осложнений на протяжении всей беременности матерей в общей группе недоношенных с последствиями перинатального поражения ЦНС лидировала угроза прерывания в течение первого, второго и третьего триместров (42,2%, 51,2% и 54,5% соответственно). Стоит также отметить прогрессирование фетоплацентарной недостаточности, что способствовало развитию гипоксии

в процессе внутриутробного развития ребенка. Гестационный сахарный диабет был выявлен согласно данным медицинской документации только в третьем триместре в 10 случаях (3,9%).

Количество беременностей в анамнезе у матерей варьировало от 1 до 11. В 60% случаев дети были рождены от 1 родов, в 27% от 2 родов, в 10% от третьих, в 3% - от 4-х и более родов. Число первородящих женщин в возрасте 30 лет и более составило 23,8%. Многоплодная беременность отмечена в 23,4% случаев. Беременность вследствие вспомогательных репродуктивных технологий наступила в 31,6% случаев.

Самостоятельные роды были отмечены лишь в 30% случаев. Кесарево сечение в экстренном порядке было проведено в 66% женщин, в плановом - 4%. Учитывая преимущественно ретроспективный анализ материнского анамнеза, выявить причины, ставшие показаниями для проведения экстренного кесарева сечения, не удалось из-за недостатка информации в медицинской документации. Наиболее частой причиной, по нашим данным, было преждевременное излитие околоплодных вод (68%).

3.2. Особенности неонатального периода и их влияние на дальнейшее физическое развитие недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии.

В соответствии с задачами исследования дети были разделены на 3 группы, согласно классификации последствий гипоксических поражений ЦНС [25, 72]:

- Первую группу составили 132 недоношенных ребенка с последствиями церебральной ишемии I-II степени (мальчиков – 70/53%, девочек – 62/47%), Средний гестационный возраст детей при рождении в этой группе составил 31,1 ± 3,6 нед., средняя масса тела при рождении - 1607,4 ± 690,1 г.

- Во вторую группу вошли 64 недоношенных ребенка с последствиями гипоксических внутричерепных кровоизлияний I-II степени (мальчиков – 37 /57,8%, девочек – 27/42,2%). Средний гестационный возраст детей при

рождении в этой группе составил 29,3 ± 3 нед., средняя масса тела при рождении - 1324,1 ± 560,5 г.

-Третью группу составили 60 недоношенных детей с последствиями церебральной ишемии и/или внутричерепного кровоизлияния III степени (мальчиков – 34/56,7%, девочек – 26/43,3%). Средний гестационный возраст детей при рождении составил 27,9 ± 2,7 нед., средняя масса тела при рождении - 1126,8 ± 457 г. Во всех группах недоношенных детей, преобладали мальчики - 141(59%) от общей когорты пациентов. Данные представлены на рисунке 3.2.1

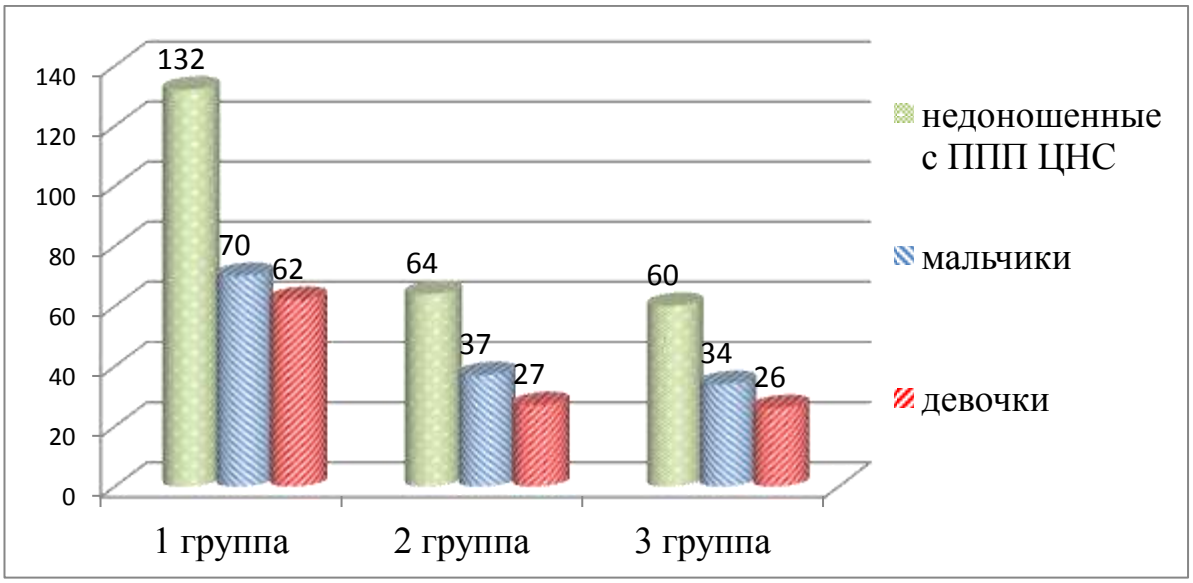


Рисунок 3.2.1. Характеристика групп недоношенных с последствиями перинатального поражения ЦНС по гендерному признаку.

При статистической обработке данных с использованием критерия Краскела-Уоллиса, была выявлена асимптоматически значимая достоверная разница среднего гестационного срока во всех трех группах. При этом дети 3 группы имели статистически значимо намменьший срок гестации (27,9 ± 2,7 нед. по отношению к 1 группе – 31,1±3,6 недели ($p<0,05$)). Также верифицированы меньшие значения таких антропометрических показателей при рождении, как длина тела, окружности головы и груди у детей 3 группы, по сравнению с детьми 1 группы, что напрямую связанно с наименьшим средним гестационным возрастом недоношенных 3 группы. Данные представлены в табл.3.2.1.

Табл. 3.2.1 Характеристика групп недоношенных детей по полу, гестационному возрасту, антропометрическим данным при рождении.

Груп-па	N=256	Гестационный возраст (недели)	Масса тела при рождении (г)	Длина тела (см)	Окр. головы (см)	Окр. груди (см)
1	132 (51,6%)	31,1 ± 3,6 (p_{1-2} <0,05)	1607,4 ± 690,1 (p_{1-2} <0,05)	40,2 ± 5,8	28,9 ± 3,5	26 ± 3,8
2	64 (25%)	29,3 ± 3 (p_{2-3} <0,05)	1324,1 ± 560,5 (p_{2-3} <0,05)	37,4 ± 5,6	27,6 ± 3,4	24,7 ± 3,7
3	60 (23,4%)	27,9 ± 2,7 (p_{1-3} <0,01)	1126,8 ± 457 (p_{1-3} <0,01)	35,3 ± 4,9	26,2 ± 3,4	23,6 ± 3,4

Полученные данные наглядно демонстрируют, что последствия церебральной ишемии и/или внутричерепные кровоизлияния II - III степени наиболее распространены среди глубоконедоношенных детей. Одновременно с достоверным снижением средних показателей гестационного возраста от 1 до 3 группы, отмечается достоверное снижение показателя средней массы тела при рождении. При статистической обработке данных с использованием критерия Краскела-Уоллиса, была выявлена асимптоматически значимая достоверная разница средней массы тела при рождении во всех трех группах. При этом дети 3 группы имели наименьшую массу тела при рождении (1126,8 ± 457 г) с достоверным снижением по отношению к детям 2 и 3 групп соответственно (1324,1 ± 560,5г и 1607,4 ± 690,1г) ($p<0,05$). В первой группе пациентов с последствиями церебральной ишемии I-II степени наиболее часто встречались недоношенные с низкой массой тела (1500-2500г) и с массой тела более 2500 г, в отличие от 3 группы, где преобладали дети с ЭНМТ в 50% случаев. Данные представлены на рисунке 3.2.2.

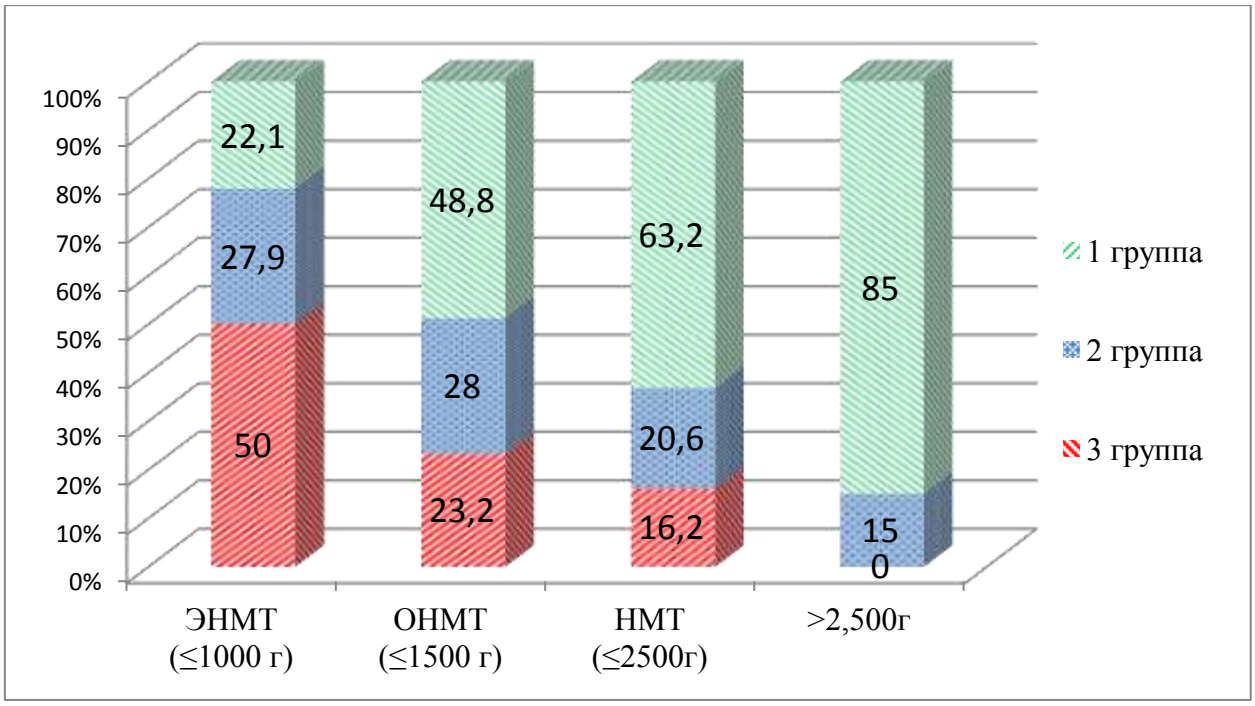


Рис.3.2.2 Характеристика групп недоношенных детей с ППП ЦНС по массе тела при рождении.

Ретроспективно был проведен анализ недоношенных детей по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни. Несмотря на субъективность оценки, данные показатели рассматриваются рядом авторов как прогностические критерии развития ряда проявлений перинатальной патологии, обусловленной гипоксией [82,124].

Тяжелая гипоксия на 1 минуте после рождения была верифицирована у 11,7% детей, которые имели оценку по шкале APGAR от 1 до 3 баллов. Стоит отметить, что среди недоношенных детей с тяжелой гипоксией на 1 минуте после рождения превалировали дети из 3 группы (26,7%). В общей когорте недоношенных (n=256), превалировали дети с умеренной степенью гипоксии (4 - 6 баллов), которая была верифицирована у 66% пациентов. Характеристика групп недоношенных детей по шкале APGAR на 1 минуте жизни представлена на рисунке 3.2.3

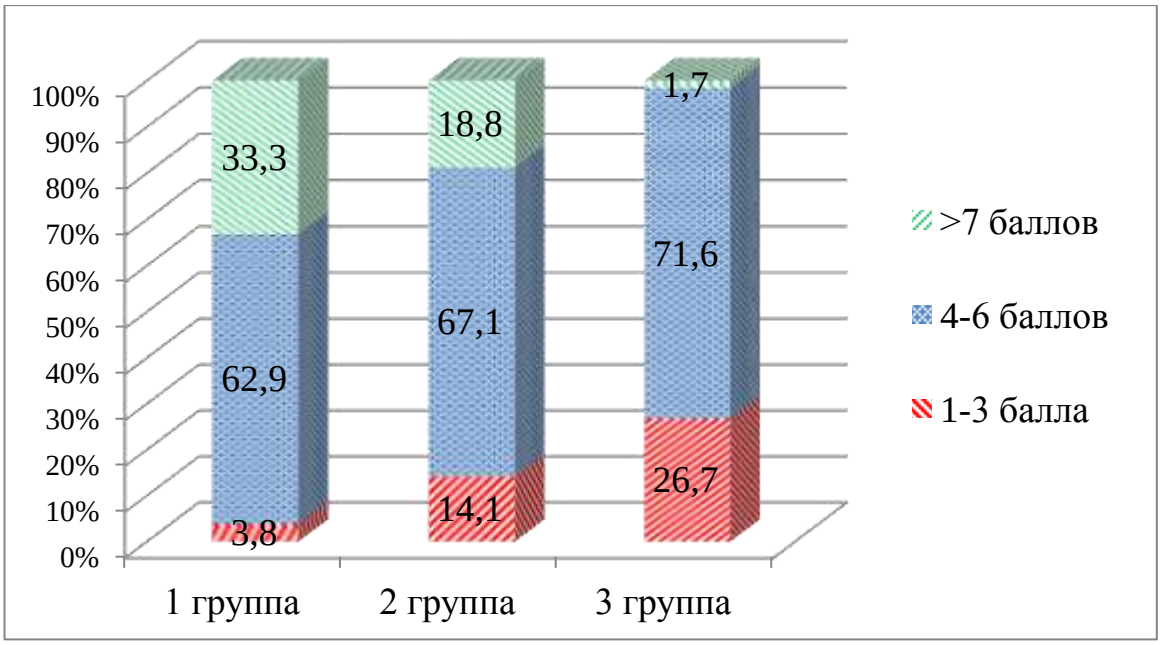


Рис. 3.2.3. Характеристика групп недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии по шкале APGAR на 1 минуте жизни.

К 5-й минуте после рождения только лишь 18% детей имели оценку по шкале APGAR 5 баллов и ниже, а в 82% случаев было верифицировано 6 и более баллов. Характеристика групп недоношенных детей по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни представлена в таблице 3.2.3

Табл. 3.2.3 Оценка по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии.

Группа	Оценка по шкале APGAR (баллы)	
	1 минута (M ± σ)	5 минута (M ± σ)
1	5,7 ± 1,3	6,9 ± 1,1
2	4,8 ± 1,6	6,3 ± 1,1
3	4,2 ± 1,3	5,8 ± 1,2

При статистической обработке данных с использованием критерия Краскела-Уоллиса, были выявлены асимптоматически значимые достоверные различия между 1-3 группами по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни, при этом минимальные показатели соответствовали 3 группе детей ($p < 0,01$). Таким образом, данный параметр является информативным, отражая вероятную степень постгипоксического поражения ЦНС.

Наиболее частой патологией, верифицированной в неонатальном периоде у недоношенных детей, является церебральная ишемия (ЦИ).

Табл.3.2.4 Степень тяжести церебральной ишемии недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста при рождении.

Церебральная ишемия	N= 256	Средний гестационный возраст (M ± σ, нед.)	p
I степень	37 (14,5%)	33,9 ± 3,2	p<0,01
II степень	168 (65,6%)	29,6 ± 3,2	p<0,01
III степень	51 (19,9%)	27,9 ± 2,7	p<0,01

В общей популяции недоношенных детей превалировала церебральная ишемия II степени. При статистической обработке данных с использованием критерия Краскела-Уоллиса, в группе детей с ЦИ III степени отмечается достоверно меньший средний гестационный возраст при рождении по сравнению с детьми с ЦИ I степени (p <0,05)).

Частота развития постгипоксических внутричерепных кровоизлияний в исследуемых группах недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста на момент рождения рождении представлена в таблице 3.2.5.

Табл. 3.2.5. Частота развития постгипоксических внутричерепных кровоизлияний в зависимости от гестационного возраста ребенка на момент рождения.

Кровоизлияния	Количество детей n=256(%)	Средний гестационный возраст (M ± σ , недели)
Не выявлены	158(61,7%)	30,7± 3,6
ВЖК I ст.	33(12,8%)	29,4± 2,9
ВЖК II ст.	36(14,1%)	28,7± 3,1
ВЖК III ст.	20(7,8%)	27,3± 2,9
ВЖК IV ст.	5(2,0%)	26,4± 1,1
Субдуральное	2(0,8%)	34,5± 0,7
Субарахноидальное	2(0,8%)	28,5± 0,7

Внутричерепные кровоизлияния были выявлены у 98/38,3% из 256 детей, из них бóльшую часть составляли внутрижелудочковые кровоизлияния - 94/36,7% случаев. Субдуральные и субарахноидальные кровоизлияния были верифицированы у 4/1,6% детей. Из внутрижелудочковых кровоизлияний наиболее распространёнными в

исследуемой группе детей оказались ВЖК I и II степеней. Наиболее редко были верифицированы ВЖК IV степени.

Согласно критерию хи-квадрата (χ^2) у пациентов с ВЖК III и IV степени выявлен достоверно меньший средний гестационный возраст при рождении (27,3 недель ($p < 0,05$) и 26,4 недель ($p < 0,01$) соответственно), что соответствует данным литературы и ассоциировано с наличием у глубоконедоношенных герминального матрикса в перивентрикулярной области и в субэпиндимальной ткани боковых желудочков мозга [30, 134]. Обильно васкуляризованная ткань с минимальной толщиной сосудистой стенки представляет опасность из-за сочетания высокой ранимости сосудов с затрудненным спонтанным гемостазом.

В постнеонатальном периоде у детей с последствиями гипоксического поражения ЦНС оценивалось состояние респираторной системы, в частности формирование бронхолегочной дисплазии (БЛД), занимающей важное место в структуре последствий перинатальной патологии. Ее формирование в неонатальном периоде, наряду с другими факторами, также опосредовано гипоксией, что обуславливает сочетание данной патологии с поражением ЦНС, сердечно-сосудистой системы, органа зрения и др. В соответствии с задачами исследования после подтверждения наличия сопутствующей патологии респираторного тракта в виде бронхолегочной дисплазии, дети были разделены на 2 группы. Было установлено, что БЛД в постнеонатальном периоде сформировали 162/63,3% из 256 детей. Из них у 122/47,7% недоношенных верифицирована новая форма заболевания, а у 40/15,6% - классическая форма. Диагностика формы бронхолегочной дисплазии проводилась согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению детей с БЛД [28]. Данные о частоте формирования БЛД у недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС представлены на рисунке 3.2.4.

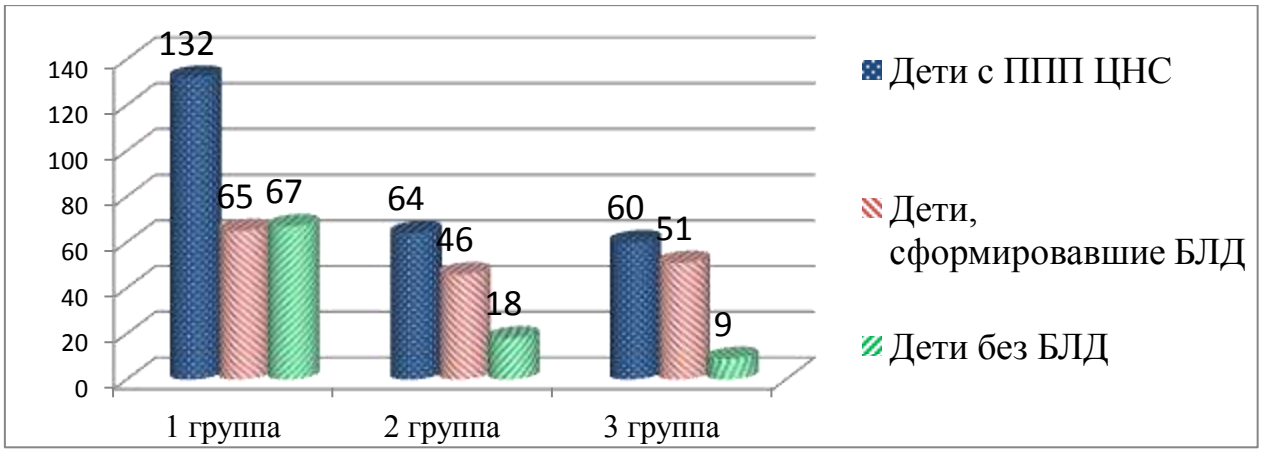


Рис. 3.2.4. Частота БЛД у недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС.

Учитывая морфофункциональную незрелость и недоношенность, части исследуемых детей сразу после рождения были проведены первичные реанимационные мероприятия. В связи с проявлениями дыхательной недостаточности на фоне РДСН и ее нарастанием в последующем, большая часть детей нуждалась в проведении заместительной терапии препаратом сурфактанта. Распределение кратности введение препаратов сурфактанта в изучаемых группах детей представлено в таблице 3.2.6

Табл.3.2.6 Характеристика заместительной терапии препаратом сурфактанта в изучаемых группах недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД.

Группа (n=256)	Препарат сурфактанта (кратность введения)		
	0	1	Повторное введение
Новая форма БЛД	-	122 (47,7%)	7 (2,7%)
Классическая форма БЛД	40 (15,6%)	-	-
Не сформировали БЛД	63 (24,6%)	31 (12%)	-
Всего	103 (40,2%)	153 (59,7%)	7 (2,7%)

Развитие РДСН в неонатальном периоде отмечалось у 221/86,3% из 256 детей. Препараты сурфактанта с профилактической и лечебной целями в родильном доме получили 153/59,7% пациентов. В то же время 103/40,2% недоношенных детей после рождения не получили введение препарата сурфактанта или не имели соответствующих данных в медицинской

документации. Из них 40/15% пациентов сформировало в последующем классическую форму БЛД. Следует отметить, что наибольшая кратность введения препарата сурфактанта отмечена в группе детей, сформировавших новую форму БЛД. В повторном введении нуждалось 7 недоношенных (2,7%), один из которых получил трехкратное введение препарата сурфактанта согласно данным медицинской документации. В 12% случаев однократное ведение препарата в совокупности с щадящей респираторной поддержкой способствовало сокращению сроков ИВЛ и кислородозависимости, в связи с чем у данной когорты детей не была верифицирована БЛД к 28 дню жизни.

В связи с сочетанным страданием ЦНС и респираторного тракта у глубоконедоношенных детей вследствие перенесенной гипоксии во всех трех группах детей с ППП ЦНС отмечалось формирование БЛД. При этом в 3 группе недоношенных с постгипоксическими последствиями ЦИ и внутричерепного кровоизлияния III степени, имеющих достоверно более низкий средний гестационный возраст при рождении, отмечалась наибольшая частота формирования БЛД, отягощающая течение основного заболевания в 85% случаев. Средний гестационный возраст на момент рождения у пациентов, сформировавших БЛД, представлен на рисунке 3.2.5. В качестве группы сравнения были взяты дети из общей когорты недоношенных (n=256), которые не сформировали БЛД (n=94)

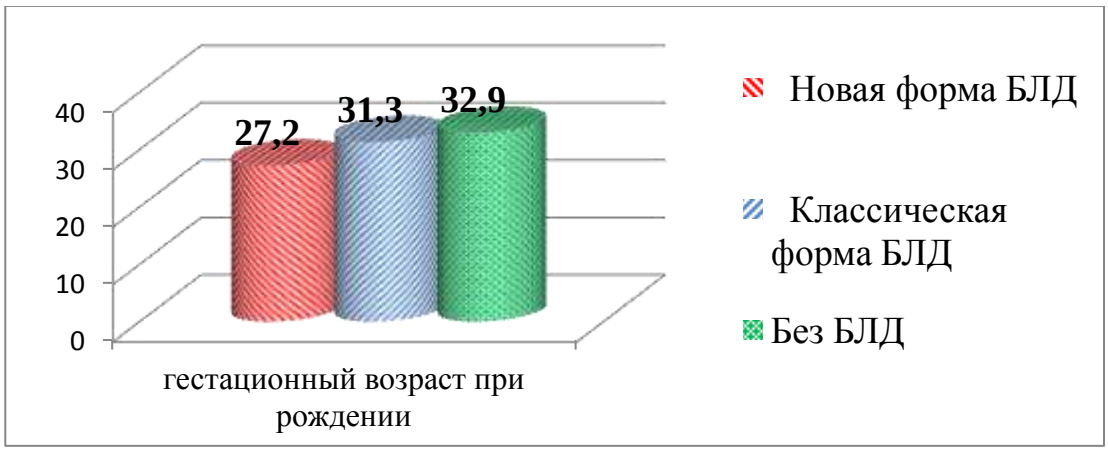


Рис 3.2.5 Средний гестационный возраст при рождении недоношенных детей, сформировавших БЛД, на момент рождения.

Учитывая, что новую форму БЛД сформировали в основном пациенты с ЭНМТ и ОНМТ, которым проводилась заместительная терапия препаратами сурфактанта, у данной категории больных были выявлены достоверно меньшие средние показатели как среднего гестационного возраста, так и антропометрических параметров при рождении. Средний гестационный возраст также достоверно ниже в группе детей с новой формой БЛД ($p<0,05$). Данные представлены в таблице 3.2.7.

Табл.3.2.7 Характеристика групп детей, сформировавших и не сформировавших БЛД, по гендерному признаку, гестационному возрасту, оценке по шкале APGAR при рождении.

Группа (N=256)	пол		Гестационный возраст (M ± σ, недели)	Оценка по шкале APGAR (M ± σ,баллы)	
	мальчики	девочки		1 минута	5 минута
Новая форма БЛД (N=122)	64 (52,5%)	58 (47,5%)	27,2 ± 2,0 (p<0,01)	4,4±1,3 (p<0,01)	5,9 ± 1,1 (p<0,01)
Классическая форма БЛД (N=40)	26 (65%)	14 (35%)	31,1 ± 2,3 (p<0,05)	5,1 ±1,1 (p<0,05)	6,6 ± 1,0 (p<0,05)
Не сформировали БЛД (N=94)	51 (54,3%)	43 (45,7%)	32,9 ± 2,8 (p<0,05)	6,2 ± 1,4 (p<0,01)	7,2 ± 1,1 (p<0,01)

Превалирование мальчиков среди пациентов с БЛД подтвердило факт более высокой бронхолегочной заболеваемости у лиц мужского пола, что соответствует литературным данным [38, 40, 101]. Основной процент составили дети с ЭНМТ и ОНМТ, со сроком гестации при рождении до 28 недель. Согласно современным данным, наряду с гестационным возрастом, существенное значение для определения прогноза имеет оценка по шкале APGAR, которая как на 1, так и на 5 минутах жизни оказалась достоверно ниже в группе детей, сформировавших новую форму БЛД, что соответствует данным литературы [82, 111]. Характеристика исследуемых групп по антропометрическим данным при рождении представлена в таблице 3.2.8.

Табл.3.2.8 Характеристика групп детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, сформировавших и не сформировавших БЛД, по антропометрическим данным при рождении.

Группа недоношенных детей	Масса тела M ± σ (г)	Длина тела M ± σ (см)	Окружность головы M ± σ (см)	Окружность груди M ± σ (см)
Новая форма БЛД (n= 122)	985,3 ± 286,8 (p_{1-2}<0,01)	34,5 ± 3,9	25,5 ± 2,6	22,6 ± 2,4
Классическая форма БЛД (n=40)	1668,1 ± 616,4 (p_{2-3}<0,05)	39,7 ± 5,6	29,6 ± 3,4	27,1 ± 3,6
Не сформировали БЛД (n=94)	1889,2 ± 602,2 (p_{1-3}<0,01)	42,7 ± 4,8	30,4 ± 2,7	27,5 ± 3,2

Средняя масса тела при рождении в группе детей, сформировавших новую форму БЛД, за счет превалирования глубоконедоношенных детей была достоверно ниже по сравнению с другими группами. Также выявлены достоверно меньшие показатели других антропометрических данных при рождении в группе детей с новой формой БЛД. При этом значения среднего гестационного возраста, массы и длины тела, окружностей головы и груди при рождении достоверно меньше в группе детей с новой формой БЛД по сравнению с группой детей, не сформировавших данную патологию.

В общей когорте недоношенных (n=256) почти в равной степени встречались пациенты с ЭНМТ (33,6%) и ОНМТ (32%) при рождении. В меньшей степени была верифицирована НМТ – 26,6%. При сравнении групп недоношенных, сформировавших и не сформировавших БЛД, пациенты с ЭНМТ значимо превалировали среди детей, сформировавших новую форму заболевания (63,1%). Данные представлены на рисунке 3.2.6.

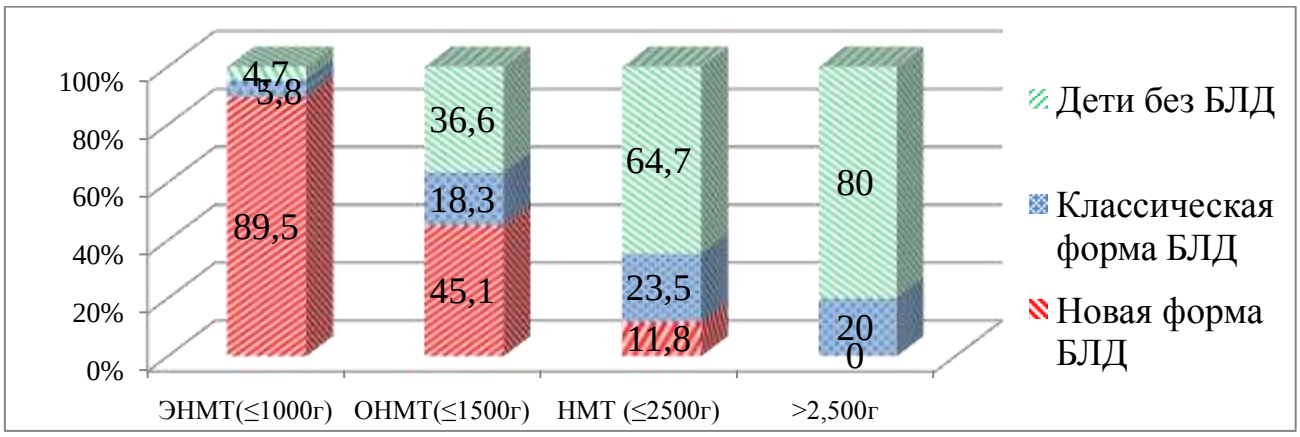


Рис.3.2.6. Распределение по группам недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, сформировавших и не сформировавших БЛД, в зависимости от их массы тела при рождении.

Данные по вариантам респираторной поддержки в изучаемых группах недоношенных с последствиями перинатального поражения ЦНС представлены в таблице 3.2.9.

Табл.3.2.9. Распределение по группам недоношенных детей с РДСН в анамнезе в зависимости от варианта респираторной поддержки и формирования БЛД.

Группа (n = 256)	Респираторная поддержка M ± σ (дни)			
	ИВЛ (дн) n = 26	CPAP(дн) n = 103	ИВЛ+CPAP (дн) n = 91	Кислородозависи-мость(дн) n= 211
Новая форма БЛД (n= 122)	30,8 ± 16,3 (n = 9)	14 ± 7,9 (n = 36)	49,9 ± 24 (n = 77)	65 ± 41 (n = 122)
Классическая форма БЛД (n= 40)	24,2 ± 18,6 (n = 13)	13,9 ± 10 (n = 15)	42,8 ± 23 (n = 12)	62,4 ± 55,3 (n = 40)
Без БЛД (n= 94)	12,8 ± 7,3 (n = 4)	6,4 ± 5,5 (n = 52)	21 ± 1,4 (n =2)	10,5 ± 6,8 (n = 49)

В респираторной поддержке нуждались 220 детей (85,9%) из общей когорты недоношенных. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) была проведена в 26 случаях (11,8 %). Максимальная щадящая респираторная поддержка путем поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях методом CPAP была проведена 103 пациентам (46,8%). В то же время сочетание обеих методик было выявлено в 91 случае (41,4%). Из всех детей дополнительную оксигенацию длительностью более 28 суток получили 162 ребенка (63,3%). При использовании критерия Краскела-Уолиса выявлены значимые различия между длительностью респираторной поддержки и длительность кислородозависимости между тремя группами. При этом самые низкие значения вышеуказанных показателей выявлены в группе пациентов, не сформировавших БЛД, самые высокие показатели в группе недоношенных детей, сформировавших новую форму БЛД ($p<0,05$). Данные представлены в таблице 3.2.10.

Табл.3.2.10. Распределение групп недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД, по длительности кислородозависимости.

Группа	Кислородозависимость		
	До 28 дней	28 дней - 3 месяца	Более 3 месяцев
Новая форма БЛД	-	106 (87%)	16 (13%)
Классическая форма БЛД	-	36 (90%)	4 (10%)
Не сформировали БЛД	49 (100%)	-	-

При сравнении групп недоношенных детей сформировавших новую и классическую формы БЛД, не было выявлено достоверно значимой разницы между сроками кислородозависимости. Благодаря эффективным способам щадящей респираторной поддержки, большая часть детей обеих групп не нуждалась в дополнительной дотации кислорода после 3 месяцев жизни.

Учитывая, что дети, сформировавшие новую форму БЛД в постнеонатальном периоде, характеризовались достоверно более низким гестационным возрастом (табл.3.2.7), у данной категории больных чаще верифицировались внутрижелудочковые кровоизлияния обусловленные наличием обильно васкуляризованной ткани герминального матрикса в перивентрикулярной области и в субэпиндимальной ткани боковых желудочков мозга[134]. Данные представлены на рисунке 3.2.7.

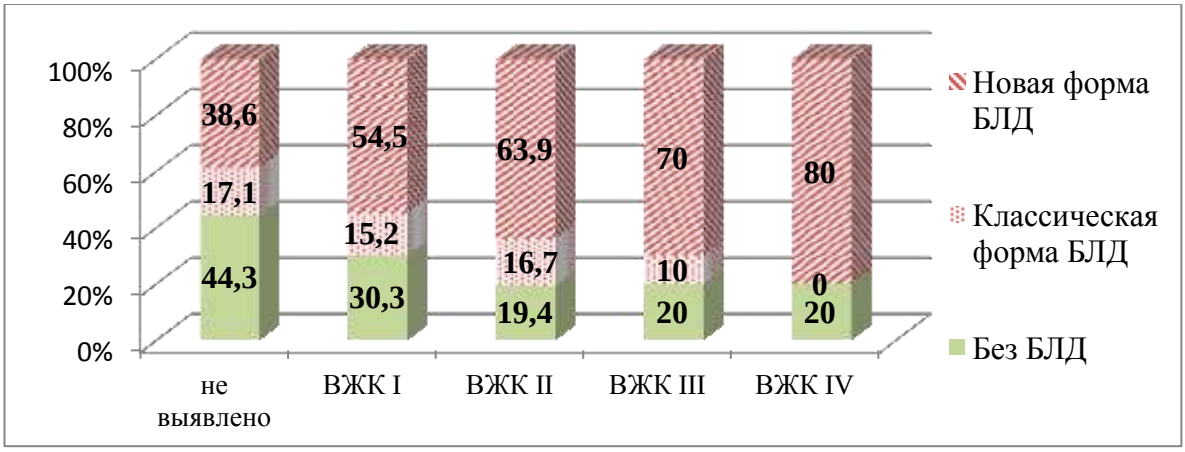


Рис.3.2.7. Частота внутрижелудочковых кровоизлияний у пациентов с последствиями перинатального поражения ЦНС, сформировавших и не сформировавших БЛД.

Стоит отметить, что ВЖК III и IV степени были наиболее распространены в группе детей, сформировавших новую форму БЛД (70% и 80% соответственно).

Для решения задач, поставленных в исследовании, была прослежена динамика изменений при нейросонографии у недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС в следующие декретированные возрастные периоды скорригированного возраста (рис.3.2.9): I период от 1 месяца до 2 месяцев 29 дней, II период от 3 месяцев до 5 месяцев 29 дней, III период от 6 месяцев до 8 месяцев 29 дней, IV период от 9 месяцев до 11 месяцев 29 дней. Нейросонография проводилась всем недоношенным в каждый декретированный период при наличии открытого большого родничка (рис 3.2.8).

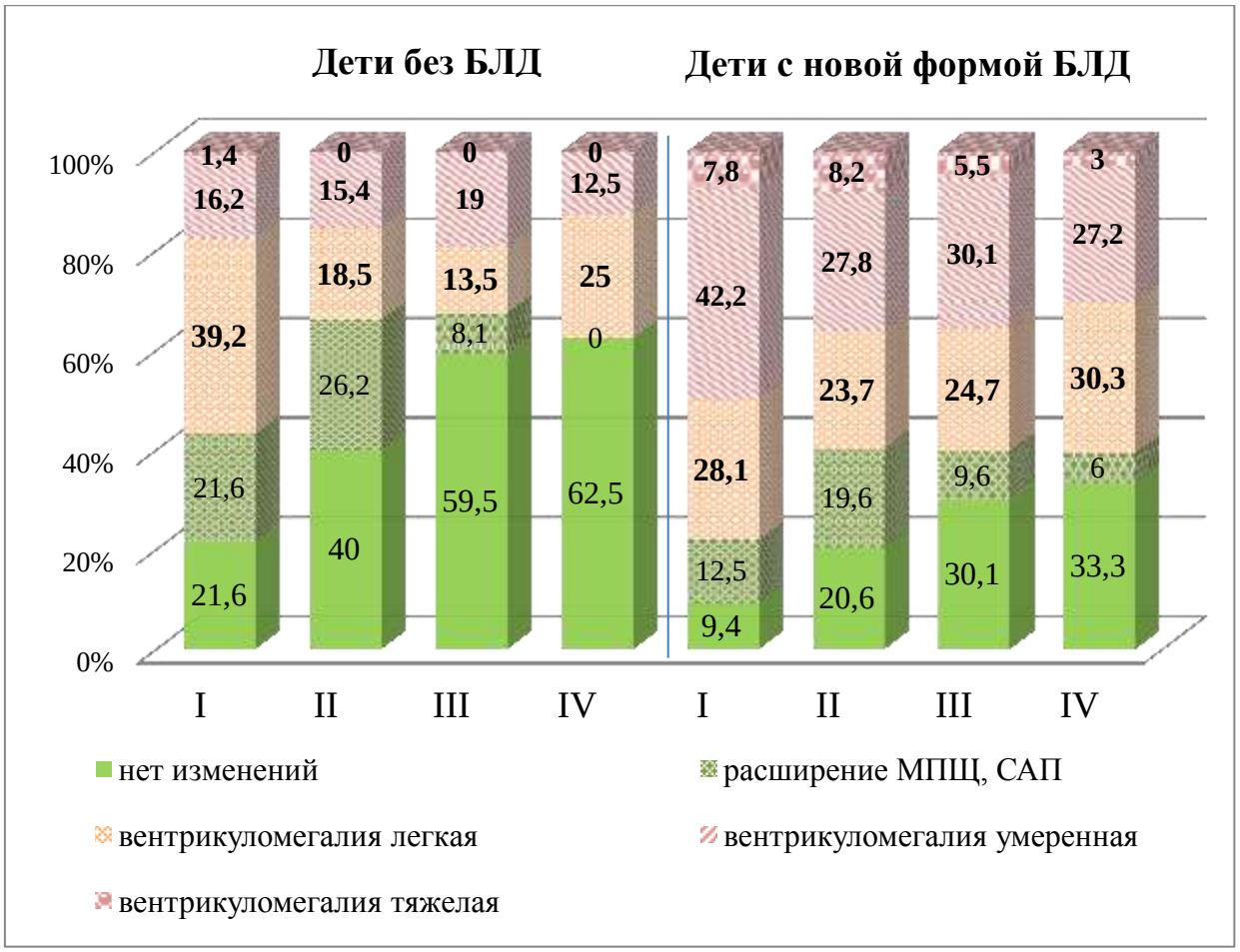


Рис. 3.2.8. Изменения при нейросонографии у недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии.

Пациенты, с новой формой БЛД, характеризовались большей частотой встречаемости умеренной и тяжелой вентрикуломегалии на протяжении 1 года жизни по сравнению с детьми, не сформировавшими данную патологию. Среди общей когорты недоношенных гидроцефальный синдром был верифицирован у 97/38% детей, из них 73/29% случаев среди группы пациентов, сформировавших БЛД, по сравнению с больными без данной патологии – 25/9%. В связи с прогрессированием гидроцефалии, 11/4% детей потребовали хирургического лечения, из них 8/3% пациентов с БЛД.

Учитывая сочетанное страдание ЦНС и респираторного тракта, по данным МРТ наибольшее количество перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) верифицировано в группе детей, сформировавших новую форму БЛД (90,6%) по сравнению с другими группами. Симптоматическая эпилепсия была верифицирована у 7/2,7% недоношенных детей с ППП ЦНС, преимущественно в группе пациентов, сформировавших БЛД – 6/2,3%.

Интересны неврологические исходы у недоношенных детей с различным сроком гестации в зависимости от степени тяжести перинатального поражения ЦНС. Наиболее тяжелым последствием поражения мозга в перинатальном периоде является нарушение развития двигательных функций, в том числе детский церебральный паралич (ДЦП) [9, 83]. Диагноз ДЦП устанавливался согласно международной классификации церебрального паралича. К концу 1 года жизни среди общей когорты недоношенных ДЦП было верифицировано в 63 (25%) случаев. Данные представлены в таблице 3.2.11.

Табл. 3.2.11. Формы ДЦП у недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД.

ДЦП	n = 63	Дети с БЛД n = 53 (84%)	Дети без БЛД n = 10 (16%)
Спастическая диплегия	22	19 (30%)	3 (5%)
Спастический гемипарез	11	9 (14%)	2 (3%)
Спастический тетрапарез	21	16 (26%)	5 (8%)
Смешанная форма	9	9 (14%)	0

Среди недоношенных детей, сформировавших ДЦП, БЛД отмечалась в 84% случаев (из них в 67% за счет новой формы заболевания), что может отражать влияние респираторных нарушений на неврологический статус пациента. У недоношенных, сформировавших ДЦП, была произведена оценка уровня глобальных моторных функций по шкале GMFCS однократно в возрасте 12-18 месяцев СКВ [9, 233]. Данные представлены на рисунке 3.2.9.

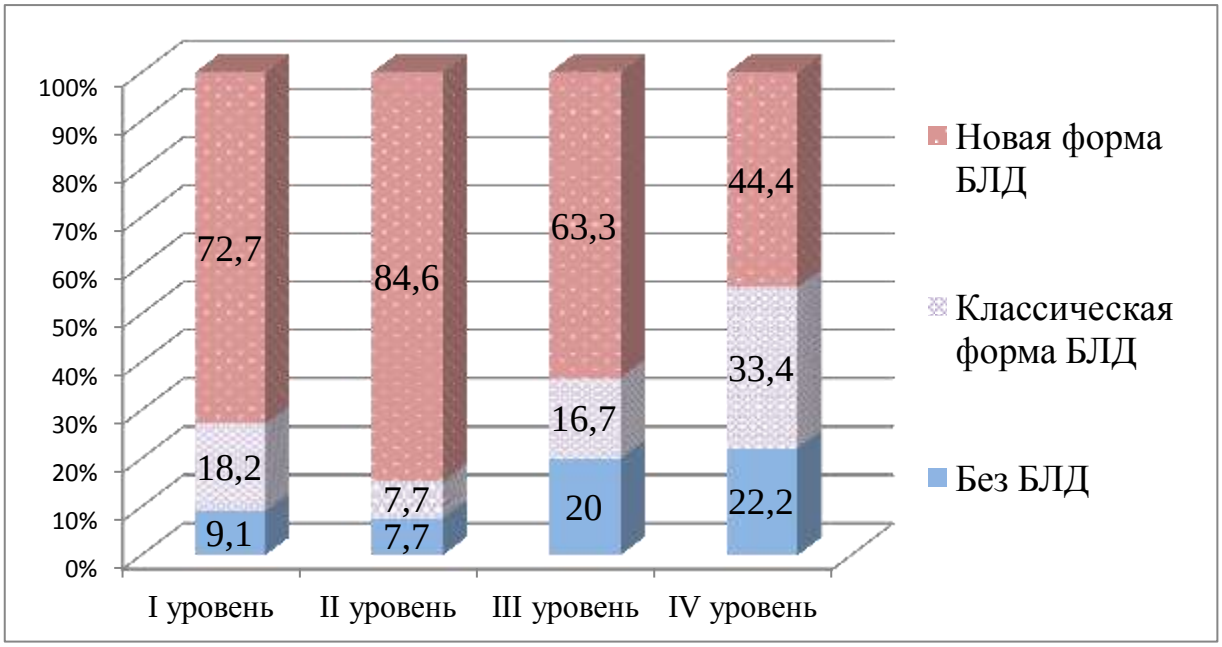


Рис.3.2.9. Характеристика распределения недоношенных детей с ДЦП по степени двигательных нарушений (по шкале GMFCS) в зависимости от факта формирования БЛД.

Среди недоношенных детей с верифицированным диагнозом ДЦП к концу 12 месяцев СКВ, превалировали пациенты, сформировавшие БЛД, что свидетельствует об исходно неблагоприятном течении перинатального периода с выраженным воздействием гипоксии на структуры ЦНС и респираторной системы.

Выявлена достоверная взаимосвязь формирования ДЦП у детей со средним гестационным возрастом 28,4 $\pm$ 2,4 нед. в отличие от детей, не сформировавших данную патологию, со средним гестационным возрастом 29,8 $\pm$ 3,1 нед. ($p = 0,04$). Вероятность неблагоприятного неврологического

исхода в виде ДЦП у детей, рожденных раньше 28 недель выше, чем у детей, рожденных на 29-30 неделе.

При корреляционном анализе были выявлены взаимосвязи развития ДЦП с гестационным возрастом при рождении, низкой балльной оценкой по шкале APGAR, РДСН и последующим формированием БЛД, а также с тяжестью течения и наличием осложнений в виде легочной гипертензии при данном заболевании. Данные представлены на рисунке 3.2.10

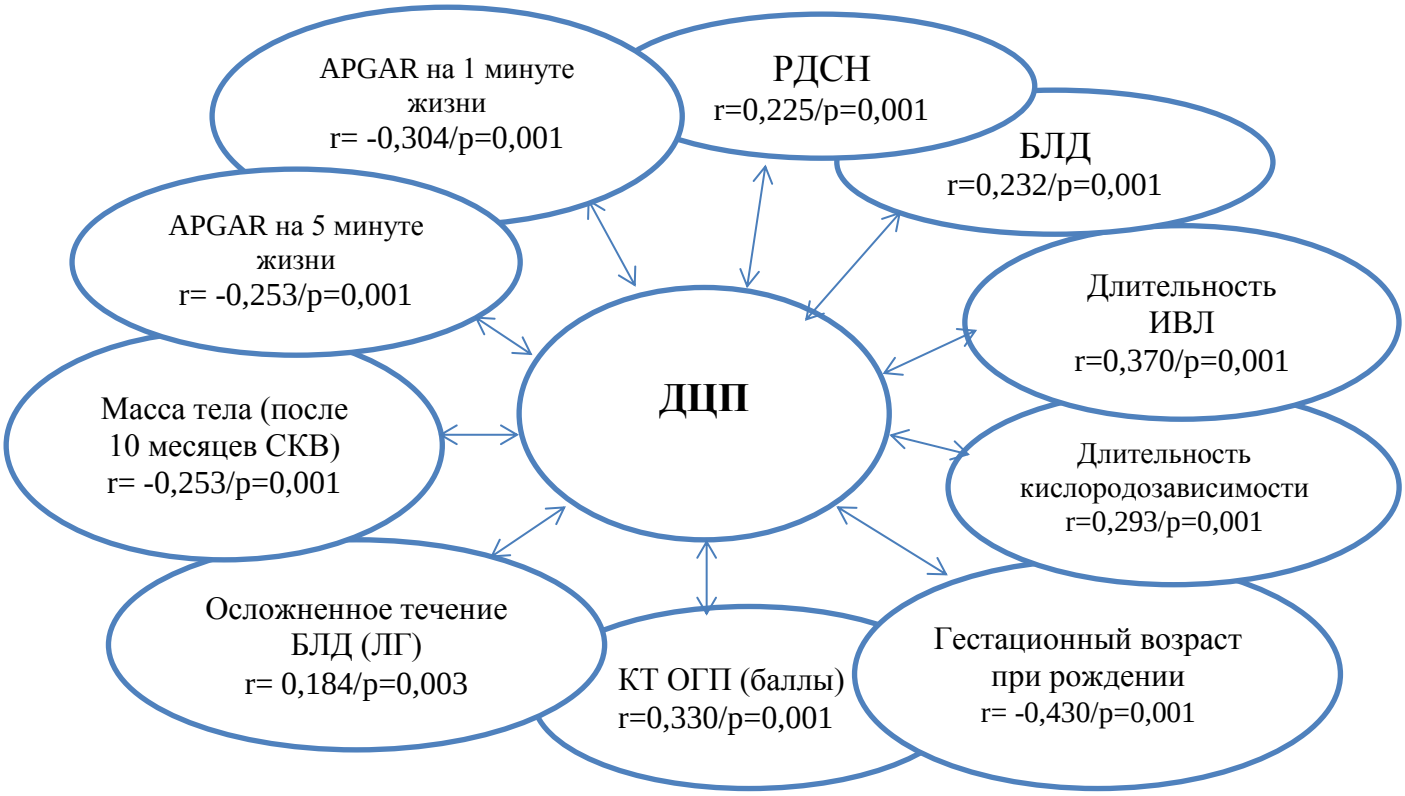


Рис 3.2.10. Взаимосвязь ДЦП с балльной оценкой по шкале APGAR, гестационным возрастом при рождении, РДСН, длительностью респираторной поддержки и кислородозависимости, формирования и тяжести течения БЛД.

Таким образом, более высокий риск формирования ДЦП имеют недоношенные дети с сочетанной перинатальной патологией, низкой балльной оценкой по шкале APGAR на 1 и 5 минутах после рождения, сформировавшие новую форму БЛД.

Согласно современным данным имеет место определенная связь между степенью поражения ЦНС и последующим психическим, физическим и неврологическим развитием недоношенных детей [68, 79, 85, 96, 126].

Уровень физического развития, сопровождающийся низкими темпами роста, оказывает неблагоприятное влияние на развитие нервной системы и может служить причиной задержки нервно-психического, а в последующем и интеллектуального развития недоношенного ребенка [94, 208].

Для решения задач, поставленных в исследовании, была прослежена динамика массы тела недоношенных детей в декретированные возрастные периоды скорригированного возраста (рис.3.2.11).

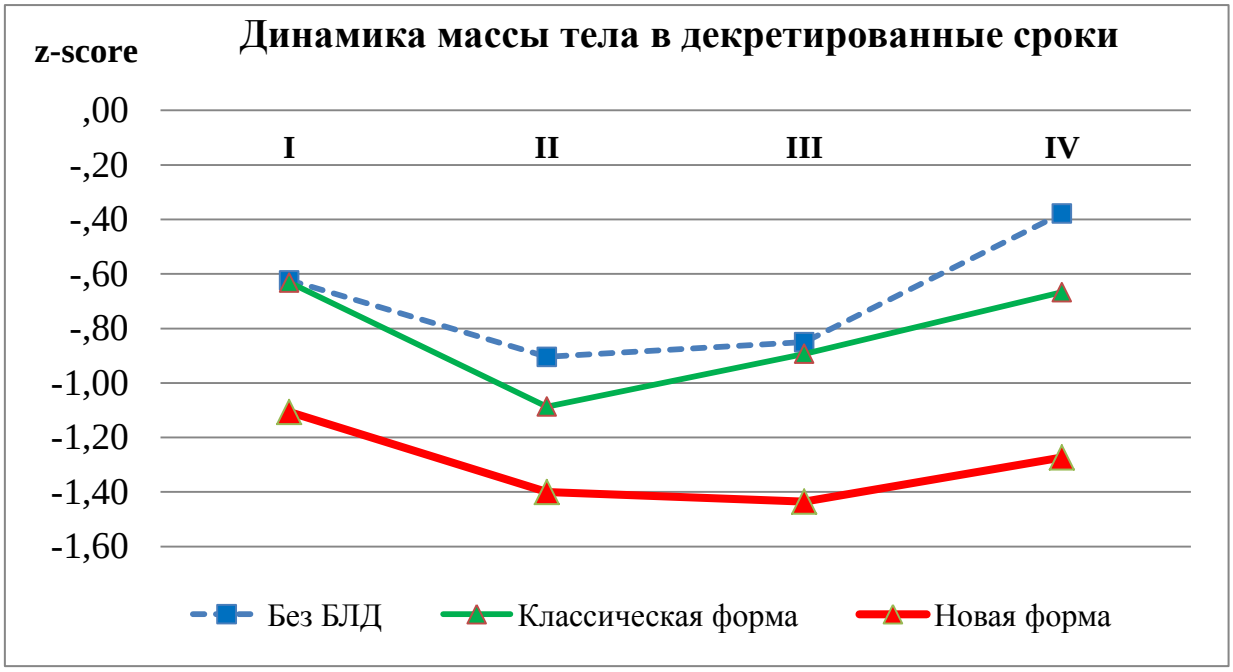


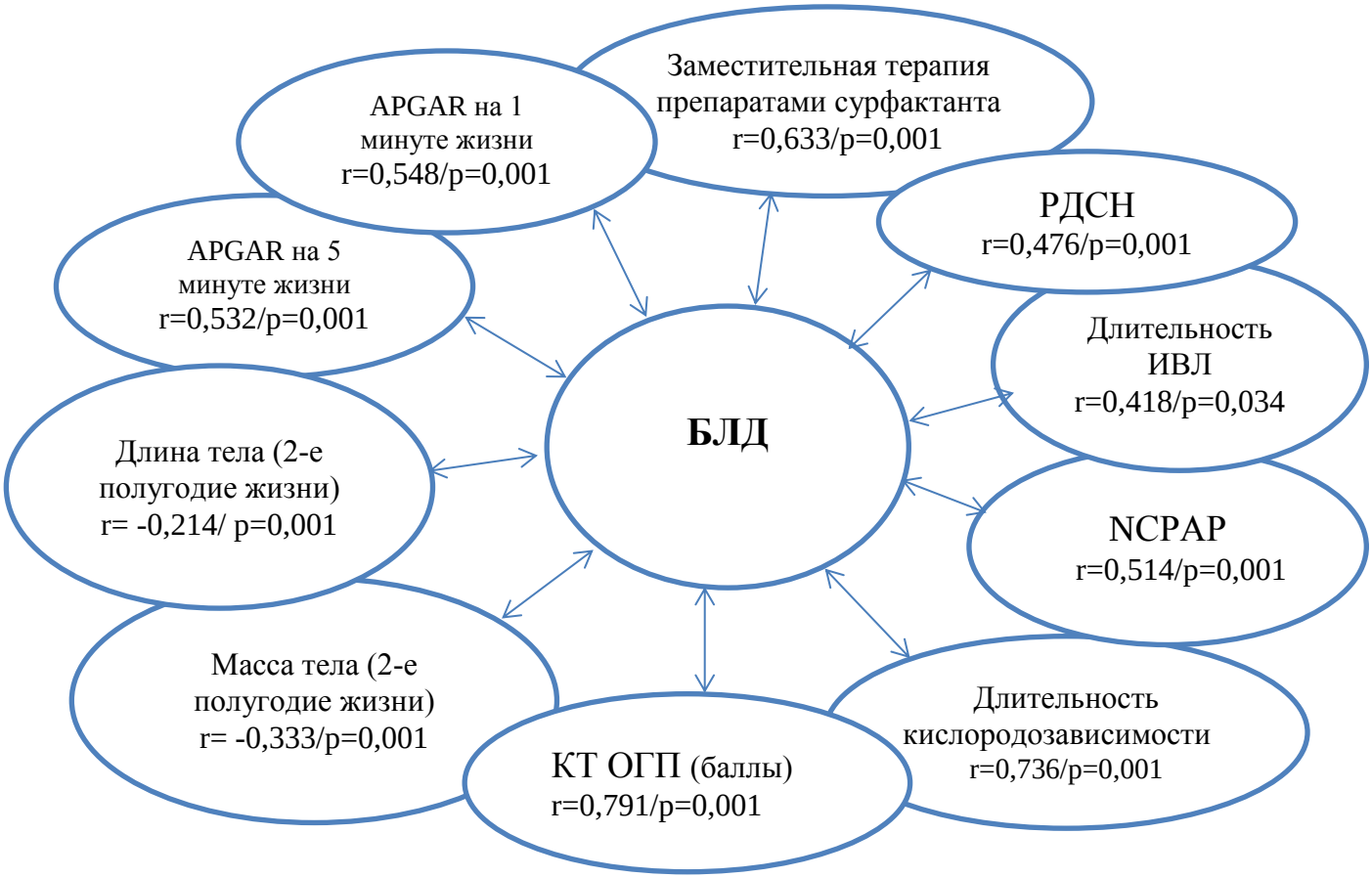
Рис.3.2.11. Динамика массы тела недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, сформировавших и не сформировавших БЛД, в декретированные периоды (z-score относительно длинны тела).

При катамнестическом наблюдении дети с новой формой БЛД сохраняли задержку физического развития на протяжении 1,5 лет жизни и имели достоверно более низкие темпы догоняющего развития за счет формирования энергозатратного паттерна дыхания.

Легочная гипертензия (ЛГ), согласно современным данным, продолжает оказывать значительное влияние на заболеваемость и смертность пациентов с БЛД [46]. ЛГ вторичного характера на фоне хронического бронхолегочного процесса с перегрузкой малого круга кровообращения была отмечена у 11,8% пациентов с БЛД, преимущественно за счет недоношенных детей, с

новой формой заболевания (9,3%), по сравнению с детьми с классической формой БЛД (2,5%).

Бронхолегочная дисплазия является многофакторным заболеванием. При проведенном корреляционном анализе были выявлены основные взаимосвязи между формированием БЛД в постнеонатальном периоде и бальной оценкой по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни, РДСН, заместительной терапии препаратами сурфактанта, респираторной поддержкой, а также с массой и длиной тела недоношенных детей на втором полугодии жизни. Данные представлены на рисунке 3.2.12.



Ри.3.2.12. Взаимосвязи между формированием БЛД в постнеонатальном периоде и балльной оценкой по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни, РДСН, заместительной терапии препаратами сурфактанта, длительностью респираторной поддержки и кислородозависимости, а также с массой и длиной тела недоношенных детей во втором полугодии жизни.

Согласно проведенному статистическому анализу с использованием критерия Манна-Уитни были выявлены достоверно большие средние

показатели гестационного возраста, массы тела при рождении, оценки по APGAR на 1 и 5 минутах жизни, а также меньшая длительность респираторной терапии в группе детей, не сформировавших БЛД, по сравнению с пациентами, сформировавшими данную патологию ($p<0,05$).

При этом группы детей, сформировавших новую и классическую формы БЛД, несмотря на численную разницу, были сопоставимы по средней длительности респираторной поддержки и кислородозависимости, показателям балльной оценки КТ ОГП, осложненному течению заболевания. Однако, были выявлены статистически значимо более низкие показатели среднего гестационного возраста, массы тела при рождении, оценки по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни в группе детей, с новой формой БЛД ($p<0,01$).

Пациенты, сформировавшие новую форму БЛД, имели более низкие темпы роста во втором полугодии жизни, по сравнению с недоношенными детьми без данной патологии.

Перинатальная гипоксия является лидирующей причиной младенческой смертности и инвалидности преимущественно за счет патологии ЦНС, дыхательной и сердечно-сосудистой систем (ССС), органов зрения и слуха [21, 44, 88, 93]. Основная причина инвалидизации у детей с БЛД чаще всего связана не только с нарушением респираторной функции, но и с сопутствующей неврологической патологией. На основании наблюдения за пациентами БЛД выявлено различное сочетание последствий перинатальной патологии в раннем детском возрасте у данной когорты больных.

Табл. 3.2.12. Характеристика структуры последствий перинатальной патологии недоношенных детей в изучаемой группе в течение 1 года жизни.

Перинатальная патология	Все пациенты с ППП ЦНС (n = 256)	Дети с БЛД (n = 162)	Дети без БЛД (n = 94)
Анемия в течение 1 года жизни	153 (60%)	118 (46%)	36 (14%)
Ретинопатия	138 (54%)	115 (45%)	23 (9%)
Открытый аортальный проток	107 (42%)	97 (38%)	10 (4%)

Малая аномалия развития сердца (ООО)	92 (36%)	79 (31%)	13 (5%)
Ангиопатия	45 (18%)	23 (9%)	22 (9%)
Пороки сердца	30 (12%)	18 (7%)	12 (5%)
Сходящееся косоглазие	21 (8%)	17 (7%)	4 (1%)
Частична атрофия зрительного нерва	19 (7%)	15 (6%)	4 (1%)

В нашем исследовании дети, рожденные раньше срока, сформировали различное сочетание последствий перинатальной патологии. Учитывая превалирование глубоконедоношенных детей в группе пациентов, сформировавших БЛД, у данной категории больных статистически значимо чаще встречалась ретинопатия -115/45%, в том числе с необходимостью проведения лазерокоагуляции в 37/14% случаев по сравнению с детьми, без БЛД (23/9% и 4/10% соответственно) ($p<0,05$). Наиболее часто у недоношенных детей в исследуемой когорте была верифицирована анемия в течение 1 года жизни – 153 /60% случаев, преимущественно в группе пациентов, сформировавших БЛД - 118/46%. Открытый артериальный проток (ОАП) также чаще был верифицирован в группе детей, сформировавших БЛД, с необходимостью хирургической коррекции в данной группе пациентов в 23/9% случаев, по сравнению с пациентами без БЛД, в группе которых хирургическая коррекция не проводилась. Среди врожденных пороков сердца превалировали дефект межпредсердной перегородки (17/7%) и дефект межжелудочковой перегородки (4%). При этом значимой разницы между группами детей, сформировавших и не сформировавших БЛД, выявлено не было.

Таким образом, БЛД занимает важное место в структуре последствий перинатальной патологии и часто сочетается с поражением ЦНС, сердечно-сосудистой системы, органов зрения, слуха и др.

3.3. Объемные показатели функции внешнего дыхания как параметр физического развития недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, сформировавших и не сформировавших БЛД.

Недоношенность является фактором риска формирования ряда заболеваний, в том числе патологии бронхолегочной системы за счет морфофункциональной незрелости, оказывающей влияние на респираторные функции ребенка. Бронхолегочная дисплазия, которая формируется преимущественно у глубоконедоношенных детей в результате интенсивной терапии РДСН, протекает с поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и нарушения репликации альвеол [10,139].

Для сравнения объемных параметров функции внешнего дыхания у недоношенных детей с ППП ЦНС, а также с целью получения объективных данных о возрастной динамике данных показателей, мы использовали 2 современных метода исследования функционального состояния дыхательной системы, разработанных для детей раннего возраста: ФСД и ВП.

Наиболее актуальным является проведение сравнительного анализа объемных показателей флоуметрии спокойного дыхания и воздушной плетизмографии с целью сопоставления методов оценки объемных параметров функции внешнего дыхания у недоношенных детей в динамике.

3.3.1. Результаты инструментальных исследований объемных показателей функции внешнего дыхания у недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии.

Исследование объемных параметров функции внешнего дыхания проводилось в катамнезе у всех недоношенных детей с последствиями гипоксического поражения ЦНС (n=256) до достижения ими 18 месяцев скорригированного возраста. Производилась оценка динамики объемных параметров функции внешнего дыхания в следующие декретированные периоды скорригированного возраста (табл. 3.3.1.1).

Таблица 3.3.1.1. Распределение проведенных исследований у недоношенных детей всех групп в зависимости от скорригированного возраста.

Возрастной период	**СКВ (месяцы)**	**Количество детей (ФСД)**	**Количество детей (ВП)**	**ФСД и ВП в одном возрастном интервале**
I	1-2 мес. 29 дн.	80	80	28
II	3-5 мес. 29 дн.	85	64	22
III	6-8 мес. 29 дн.	59	28	5
IV	9-11 мес. 29дн.	48	11	3
V	12-18 мес.	40	4	1
Итого	-	312	187	59

Максимальное число измерений двумя высокотехнологическими методами получено на первом году жизни, что связано с наибольшей простотой проведения исследований в состоянии естественного сна в этот возрастной период. Клинико-респираторные нарушения, обусловленные морфофункциональной незрелостью легких, чаще клинически манифестируют в данном возрастном периоде. После 12 месяцев скорригированного возраста, отмечается уменьшение количества проведения исследований методом ВП в связи с техническими трудностями, связанными с превышением допустимой массы тела ребенка (более 8 кг на момент исследования), а также большей активностью пациента в тестовой камере, затрудняющей проведение исследования.

С целью сопоставления объемных параметров дыхательной системы был проведен сравнительный анализ показателей флоуметрии спокойного дыхания (рис.3.3.1.1) и воздушной плетизмографии (рис.3.3.1.2) у недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию в динамике до 18 месяцев СКВ.

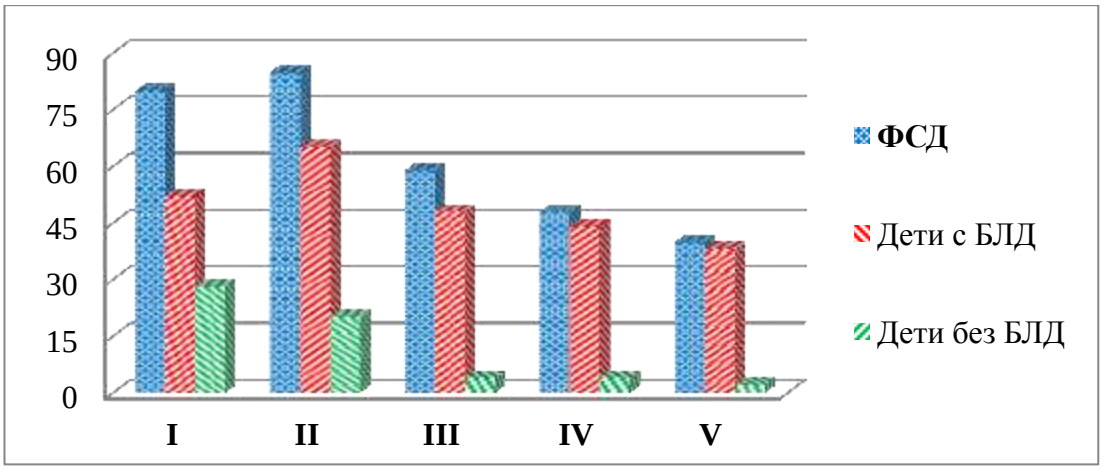


Рис. 3.3.1.1. Количество исследований методом флоуметрии спокойного дыхания среди недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД.

При помощи метода флоуметрии спокойного дыхания в большей степени была обследована когорта детей, сформировавших БЛД, в то время как воздушная плетизмография была выполнена в равной степени у обеих групп недоношенных (рис. 3.3.1.2)

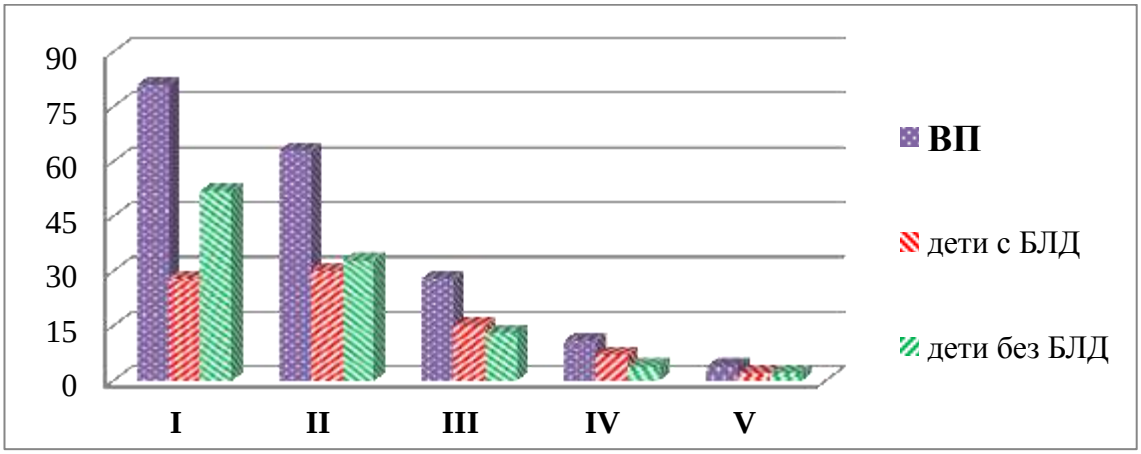


Рис.3.3.1.2. Количество исследований методом воздушной плетизмографии среди недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД.

При катамнестическом наблюдении исследования проводились в динамике от 1 до 4 раз. Частота проведенных исследований в динамике у недоношенных детей представлена на рисунке 3.3.1.3.

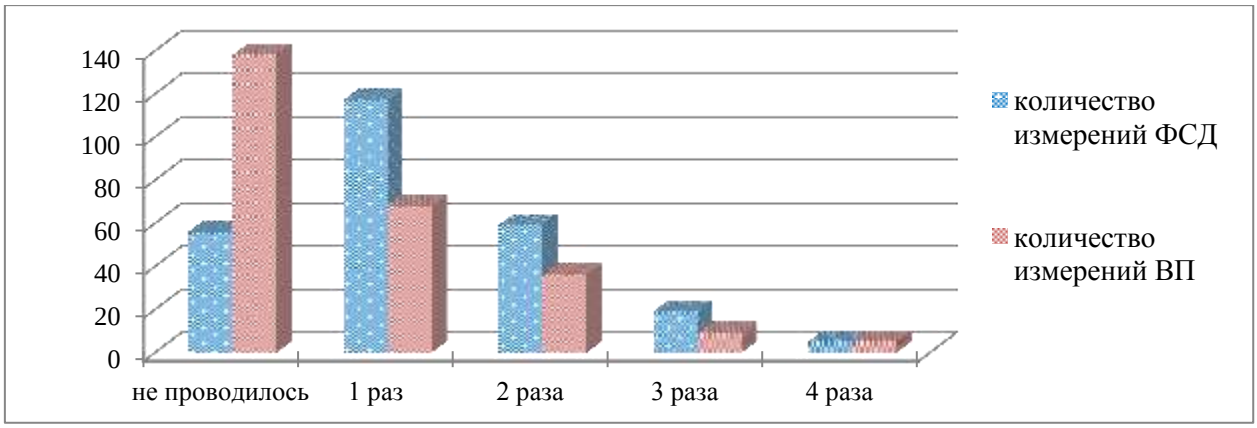


Рисунок 3.3.1.3. Количество проведенных исследований методом ФСД и ВП у недоношенных детей с ППП ЦНС (n=256) в динамике.

Флоуметрия спокойного дыхания проводилась 1 раз у 117/46% детей, 2 раза – 59/23%, 3 раза – 19/7%, 4 раза – 5 /2% пациентов. Всего выполнено 312 ФСД исследований у 177 недоношенных детей. У 79/31% из 256 детей была произведена регистрация объемных параметров только методом воздушной плетизмографии. Пациенты с острыми респираторными заболеваниями, врожденным стридором на момент проведения флоуметрии были исключены из исследования.

Воздушная плетизмография проводилась детям в катамнезе до достижения до достижения ими массы тела 8 кг: 1 раз – 68/27% детей, 2 раза – 36/14%, 3 раза – 9/4%, 4 раза – 5/2% пациентов. Всего выполнено 187 исследований методом ВП у 118 недоношенных детей. В 59 случаях было проведено измерение объемных параметров легких как методом ФСД, так и ВП в одном возрастном периоде.

Все недоношенные дети с последствиями перинатального поражения ЦНС с верифицированным диагнозом БЛД на момент проведения исследования находились в стадии ремиссии заболевания, не получали ингаляционной терапии. Пациентам, находящимся на базисной терапии будесонидом в день исследования ингаляции препарата утром не проводились.

3.3.2. Возрастная динамика объемных показателей флоуметрии спокойного дыхания у недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии.

Согласно современным данным, параметры флоуметрии спокойного дыхания, также как и показатели воздушной плетизмографии, зависят от возраста пациента [7, 41, 42]. С целью выявления степени вариабельности показателей в зависимости от скорригированного возраста, исследования были проведены в течение 5 декретированных периодов при катамнестическом наблюдении.

В течение первых трех возрастных периодов отмечен наибольший объем дыхания недоношенных детей, не сформировавших БЛД. Выявлены достоверные различия по данному параметру между группами детей с новой формой БЛД и пациентами, не сформировавшими данную патологию. Дети с новой формой БЛД имели наиболее низкий объем дыхания на протяжении первых двух возрастных периодов - 31,2 ± 8 мл и 47,2 ± 11 мл соответственно ($p<0,01$). Вероятно, достоверно более низкие показатели у детей с новой формой БЛД в первом полугодии скорригированного возраста опосредованы наиболее низким сроком гестации и антропометрическими показателями при рождении у данной категории пациентов. Данные представлены в таблице 3.3.2.1.

Табл. 3.3.2.1 Возрастная динамика объема дыхания (TV) методом ФСД у недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС до 18 месяцев СКВ.

Возрастной период (кол-во детей)	**TV** M ± σ (мл)			
	Без БЛД	Новая форма БЛД	Классическая форма БЛД	p
I период (n = 80)	**41,1 ± 11,3 (n = 28)**	**31,2 ± 8,1 (n= 39)**	35,7 ± 10,6 (n=13)	**p_{1-2}< 0,01** p_{2-3}>0,05 p_{1-3}>0,05
II период (n = 85)	**58,4 ± 10,8 (n = 20)**	**47,2 ± 10,6 (n= 53)**	52,7 ± 9,3 (n=12)	**p_{1-2}< 0,01** p_{2-3}>0,05 p_{1-3}>0,05
III период (n = 59)	68,8 ± 18,6 (n = 4)	63,4 ± 11,9 (n= 36)	68,5 ± 16,4 (n=19)	p_{1-2} >0,05 p_{2-3} >0,05 p_{1-3} >0,05

IV период (n = 48)	86,9 ± 7,5 (n = 4)	**74,6 ± 14,5 (n= 28)**	**93 ± 14,5 (n=16)**	p_{1-2} >0,05 **p_{2-3} < 0,01** p_{1-3} >0,05
V период (n = 40)	106,8 ± 18,7 (n = 2)	**94,5 ± 18,2 (n= 32)**	**114 ± 16,5 (n=6)**	p_{1-2} >0,05 **p_{2-3} < 0,05** p_{1-3} >0,05

С 3 месяцев СКВ отмечается увеличения объёма дыхания у недоношенных детей, сформировавших БЛД, за счет догоняющего развития. Отсутствие достоверных различий между группами в возрастном периоде 6-8 месяцев 29 дней непосредственно связано с трудностями проведения исследования в этом возрастном промежутке. Однако, тенденция к выравниванию объемов дыхания во всех группах детей, на наш взгляд, отражает результаты догоняющего развития, активно продолжающегося у всех недоношенных детей после 6 месяцев жизни.

Во втором полугодии жизни сохраняется тенденция превалирования объема дыхания в группе детей, сформировавших классическую форму БЛД по сравнению с новой формой данного заболевания. Интересная тенденция увеличения объема дыхания в группе детей с классической формой БЛД может быть обусловлена эмфизематозными изменениями вследствие процессов фиброзирования легочной ткани, развивающихся у этих пациентов. Это обусловлено отсутствием заместительной терапии препаратами сурфактанта у пациентов данной группы и отражает уменьшение ткани легких, способной к полноценному газообмену. Указанная закономерность требует дополнительного изучения в дальнейшем.

Крайне интересным является выявление достоверных различий между группами детей с классической и новой формой БЛД после 10 месяцев СКВ. Верифицированы достоверно более низкие показатели объема дыхания у недоношенных с новой формой БЛД в динамике (74,6 ± 14,6 мл и 94,5 ± 18,3 мл) по отношению с таковыми у пациентов с классической формой данного заболевания (93 ± 14,5 мл и 114 ± 16,5 мл) в IV и V возрастных периодах соответственно ($p < 0,01$).

Достоверных различий в объеме дыхания среди детей с новой и классической формами БЛД в первом полугодии жизни не выявлено, однако, сохраняется тенденция, аналогичная показателям 2-го полугодия жизни.. Отмечена тенденция превалирования объема дыхания в группе детей с классической формой БЛД по сравнению с пациентами, сформировавшими новую форму заболевания. Вероятно, это обусловлено большей зрелостью таких детей с достоверно большим средним гестационным возрастом и антропометрическими показателями при рождении [табл. 3.2.7; 3.2.8.]. Это также подтверждается выявленными прямыми средними корреляциями между объемом дыхания в каждом декретированном периоде с гестационным возрастом и антропометрическими данными при рождении. Данные приведены в табл. 3.3.2.2.

Табл.3.3.2.2 Корреляции объема дыхания (TV) с гестационным возрастом и антропометрическими данными детей с БЛД при рождении.

показатель	Объем дыхания (TV) в возрастном периоде				
	I период N=80	II период N=85	III период N=59	IV период N=48	V период N=40
гестационный возраст	**r=0,385** p=0,001**	**r=0,252* p=0,020**	**r=0,309* p=0,017**	**r=0,426** p=0,003**	**r=0,484** p=0,002**
Масса тела (г)	**r=0,428** p=0,001**	**r=0,444** p=0,001**	**r=0,388** p=0,002**	**r=0,480** p=0,001**	**r=0,394* p=0,012**
Длина тела (см)	**r=0,422** p=0,001**	**r=0,490** p=0,001**	**r=0,455** p=0,001**	**r=0,383** p=0,007**	**r=0,443** p=0,004**
Окружность головы (см)	**r=0,353** p=0,001**	**r=0,350** p=0,001**	**r=0,285* p=0,028**	**r=0,451** p=0,001**	**r=0,437** p=0,005**
Окружность груди (см)	**r=0, 353** p=0,001**	**r=0,358** p=0,001**	**r=0,269* p=0,039**	**r=0,454** p=0,001**	**r=0,429* p=0,006**

Таким образом, более зрелые согласно гестационному возрасту дети, имеющие бóльшую массу и длину тела, окружности головы и груди при

рождении, сохраняли большие значения объёма дыхания в динамике до 18 месяцев СКВ.

Для оценки влияния степени тяжести течения БЛД на объемные параметры функции внешнего дыхания детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, помимо клинических и анамнестических данных, была проведена балльная оценка рентгенологических изменений по результатам мультиспиральной КТ ОГП. Данные представлены в табл. 3.3.2.3.

Табл. 3.3.2.3 Характеристика групп недоношенных детей по балльной оценке степени тяжести БЛД и вариантам течения заболевания.

Форма БЛД	Степень тяжести (баллы)			КТ ОГК (Средний балл)	Осложненное течение БЛД
	1-5б	6-10б	11-15б		
Новая форма БЛД	33 (27%)	70 (57%)	19 (16%)	7,07 ± 2,7	15 (12,3%)
Классическая форма БЛД	10 (27%)	23 (58%)	7 (17%)	7,15 ± 3,3	4 (10%)

По тяжести течения заболевания дети с бронхолегочной дисплазией были сопоставимы в обеих группах. Наиболее распространённой была средняя степень тяжести течения заболевания (57,4%). Кроме того, группы детей, сформировавших БЛД, были сопоставимы по среднему значению балльной оценки мультиспиральной КТ ОГП.

При корреляционном анализе, получены обратные достоверные корреляции объема дыхания, измеренного в каждом возрастном периоде, с наличием БЛД (r= -0,512/p=0,001), которые также зависят от степени тяжести течения данного заболевания (r = -0,478/p=0,002) и являются отражением структурных изменений легочной ткани у недоношенных детей по данным КТ ОГП. Данные представлены на рисунках 3.3.2.1 и 3.3.2.2.

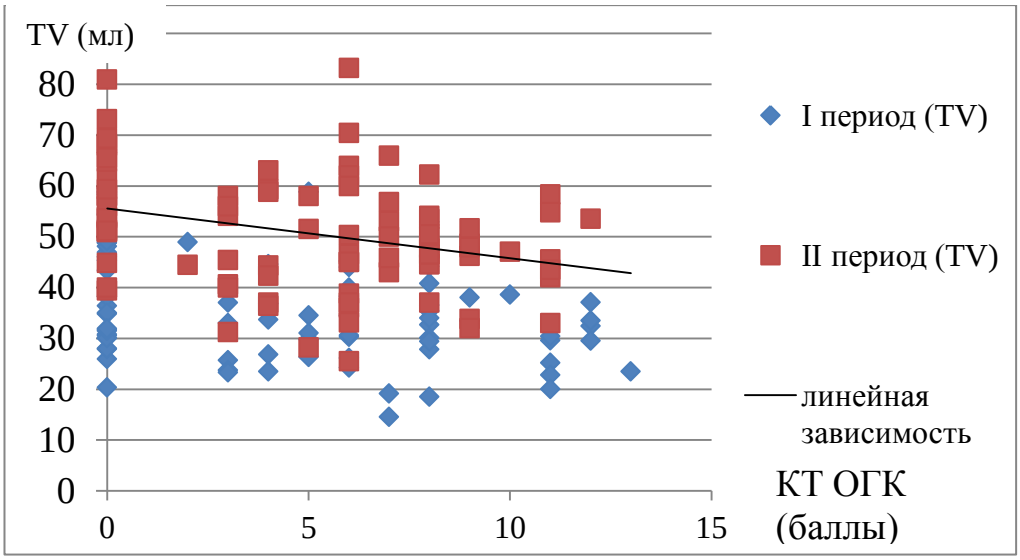


Рис.3.3.2.1 Корреляции объема дыхания с балльной оценкой КТ ОГП у пациентов, сформировавших БЛД, в I и II декретированных периодах.

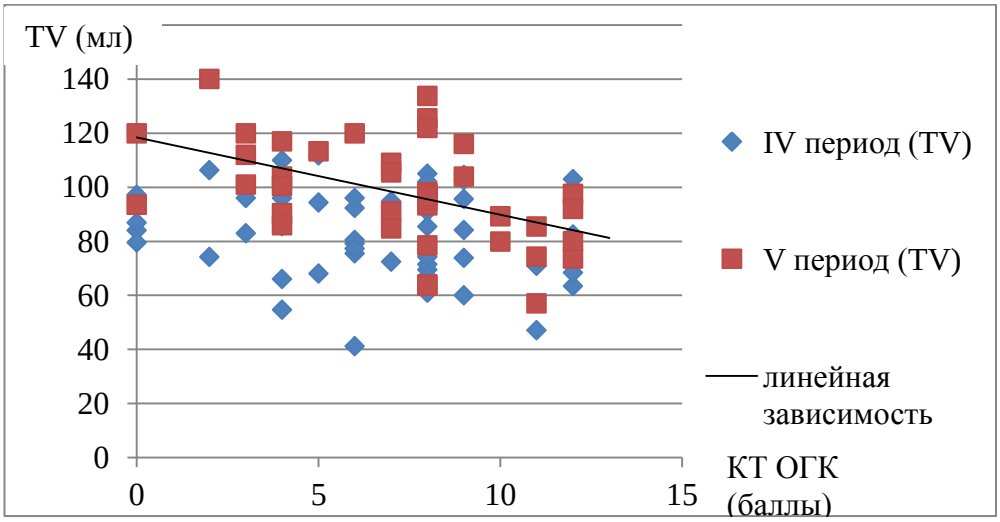


Рис.3.3.2.2 Корреляции объема дыхания с балльной оценкой КТ ОГП у недоношенных детей, сформировавших БЛД, в IV и V декретированных периодах.

Таким образом, как в первом, так и во втором полугодии жизни при пересчете на скорригированный возраст отмечается увеличение объема дыхания во всех группах недоношенных детей с БЛД. Однако, пациенты с новой формой БЛД сохраняют достоверно наиболее низкие значения объема дыхания, по сравнению с другими группами недоношенных до 18 месяцев СКВ, что подтверждается значимыми структурными изменениями легочной ткани у данной категории больных при использовании КТ ОГП.

Для объективной оценки объемных параметров дыхания у недоношенных с ППП ЦНС, был проведен анализ динамики частоты дыхательных движений. Данный показатель в совокупности с объемными параметрами отражает наиболее энергосберегающий механизм дыхания, обеспечивающий эффективный газообмен. Результаты исследования представлены в таблице 3.3.2.4.

Табл. 3.3.2.4 Сравнительная оценка динамики частоты дыхания (RR) методом ФСД у недоношенных детей с ППП ЦНС до 18 месяцев СКВ.

Возрастной период (кол-во детей)	**RR** (дых/мин) M ± σ (кол-во детей)			
	Без БЛД	Новая форма БЛД	Классическая форма БЛД	p
I период (n = 80)	**45,7 ± 10,3 (n = 28)**	**51,4 ± 12,7 (n= 39)**	52,7 ± 14,9 (n=13)	**p_{1-2}<0,05** p_{2-3}>0,05 p_{1-3}>0,05
II период (n = 85)	**35,5 ± 3,3 (n = 20)**	**46 ± 12,7 (n= 53)**	38,8± 3,2 (n=12)	**p_{1-2}< 0,01** p_{2-3}>0,05 p_{1-3}>0,05
III период (n = 59)	31,0 ± 8,2 (n = 4)	33,4 ± 6,9 (n= 36)	27,6 ± 3,7 (n=19)	p_{1-2} >0,05 p_{2-3} >0,05 p_{1-3} >0,05
IV период (n = 48)	**23,6 ± 4,1 (n = 4)**	**31,4 ± 6,4 (n= 28)**	**25,2 ± 1,9 (n=16)**	**p_{1-2} < 0,01** **p_{2-3} < 0,01** p_{1-3} >0,05
V период (n = 40)	20,5 ± 3,5 (n = 2)	27,2 ± 9,2 (n= 32)	25,2 ± 1,9 (n=6)	p_{1-2} >0,05 p_{2-3} >0,05 p_{1-3} >0,05

В первых двух возрастных периодах выявлены достоверно более низкие показатели частоты дыхания в группе детей, не сформировавших БЛД. Разница в частоте дыхания между группами пациентов, сформировавшими и не формировавшими БЛД, достоверно сохраняется преимущественно до 12 месяцев СКВ, что, вероятно, отражает необходимый и наиболее эффективный для оксигенации механизм дыхания, согласно сформированному дыхательному объему в каждом возрастном периоде в течение 1 года жизни.

В ходе исследования были выявлены достоверные различия частоты дыхания между тремя группами детей в возрастном периоде с 9 до 11 месяцев 29 дней СКВ. При этом, дети с новой формой БЛД имели наибольшую частоту дыхания во время проведения ФСД - 31,4 ± 6,5 дыхательных движений в минуту, по сравнению как с пациентами с классической формой БЛД, так и с детьми, не сформировавшими данную патологию - 26,5 ± 3,8 и 23,6 ± 4,1 дыхательных движений в минуту соответственно.

При сравнении групп детей, сформировавших БЛД, выявленная тенденция к более низкому показателю частоты дыхания у пациентов с классической формой заболевания, согласуется с верифицированными ранее достоверно более высокими значениями объема дыхания в данной группе пациентов (табл.3.3.2.1). Согласно полученным данным, при оценке динамики ЧД в первом полугодии жизни отмечено уменьшение данного показателя во всех группах, с наименьшими значениями у недоношенных детей, не сформировавших БЛД. При анализе корреляций частоты дыхания, как наиболее вариабельного параметра у недоношенных, также были выявлены обратные значимые связи только до 6 месяцев СКВ. Дети, с большей массой тела и ростом при рождении в первых двух возрастных периодах имели наименьшую частоту дыхания, что косвенно отражает не только больший объем дыхания у данных пациентов, но и более быстрый темп развития регуляции дыхательного центра, с формированием более энергоэффективного паттерна дыхания, начиная со 2-го полугодия жизни.

В соответствии с целями и задачами исследования, был проведен корреляционный анализ основных параметров дыхания, полученных методом ФСД, с гестационным возрастом и антропометрическим показателями при рождении, а также с оценкой по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни.

Табл. 3.3.2.5 Корреляции частоты дыхания недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС в I и II декретированных периодах с гестационным возрастом и антропометрическими параметрами при рождении.

Показатель	Частота дыхания (RR) в возрастном периоде	
	I период (N=80)	II период (N=31)
Гестационный возраст	**r= - 0,263** / p= 0,018**	r= - 0,165/ p= 0,374
Масса тела (г)	**r= - 0,240** / p= 0,032**	r= - 0,222/ p= 0,230
Длина тела (см)	**r= - 0,304**/ p=0,006**	**r= - 0,412*/ p= 0,021**

Вероятно, отсутствие значимых корреляций в последующих возрастных периодах отражает продолжение периода догоняющего роста и возрастающей вариабельностью в частоте дыхательных движений после 6 месяцев СКВ. Таким образом, согласно данным ФСД, недоношенные с новой формой БЛД сохраняют достоверно более низкие значения объема дыхания, как на протяжении первого года жизни, так и после достижения ими 12 месяцев скорригированного возраста. При этом частота дыхания становится сопоставимой с детьми, не сформировавшими БЛД, после 12 месяцев СКВ.

При проведенном корреляционном анализе были выявлены взаимосвязи значений показателя объема дыхания с рядом анамнестических данных, антропометрических параметров, полученных при динамическом наблюдении во втором полугодии жизни, и показателями нервно-психического развития у детей, сформировавших БЛД. Было выявлено, что объем дыхания зависит от гестационного возраст ребенка при рождении, длительности проведенной респираторной поддержки, формированием и тяжелым течением БЛД. Выявлены прямые корреляции между балльной оценкой по шкале APGAR с объемом дыхания, и обратные - с частотой дыхания, что согласуется с полученными ранее результатами (рис 3.3.2.3).

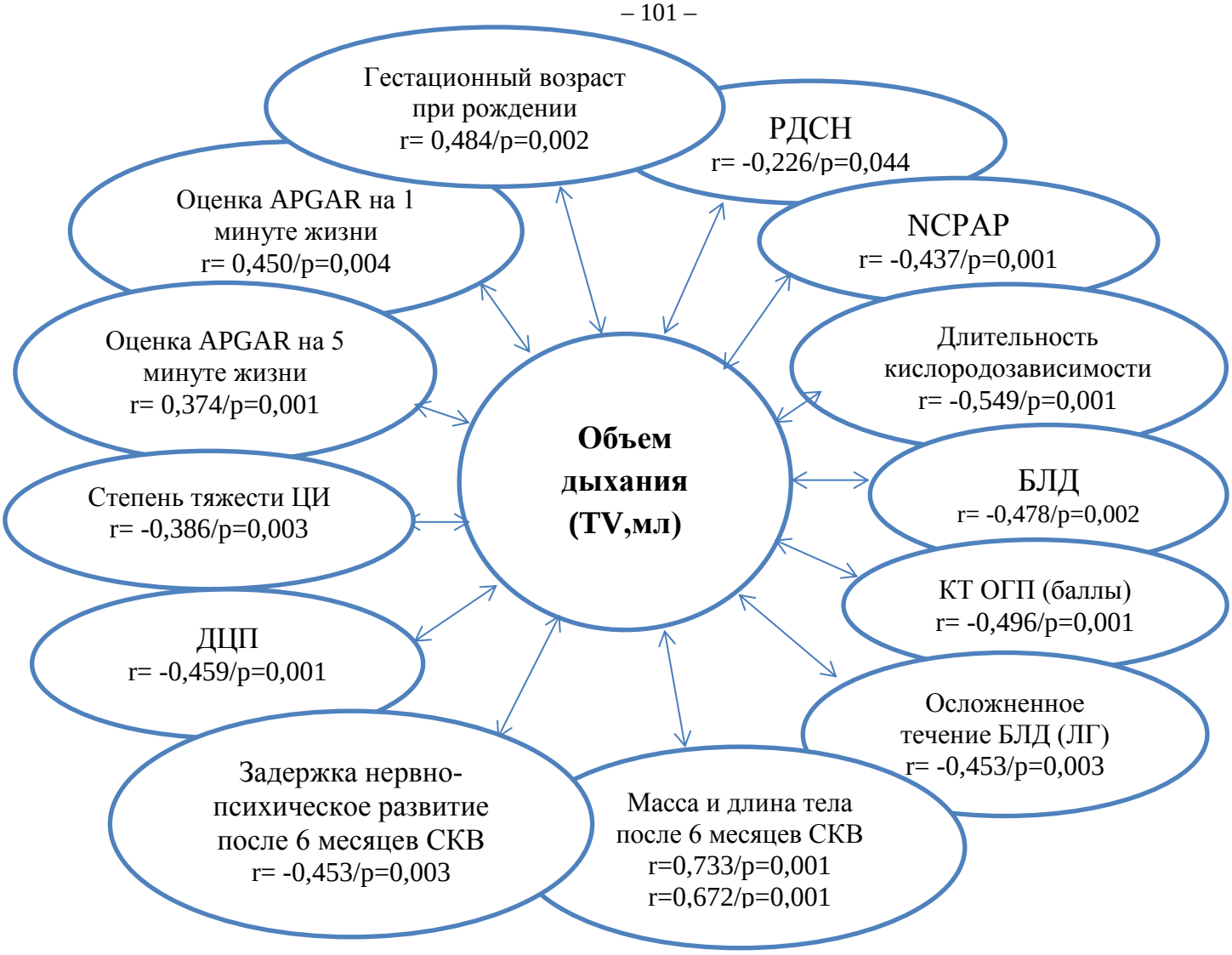


Рис. 3.3.2.3. Корреляционный анализ объема дыхания и анамнестических данных, длительности респираторной поддержки, антропометрических параметров во втором полугодии жизни, с нервно-психическим развитием, формированием и тяжелым течением БЛД у недоношенных детей.

Таким образом, наибольшую оценку по шкале APGAR как на 1, так и на 5 минутах жизни, получили дети, характеризующиеся в последующем большими показателями объема во всех возрастных периодах, и наименьшими значениями частоты дыхательных движений в первом полугодии жизни. Важными являются выявленные взаимосвязи между изученным параметром ФСД и ЦИ, нервно-психическим развитием, а также формированием ДЦП у недоношенных детей в раннем возрасте. Полученные данные подтверждают, что формирование и течение БЛД, особенно ее новой

формы, в постнеонатальном периоде, утяжеляет степень гипоксического поражения ЦНС, что негативно отражается на неврологических исходах с формированием ДЦП и снижением темпов физического и нервно-психического развития у данной когорты пациентов, что подтверждается инструментальными методами исследования. Объем дыхания является важным показателем, отражающим физическое развитие ребенка, рожденного раньше срока, в динамике, особенно после 6 месяцев СКВ.

Относительный объем дыхания является усредненным математически высчитываемым результатом отношения среднего значения дыхательного объема к массе тела ребенка на момент проведения исследования и является наиболее стабильным объемным показателем функции внешнего дыхания [1, 91]. При проведении сравнительного анализа относительного объема дыхания у недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС в динамике, существенных различий между группами в катамнезе выявлено не было. Данные представлены на рисунке 3.3.2.4.

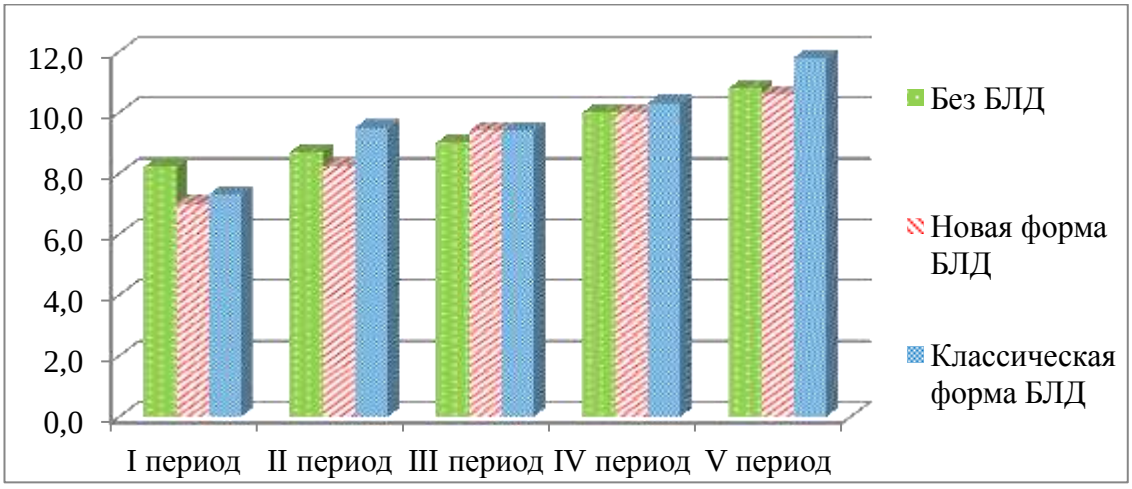


Рис. 3.3.2.4. Сравнительная динамика средних показателей относительного объема дыхания (TV/kg) у недоношенных детей до 18 месяцев СКВ.

При проведении исследований в первом возрастном периоде выявлены достоверно более низкие показатели относительного объема дыхания у детей с новой формой БЛД по равнению с пациентами, не сформировавшими данное заболевание (7,3 ± 1,7 и 8,2 ± 1,2 мл/кг соответственно, $p<0,05$).

Данные различия подтверждают значительное снижение объема дыхания у недоношенных детей, с новой формой БЛД, учитывая сопоставимость данных групп по средним значениям массы тела на момент проведения исследования.

При анализе изменений относительного объема дыхания в динамике прослеживается увеличение данного показателя у всех групп недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, что отражает увеличение, как объема легких, так и массы тела пациентов в каждой группе (рисунок 3.3.2.4).

Таким образом, при исследовании объемных параметров функции внешнего дыхания методом ФСД в динамике до 18 месяцев СКВ, были выявлены достоверные различия между группами пациентов с новой формой БЛД и детьми, не сформировавшими данную патологию, в декретированные возрастные периоды.

3.3.3. Возрастная динамика объемных показателей воздушной плетизмографии у недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии.

Согласно поставленным задачам исследования, для проведения сравнительной оценки объемных параметров функции внешнего дыхания был проведен анализ объема газа грудной полости, полученный при измерении методом воздушной плетизмографии на аппарате PEA POD. Данные представлены в таблице 3.3.3.1.

Табл. 3.3.3.1 Объем газа в грудной полости у недоношенных, сформировавших и не сформировавших БЛД, на первом году жизни.

Возрастной период	TGV (мл) M ± σ (кол-во детей)			
	Без БЛД	Новая форма БЛД	Классическая форма БЛД	p
I период (n = 80)	133,8 ± 23,8 (n = 51)	124 ± 24,2 (n= 26)	136 ± 32,1 (n=3)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$

II период (n = 64)	179 ± 22,5 (n = 33)	174 ± 18,7 (n= 27)	178 ± 12,1 (n=4)	p_{1-2}>0,05 p_{2-3}>0,05 p_{1-3}>0,05
III период (n = 28)	**216,4 ± 24,1 (n = 13)**	**194,7± 12,5 (n= 12)**	209,2 ± 19,3 (n=3)	**p_{1-2} < 0,05** p_{2-3} >0,05 p_{1-3} >0,05
IV период (n = 11)	218,5 ± 31,3 (n = 4)	218,5± 7,8 (n= 5)	224 ± 33,2 (n=2)	p_{1-2}>0,05 p_{2-3}>0,05 p_{1-3}>0,05

В скорригированном возрасте 13-18 месяцев сравнительная оценка дыхательных параметров методом воздушной плетизмографии не проводилась, в связи с малой выборкой пациентов, обусловленной ограничением данного метода по массе тела исследуемого (до 8 кг). При использовании статистического критерия Манна-Уитни, выявлены достоверно более низкие показатели объема газа в грудной полости в III возрастном периоде у детей, сформировавших новую форму БЛД, по сравнению с аналогичными показателями у детей без БЛД - 194,7 ± 12,5 мл и 216,4 ± 24 мл соответственно ($p<0,05$). Аналогичная тенденция сохранялась и в другие возрастные периоды.

Полученные данные отражают стабильное увеличение объема газа в грудной полости на протяжении 10 месяцев СКВ у всех групп недоношенных детей, с последующим снижением темпов прироста данного показателя в после 10 месяцев СКВ. Данный метод, уникальной особенностью которого является возможность фиксации остаточного объема легких (ООЛ), отображает фактический объем газа грудной полости. Стоит учитывать, что выявленные ранее методом ФСД различия в объеме дыхания между детьми, сформировавшими и не сформировавшими БЛД, отражают функциональный объем легких, с помощью которого обеспечивается полноценный газообмен.

Таким образом, фактический объем легких, регистрируемый методом ВП и включающий остаточный объем, имеет динамку к увеличению у всех недоношенных детей. В то время как функциональный объем значительно меньше у детей, сформировавших новую форму БЛД, в связи с чем, пациентам из данной группы сложнее обеспечить необходимые параметры

эффективного газообмена. Ребенок с новой формой БЛД не может в полной мере использовать свои функциональные возможности. Мы полагаем, что тенденция к увеличению объема дыхания, отражающего функциональный дыхательный объем у детей с классической формой заболевания, является проявлением эмфизематозных изменения ткани легких со снижением полноценной альвеолярной поверхности, обеспечивающий эффективный газообмен.

По данным ВП к концу первого полугодия жизни показатель объема газа в грудной полости во всех трех группах уравнивается что, вероятно отражает догоняющее развитие ребенка. При измерении в тестовой камере аппарата PEA POD напрямую высчитывается только объем газа в грудной полости, в то время как объем дыхания высчитывается математически на основании предполагаемой функциональной остаточной емкости легких. При этом, объемы дыхания, полученные двумя методами сопоставимы. Таким образом, помимо объема газа в грудной полости, для проведения сравнительной оценки объемных параметров двумя высокотехнологическими методами, был вычислен объем дыхания при измерении воздушной плетизмографии. Данные представлены в таблице 3.3.3.2.

Табл. 3.3.3.2 Динамика показателей объема дыхания, определяемого методом ВП у недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД, на первом году жизни.

Возрастной период	Vt (мл) M ± σ (кол-во детей)			
	Без БЛД	Новая форма БЛД	Классическая форма БЛД	p
I период (n = 80)	33,5 ± 6,4 (n = 52)	31,1 ± 6,9 (n= 26)	34,8 ± 9,3 (n=3)	p_{1-2}>0,05 p_{2-3}>0,05 p_{1-3}>0,05
II период (n = 64)	45,9 ± 6,2 (n = 33)	44,4 ± 5,6 (n= 26)	45,9 ± 3,8 (n=4)	p_{1-2}>0,05 p_{2-3}>0,05 p_{1-3}>0,05
III период (n = 28)	**55,1 ± 6,7 (n = 13)**	**49,4 ± 4,1 (n= 12)**	50,5 ± 8,4 (n=3)	**p_{1-2}< 0,05** p_{2-3} >0,05 p_{1-3} >0,05
IV период (n = 11)	54,4 ± 8,4 (n = 4)	55,1 ± 1,6 (n= 5)	56,7 ± 8,2 (n=2)	p_{1-2}>0,05 p_{2-3}>0,05 p_{1-3}>0,05

Значения объема дыхания, вычисленные математическим путем при анализе показателей методом ВП, были сопоставимы с таковыми при проведении ФСД. При использовании критерия Манна-Уитни, были выявлены достоверно более низкие показатели объема дыхания в III возрастном интервале у детей с новой формой БЛД по сравнению с пациентами, не сформировавшими данную патологию - 49,4 ± 4,1мл и 55,1 ± 6,7мл соответственно ($p<0,05$).

При корреляционном анализе были выявлены прямые связи объема грудной полости и объема дыхания с антропометрическими данными при рождении как физическими параметрами состояния здоровья новорожденных до 9 месяцев СКВ. Данные представлены на рисунке 3.3.3.1.

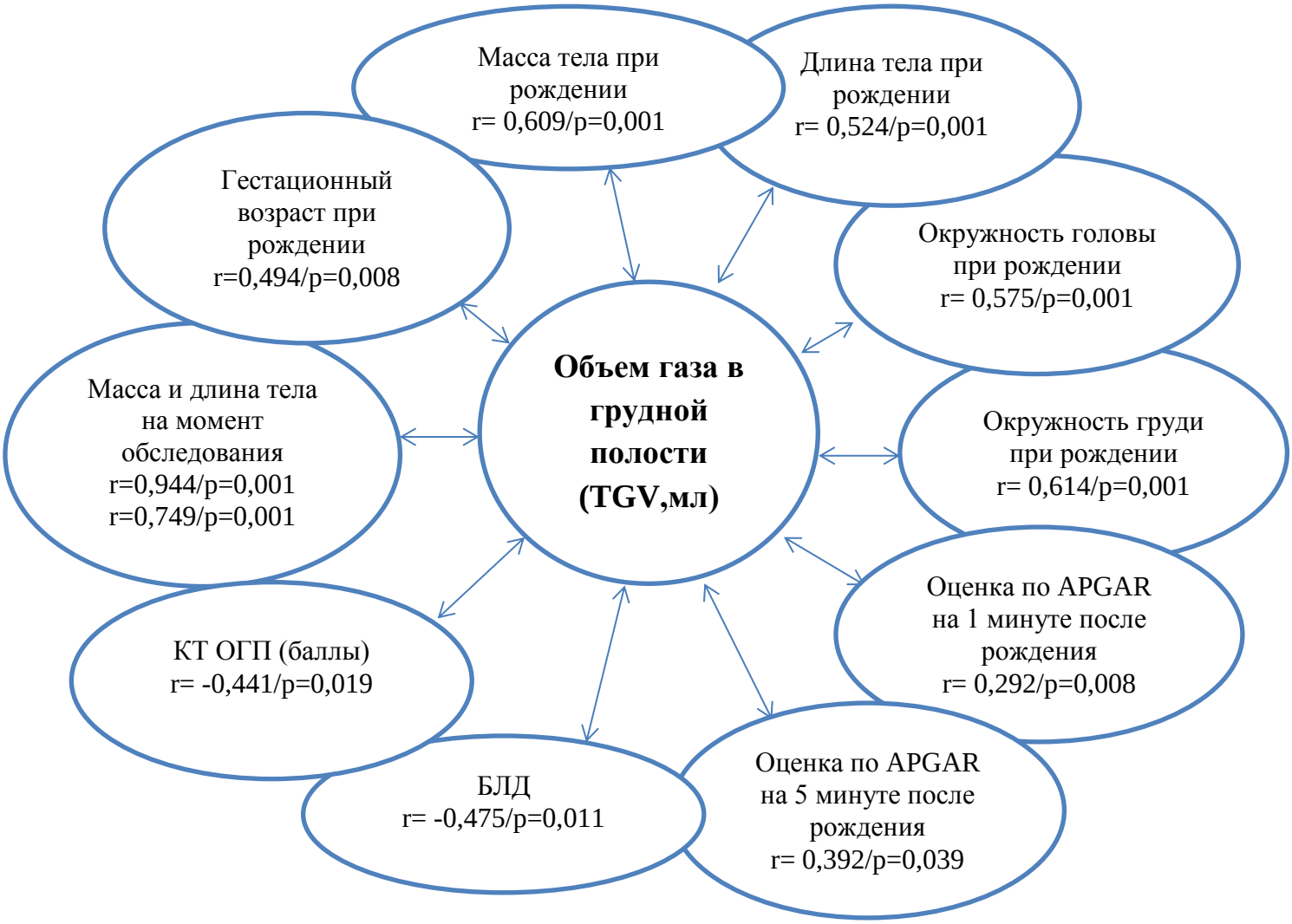


Рис.3.3.3.1. Корреляции объема газа в грудной полости с антропометрическими, клиническими и рентгенологическими показателями.

Выявленные корреляции позволяют оценивать объемные показатели функции внешнего дыхания как параметр физического развития.

Табл.3.3.3.3 Корреляции объема дыхания, измеренного методом ВП, с антропометрическими данными при рождении, оценкой по шкале APGAR на 5 минуте жизни.

показатель	**Объем дыхания методом ВП (Vt)**		
	I период N=80	II период N=64	III период N=28
Масса тела (г)	**r=0,313** p=0,004**	**r=0,392** p=0,001**	**r=0,539** p=0,003**
Длина тела (см)	**r=0,293** p=0,008**	**r=0,286* p=0,023**	**r=0,456* p=0,015**
окружность головы (см)	**r=0,264* p=0,017**	**r=0,327** p=0,009**	**r=0,536** p=0,003**
окружность груди (см)	**r=0,265* p=0,021**	**r=0,330** p=0,008**	**r=0,600* p=0,001**
Оценка APGAR на 5 минуте	**r=0,285* p=0,010**	**r=0,275* p=0,029**	**r=0,256* p=0,042**

Показано, что объемные параметры легких, зарегистрированные при помощи двух высокотехнологических, неинвазивных методов сопоставимы. Однако, показатели, полученные при проведении ВП всегда выше получаемых методом ФСД, за счет ООЛ.

В первом полугодии жизни отмечаются высокие темпы нарастания объемных параметров дыхания симметрично во всех группах недоношенных детей. Наименьшие объемные параметры регистрируются в группе детей, сформировавших новую форму БЛД, что, прежде всего, связано с более низким гестационным возрастом и антропометрическими параметрами при рождении у данной когорты больных. Однако, непосредственное влияние на функциональные параметры внешнего дыхания у этих пациентов оказывает и наличие бронхолегочной патологии.

После 6 месяцев скорригированного возраста отмечается снижение темпов роста объемных параметров (объема дыхания, объема газа в грудной полости) в группе детей, с новой формой БЛД, по отношению к недоношенным детям, не сформировавшим данную патологию. Вероятно, с одной стороны, дети, имеющие менее тяжелые последствия перинатальной патологии, обладают более быстрыми темпами догоняющего роста, по сравнении с детьми, сформировавшими новую форму БЛД. С другой стороны, согласно современным данным, данная патология считается одной из наиболее энергозатратных состояний в перинатальном периоде, за счет высокого расхода энергии для обеспечения работы дыхания, что приводит к замедлению темпов догоняющего развития и обуславливает необходимость комплексного сопровождения и мультидисциплинарного подхода к ведению недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, сформировавших БЛД.

Клинический пример:

Девочка К., дата рождения 12.06.2011. Из анамнеза известно, что девочка от 3 беременности ЭКО у матери 43 лет (1 беременность – преждевременные роды на 29-30 неделе, ребенок умер на 30 сутки, 2 - неразвивающаяся). Данная беременность протекала с анэмбриотомией 1 плода, истмико-цервикальной недостаточностью, потребовавшей хирургической коррекции. Роды 2 преждевременные на 28-29 неделе гестации на фоне преждевременного излития околоплодных вод, кесаревым сечением. Масса тела при рождении 998г, длина тела - 35см, окружность головы – 24см, окружность груди – 21см. Оценка по шкале APGAR – 5/7б. Методы оживления: после рождения санация верхних дыхательных путей, интубация трахеи, ИВЛ. Проведена заместительная терапия препаратом сурфактанта (Куросурф 200мг/кг). Состояние после рождения очень тяжелое в связи с РДСН, дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой (синдром угнетения гипоксического генеза), ЭНМТ. В роддоме диагностирована врожденная пневмония. Девочка находилась на

ИВЛ с рождения 50 дней, далее NCPAP. В связи с функционированием ОАП было проведено 2 курса ибупрофена без эффекта. В возрасте 1 месяца 14 дней проведено клипирование ОАП. Получала антибактериальную, противогрибковую терапию, кофеин, будесонид, ипратропия бромид, пентаглобин, эритроцитарную массу. В возрасте 2 месяцев – приступ апноэ с брадикардией, в связи с чем были произведены реанимационные мероприятия. Девочка сохраняла кислородозависимость до 2,5 месяцев жизни.

В возрасте 1 месяца 26 дней была переведена в отделение для недоношенных детей Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России. ***Клинический диагноз:*** *Бронхолегочная дисплазия, новая форма, тяжелое течение. Дыхательная недостаточность 2 степени. Постинтубационный трахеобронхит*

Сопутствующий диагноз: *Последствия перинатального поражения ЦНС, гипоксически- геморрагического генеза (ВЖК 1 степени). Синдром мышечной дистонии. Судорожный синдром. Анемия недоношенных. Ретинопатия недоношенных 2 степени, самопроизвольный регресс.*

Получала комплексное восстановительное лечение. Выписана в 3 месяца после стабилизации состояния с диагнозом: БЛД, новая форма, тяжелое течение. Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС. ВЖК 1 степени. Апноэ. Синдром мышечной дистонии. Судорожный синдром. Анемия недоношенных. Нейтропения. Ретинопатия недоношенных 2 степени. На амбулаторном этапе получала ингаляции с микронизированным будесонидом и ипратропия бромидом.

С 4 месяцев жизни получила три курса восстановительного лечения. В 5 месяцев жизни диагностирована белково-энергетическая недостаточность 1 степени, в связи с чем была произведена коррекция питания с положительным эффектом.

По данным КТ ОГП в 5 месяцев диагностировано тяжелое течение новой формы бронхолегочной дисплазии (13 баллов) (рис 3.3.3.2.).



Рис. 3.3.3.2. Компьютерная томография органов грудной полости

Проведена пассивная иммунизация паливизумабом в эпидсезоны 2011-12 и 2012-13гг против тяжелого течения РСВИ. Обострений бронхолегочного процесса на протяжении первых 1,5лет жизни не было выявлено. Плановые ингаляции пульмикортом отменены в июле 2012 (1 год 1 мес). Вакцинирована против пневмококковой инфекции Превенаром 13 в 3 года. Вакцинация против других инфекций проводилась с 2-летнего возраста, по индивидуальной программе поликомпонентными вакцинами.

При катамнестическом осмотре в 3 года: вес 13 кг, рост 96 см состояние удовлетворительное, за предыдущие 1,5 года ОРВИ не болела, обострений бронхолегочного процесса не было. Одышки в покое нет. Сохраняется воронкообразная деформация ГК с тенденцией к уменьшению. Постоянной терапии не требуется. ***Клинический диагноз:*** *Рецидивирующий бронхит с бронхообструктивным синдромом (в исходе БЛД). Задержка речевого развития.*

Для оценки динамики объемных и функциональных параметров функции внешнего дыхания девочке была проведена флоуметрия спокойного дыхания в 6, 12 и 18 месяцев (рис. 3.3.3.3.)

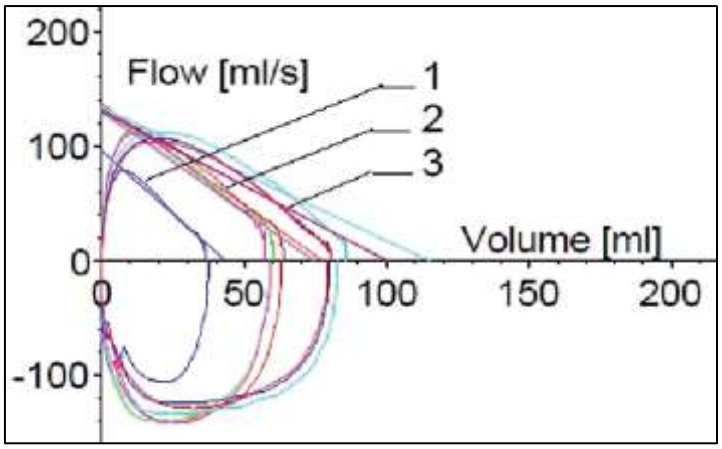


Рис.3.3.3.3.Результаты флоуметрии спокойного дыхания в динамике.

При наблюдении в динамике по результатам флоуметрии спокойного дыхания отмечено существенное увеличение объема дыхания, что может быть связано с интенсивным ростом легочной ткани в первые полтора года жизни. Объем дыхания в 6 месяцев составил 32,3 мл, в 12 месяцев –64 мл, в 18 месяцев - 83 мл.

Заключение: Приведенный пример – типичный случай тяжелого течения новой формы БЛД. Несмотря на тяжесть течения заболевания, имеет место очевидный регресс клинических симптомов и нарушений функции внешнего дыхания, включая объемные показатели. Характерна также динамика отставания нервно-психического развития, нарушения зрения.

Глава IV. Современные возможности реабилитации и социализации детей, рожденных раньше срока, в зависимости от вариантов их нервно-психического развития.

4.1. Характеристика вариантов нервно-психического развития недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии.

Согласно современным данным имеет место определенная связь между степенью поражения ЦНС и последующим психическим, физическим и неврологическим развитием недоношенных детей [68, 79, 85, 96, 126]. Уровень физического развития, сопровождающийся низкими темпами роста, оказывает неблагоприятное влияние на развитие нервной системы и может служить причиной задержки нервно-психического, а в последующем и интеллектуального развития недоношенного ребенка [94, 208]

Недоношенным детям с последствиями перинатального поражения ЦНС (n=256) до достижения ими 18 месяцев скорригированного возраста производилась оценка темпа нервно-психического развития (НПР) с определением вариантов их развития по результатам психолого-педагогического консультирования в следующие декретированные сроки скорригированного возраста:

- I период от 1 месяца до 2 месяцев 29 дней,
- II период от 3 месяцев до 5 месяцев 29 дней,
- III период от 6 месяцев до 8 месяцев 29 дней,
- IV период от 9 месяцев до11 месяцев 29 дней
- V период от 12 месяцев до 18 месяцев.

Распределение детей по группам согласно их СКВ позволило получить достоверные показатели нервно-психического развития недоношенных детей и сравнить их с показателями инструментальных обследований в динамике при катамнестическом наблюдении.

В I декретированном периоде было исследовано нервно-психическое развитие 73 из 256 недоношенных, а во II периоде - 198 детей, из которых 59 были обследованы повторно. Данные представлены в таблице 4.1.1.

Табл. 4.1.1 Характеристика вариантов нервно-психического развития у недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС в динамике до 5 месяцев 29 дней СКВ.

Вариант нервно-психического развития	Возраст (месяцы)/ группа по ЦНС					
	I возрастной период (n=73)			II возрастной период (n=198)		
	1 группа (n=41)	**2 группа** (n=19)	**3 группа** (n=13)	**1 группа** (n=103)	**2 группа** (n=49)	**3 группа** (n=46)
Близкий к нормативному	16 (22%)	4 (5,5%)	0	32 (16%)	5 (2,5%)	0
Незначительно отстающий от норматива (задержанный)	23 (32%)	12 (16%)	6 (8%)	58 (29%)	25 (13%)	3 (2%)
Отстающий от нормативного (медленный)	2 (2,5%)	3 (4%)	7 (9,5%)	13 (7%)	16 (8%)	19 (10%)
Значительно отстающий от нормативного (крайне медленный)	0	0	0	0	3 (1,5%)	24 (12%)
p	$p_{1-2} = 0,09$	**$p_{2-3} = 0,01$**	**$p_{1-3} < 0,01$**	**$p_{1-2} < 0,01$**	**$p_{2-3} < 0,01$**	**$p_{1-3} < 0,01$**

При использовании критерия Манна-Уитни, были выявлены значимые различия между показателями нервно-психического развития в 1 и 3 группах ($p<0,01$). По мере роста и развития недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, во всех трех группах после 3 месяцев СКВ отмечалось прогрессирование отставания НПР от возрастного норматива на 3 и более психологических периода (эпикризных срока), что можно охарактеризовать, как значительное отставание от возрастного норматива. Наибольшее количество детей с отстающим от нормативного НПР в I и II декретированном периоде было выявлено в третьей группе недоношенных с последствиями церебральной гипоксии и внутричерепного кровоизлияния III степени (9,5 и 10% соответственно) по сравнению с первой группой (2,5% и 7% соответственно) ($p<0,01$). После 3 месяцев СКВ наибольшее количество

недоношенных детей со значительным отставанием нервно-психического развития от норматива наблюдалось в третьей группе – 24 (12%), по сравнению другими группами пациентов, что опосредовано наиболее тяжелым поражением ЦНС. Данные по исследованию НПР во втором полугодии жизни представлены в таблице 4.1.2.

Табл. 4.1.2. Характеристика вариантов нервно-психического развития у недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС во втором полугодии жизни.

Вариант нервно-психического развития	Возраст / группы					
	III возрастной период (n=230)			IV возрастной период (n=218)		
	1 группа (n=112)	**2 группа** (n=59)	**3 группа** (n=59)	**1 группа** (n=106)	**2 группа** (n=54)	**3 группа** (n=58)
Близкий к нормативному	39 (17%)	10 (4%)	0	48 (22%)	12 (5,5%)	0
Незначительно отстающий от норматива	54 (23%)	25 (11%)	3 (1%)	40 (18%)	19 (9%)	5 (2%)
Отстающий от нормативного	19 (8%)	18 (8%)	18 (8%)	18 (8%)	15 (7%)	15 (7%)
Значительно отстающий от нормативного	0	6 (3%)	38 (16%)	0	8 (4%)	38 (17%)
p	**$p_{1-2} < 0,01$**	**$p_{2-3} < 0,01$**	**$p_{1-3} < 0,01$**	**$p_{1-2} < 0,01$**	**$p_{2-3} < 0,01$**	**$p_{1-3} < 0,01$**

В III возрастном периоде была проведена оценка нервно-психического развития 230 недоношенных детей, а в IV - 218 из 256 пациентов. Во втором полугодии жизни среди детей с вариантом НПР, близким к нормативному, лидирующие позиции сохраняли недоношенные пациенты 1 группы (17%-22%) по сравнению с другими группами. Несмотря на период догоняющего роста, ни у одного недоношенного ребенка с последствиями церебральной ишемии и внутричерепного кровоизлияния III степени (3 группа) не было выявлено близких к нормативу показателей нервно-психического развития. Более 80% детей данной группы сохраняли значительное отставание нервно-психического развития от возрастного норматива по сравнению с детьми других групп. Стоит отметить, что в первой группе детей с последствиями

церебральной гипоксии I-II степени также встречались дети с разной степенью отставания нервно-психического развития от возрастного норматива, однако значительного отставания зафиксировано не было. По нашим данным, во втором полугодии жизни отмечается тенденция увеличения количества детей с задержкой НПР от возрастного норматива, во всех трех группах, с увеличением данного показателя в 2 и 3 группах недоношенных с ППП ЦНС, что может быть связано с периодом отсроченных неврологических проявлений.

Динамика нервно-психического развития детей на втором году жизни представлена в таблице 4.1.3.

Табл. 4.1.3. Характеристика вариантов нервно-психического развития у недоношенных детей с ППП ЦНС в V возрастном периоде (12-18 месяцев СКВ).

Вариант нервно-психического развития	возрастной период / группы		
	V возрастной период (n=68)		
	1 группа (n=32)	**2 группа** (n=13)	**3 группа**(n=23)
Близкий к нормативному	14 (21%)	6 (9%)	0
Незначительно отстающий от норматива	13 (19%)	2 (3%)	1 (1%)
Отстающий от нормативного	5 (7%)	3 (4%)	7 (10%)
Значительно отстающий от нормативного	0	2 (3%)	15 (22%)
p	$p_{1-2} = 0,53$	$\mathbf{p_{2-3} < 0,01}$	$\mathbf{p_{1-3} < 0,01}$

На втором году жизни сохраняется достоверно значимое отставание нервно-психического развития от возрастного норматива у детей с последствиями церебральной ишемии и внутричерепного кровоизлияния II - III степени (3 группа) по сравнению с детьми 1 группы ($p<0,01$), что обусловлено наиболее тяжелым поражением ЦНС у данной когорты пациентов.

При динамическом наблюдении за вариантами НПР недоношенных детей в течение 1 года жизни были выявлены закономерности,

подтверждающие зависимость нервно-психического развития от степени гипоксического поражения ЦНС. Данные катамнестического наблюдения за нервно-психическим развитием рожденных преждевременно пациентов с ППП ЦНС 1, 2 и 3 групп в течение 1 года жизни представлены на рисунках 4.1.1 – 4.1.3.

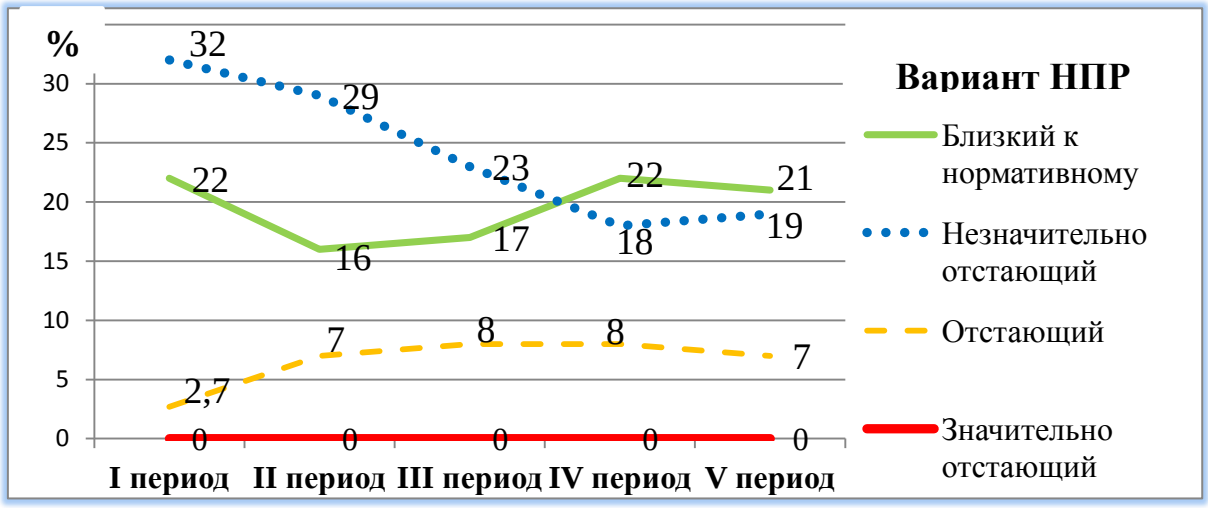


Рис. 4.1.1. Частота встречаемости вариантов нервно-психического развития в 1 группе недоношенных детей с ППП ЦНС (%).

Большая часть рожденных преждевременно детей 1 группы (32%) с последствиями церебральной ишемии I-II степени в течение первого полугодия жизни имела незначительно отстающий от норматива вариант нервно-психического развития, с приближением данного показателя к нормативному к концу 1 года жизни в 21% случаев. Снижение частоты встречаемости незначительно отстающего варианта НПР с одновременным увеличением близкого к нормативу во втором полугодии жизни, опосредовано отсутствием тяжелых форм перинатального поражения ЦНС у детей данной группы, проведением комплексного восстановительного лечения и реабилитации. При этом отмечается прирост отстающего варианта НПР во втором полугодии жизни, что отражает период отсроченных проявлений последствий перинатальной патологии и отягощение сопутствующей соматической патологией данной категории детей. В 1 группе недоношенных детей с ППП ЦНС не было выявлено значительно

отстающего варианта НПР, сопровождающегося грубой задержкой на 3 и более психологических периода.

Динамика НПР во 2 группе недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС представлена на рис. 4.1.2.

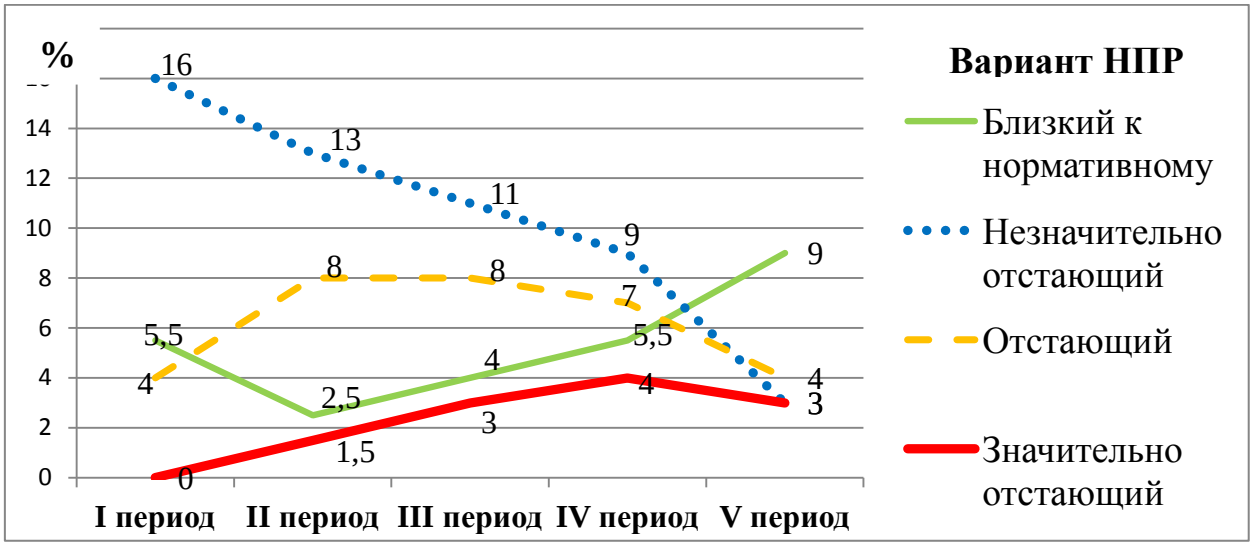


Рис. 4.1.2. Частота встречаемости вариантов нервно-психического развития в 2 группе недоношенных детей с ППП ЦНС в динамике (%).

При анализе динамики НПР недоношенных детей с ЦИ и внутричерепным кровоизлиянием I-II степени, большая часть пациентов данной группы характеризовалась незначительно отстающим вариантом НПР, с уменьшением данного показателя с 16% до 9% на протяжении 1 года жизни, за счет увеличения частоты встречаемости других вариантов НПР. Прогрессирование частоты встречаемости значительно отстающего варианта нервно-психического развития до 4 % к концу 1 года жизни также может быть обусловлено периодом отсроченных неврологических проявлений. В тоже время, одинаковое увеличение показателей встречаемости близкого к нормативному варианта НПР у данной категории детей до 9 % в динамике на фоне проведения восстановительного лечения характеризует необходимость оказания ранней специальной психолого-педагогической помощи и длительного катамнестического наблюдения в рамках мультидисциплинарного подхода для обеспечения эффективной реабилитации.

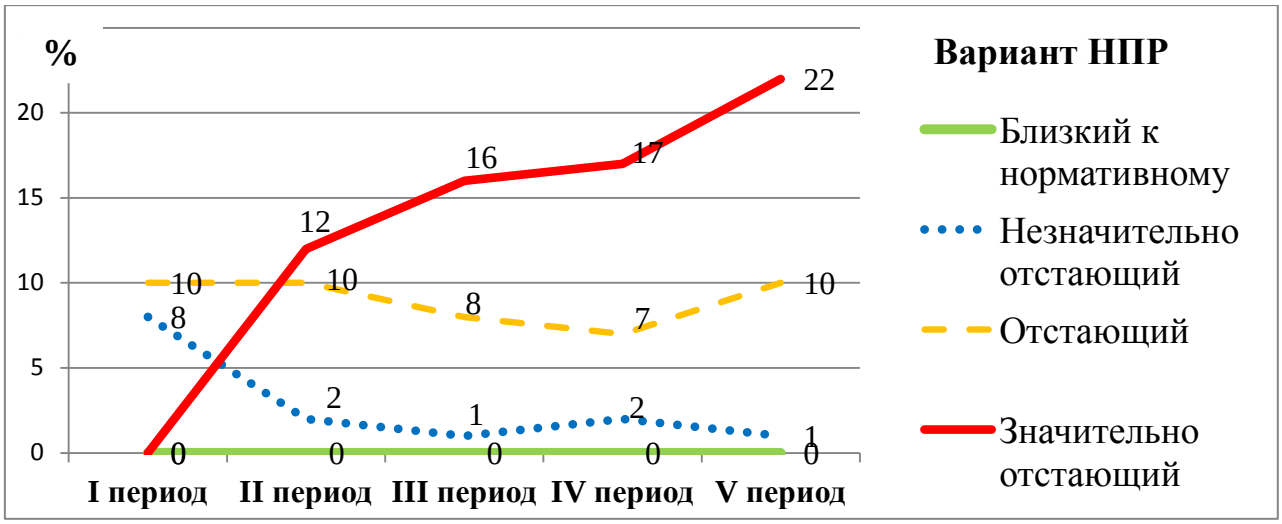


Рис. 4.1.3. Частота встречаемости вариантов нервно-психического развития в 3 группе недоношенных детей с ППП ЦНС в динамике (%).

Наибольшее количество недоношенных детей со значительным отставанием нервно-психического развития (три психологических периода/ эпикризных срока и более) к концу первого года жизни отмечалось в третьей группе пациентов (17%), что обусловлено наиболее тяжелым поражением ЦНС.

Бронхолегочная дисплазия занимает значимое место среди последствий перинатальной патологии, наряду с перинатальным поражением ЦНС, патологией сердечно-сосудистой системы, нарушения зрения и слуха. Кроме того, БЛД расценивают как предиктор формирования хронической патологии органов дыхания у детей в последующем [10]. Дети с тяжелым осложненным течением БЛД, как наиболее энергозатратного состояния перинатального периода, часто имеют задержку физического развития, что опосредовано высоким расходом энергии для обеспечения работы дыхательной системы. В то же время снижение темпов физического развития может оказывать неблагоприятное влияние на развитие нервной системы и служить причиной задержки нервно-психического, а в последующем и интеллектуального развития недоношенного ребенка [94, 208].

В соответствии с целью исследования, были проанализированы варианты нервно-психического развития недоношенных детей с

последствиями перинатального поражения ЦНС, сформировавших и не сформировавших БЛД. В I декретированном возрастном периоде (с 1 до 2 месяцев 29 дней СКВ) было проведена оценка НПР у 73 из 256 недоношенных детей, а во II периоде (3-5 мес. 29 дней) - у 199 пациентов. Дети были разделены на группы в зависимости от факта формирования бронхолегочной дисплазии. Данные представлены в таблице 4.1.4.

Табл. 4.1.4. Характеристика вариантов нервно-психического развития детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, сформировавших и не сформировавших БЛД, в динамике в первом полугодии жизни.

Вариант нервно-психического развития	Возраст (месяцы)/ группа по БЛД					
	I возрастной период (n=73)			II возрастной период (n=199)		
	Без БЛД (n=32)	**Новая форма БЛД** (n=35)	**Классическая форма БЛД** (n=6)	**Без БЛД** (n=72)	**Новая форма БЛД** (n=102)	**Классическая форма БЛД** (n=25)
Близкий к нормативному	19 (26%)	0	1 (1%)	33 (17%)	3 (2%)	2 (1%)
Незначительно отстающий от норматива	13 (18%)	23 (32%)	5 (7%)	31 (16%)	44 (22%)	9 (4%)
Отстающий от нормативного	0	12 (16%)	0	6 (3%)	32 (16%)	11 (5%)
Значительно отстающий от нормативного	0	0	0	2 (1%)	23 (11%)	3 (2%)
p	$p_{1-2} = 0,09$	**$p_{2-3} < 0,05$**	$p_{1-3} > 0,05$	$p_{1-2} = 0,09$	$p_{2-3} > 0,05$	**$p_{1-3} < 0,01$**

Особый интерес представляет сравнительная оценка НПР детей, сформировавших новую форму БЛД, с таковыми у пациентов без респираторной патологии. Для выявления достоверных различий использовался критерий Краскела-Уолиса. Дети, не сформировавшие БЛД в постнатальном периоде, в I возрастном периоде в большинстве случаев имели вариант нервно-психического развития близкий к нормативному - 19 (26%). В 13 (18%) случаев у данной категории пациентов отмечался вариант НПР незначительно отстающий от возрастного норматива. При этом, в

группе детей с новой формой БЛД достоверно чаще выявлялись более низкие показатели нервно-психического развития ($p<0,01$). Появление соответствующих возрасту психологических достижений на один психологический период/эпикризный срок позже онтогенетического норматива отмечалась у пациентов данной группы в 23 (32%) случаев, данный вариант нервно-психического развития был обозначен нами как незначительно отстающий от нормативного. Реже выявлялось отставание показателей нервно-психического развития от возрастного норматива на два психологических периода/эпикризных срока – в 12 (16%) случаев.

В возрасте 3-5 месяцев 29 дней скорригированного возраста было обследовано 199 из 256 недоношенных детей. Впервые было зафиксировано увеличение числа пациентов со значительным отставанием показателей нервно-психического развития от возрастного норматива во всех трех группах, что может быть связано с отсроченным проявлением в этом возрасте как последствий перинатального поражения ЦНС, так сопутствующей патологии других органов и систем. Однако, достоверно ниже были показатели распространенности значительного отставания нервно-психического развития у детей, не сформировавших БЛД, по отношению к пациентам, сформировавшим новую форму БЛД ($p<0,01$). Сохранялись лидирующие позиции приближения к нормативным показателям нервно-психического развития у детей, не сформировавших БЛД.

Наибольшее количество рожденных преждевременно детей с последствиями перинатального поражения ЦНС было исследовано в возрасте 6-8 месяцев 29 дней СКВ ($n=230$ из 256). В возрасте 9 - 11 месяцев 29 дней была осуществлена оценка нервно-психического развития у 218 из 256 недоношенных детей. Данные сравнительного анализа показателей нервно-психического развития в этой когорте пациентов на втором полугодии жизни представлены в таблице 4.1.5.

Табл.4.1.5 Характеристика вариантов нервно-психического развития среди недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД, в III и IV возрастных периодах.

Вариант нервно-психического развития	Возрастной период/ группы					
	III возрастной период (n=230)			IV возрастной период (n=218)		
	Без БЛД (n=78)	**Новая форма БЛД** (n=115)	**Классическая форма БЛД** (n=37)	**Без БЛД** (n=69)	**Новая форма БЛД** (n=114)	**Классическая форма БЛД** (n=35)
Близкий к нормативному	41 (18%)	4 (2%)	4 (2%)	45 (21%)	10 (5%)	5 (2%)
Незначительно отстающий от норматива	29 (13%)	40 (17%)	13 (5,5%)	16 (7%)	37 (17%)	11 (5%)
Отстающий от нормативного	4 (2%)	38 (16%)	13 (5,5%)	2 (1%)	34 (16%)	12 (5%)
Значительно отстающий от нормативного	4 (2%)	33 (14%)	7 (3%)	6 (3%)	33 (15%)	7 (3%)
p	$\mathbf{p_{1-2} < 0,05}$ $p_{2-3} > 0,05$ $\mathbf{p_{1-3} < 0,01}$			$\mathbf{p_{1-2} < 0,01}$ $p_{2-3} > 0,05$ $\mathbf{p_{1-3} < 0,01}$		

Во втором полугодии жизни на фоне восстановительного лечения показатели нервно-психического развития недоношенных детей улучшаются, что является свидетельством реализации догоняющего развития, при котором наблюдаются скачки роста в физическом, и продвижения в психомоторном развитии. Превалирование показателей нервно-психического развития близких к возрастному нормативу преимущественно отмечается в группе детей, не сформировавших БЛД, в то время как пациенты, сформировавшие новую форму заболевания, сохраняли задержку темпов нервно-психического развития на 2 и более психологических периода/эпикризных срока до 18 месяцев СКВ (табл.4.1.6.)

Табл.4.1.6 Характеристика вариантов нервно-психического развития детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, сформировавших и не сформировавших БЛД, в динамике до 18 месяцев СКВ.

Вариант нервно-	V возрастной период (n=68)

психического развития	**Без БЛД** (n=19)	**Новая форма БЛД** (n=40)	**Классическая форма БЛД** (n=9)
Близкий к нормативному	11 (17%)	8 (11%)	1 (1%)
Незначительно отстающий от норматива	4 (6%)	9 (13%)	4 (6%)
Отстающий от нормативного	2 (3%)	9 (13%)	4 (6%)
Значительно отстающий от нормативного	2 (3%)	14 (21%)	0
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$

В связи с небольшим количеством исследований в V возрастном интервале достоверных различий по вариантам НПР в группе недоношенных детей, сформировавших и не формировавших БЛД, выявлено не было. Однако, тенденция значительного отставания показателей НПР от возрастного норматива у большинства пациентов, сформировавших новую форму БЛД, сохранялась.

Анализ нервно-психического развития в динамике у рожденных преждевременно детей, сформировавших и не сформировавших БЛД, в течение 1 года жизни представлен на рисунках 4.1.4-4.1.5.

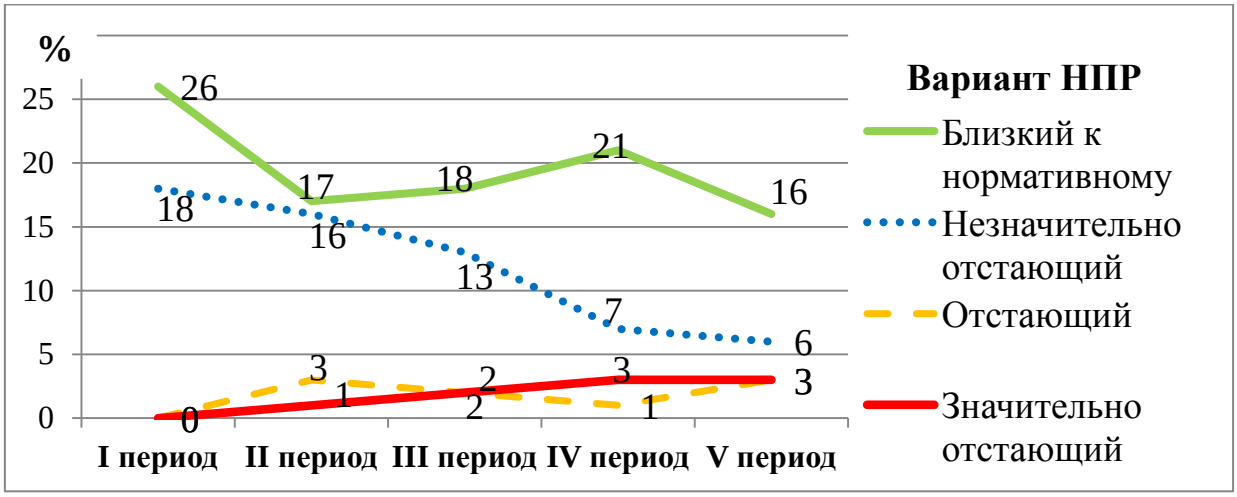


Рис.4.1.4. Динамика нервно-психического развития недоношенных детей с ППП ЦНС, не сформировавших БЛД (%).

У недоношенных детей, не сформировавших БЛД, на протяжении 1 года жизни преобладал близкий к нормативному вариант НПР. Снижение данного

показателя во II декретированном периоде с одновременным приростом незначительно отстающего и отстающего вариантов НПР, необходимость своевременного выявления задержки нервно-психического развития в первом полугодии жизни с последующей психолого-педагогической коррекцией, что может способствовать реализации потенциальных возможностей полноценного развития ребенка при проведении комплексного восстановительного лечения на первом году жизни. Снижение частоты встречаемости близкого к нормативному варианта НПР на втором году жизни рожденных преждевременно детей, обусловлено малой выборкой обследованных с 12 до 18 месяцев СКВ. В то же время тенденция снижения отстающих вариантов НПР с отсутствием резкого прироста значительно отстающего варианта в течение первых полутора лет жизни пациентов, характеризует снижение риска задержки нервно-психического развития в группе детей, не сформировавших БЛД. Увеличение значительно отстающего варианта НПР до 3% к концу 1 года жизни обусловлено тяжелым перинатальным поражением ЦНС и периодом отсроченных неврологических проявлений, что подтверждает необходимость динамического наблюдения за детьми, рожденными раньше срока, с определением динамики их НПР в течение первых полутора лет жизни.

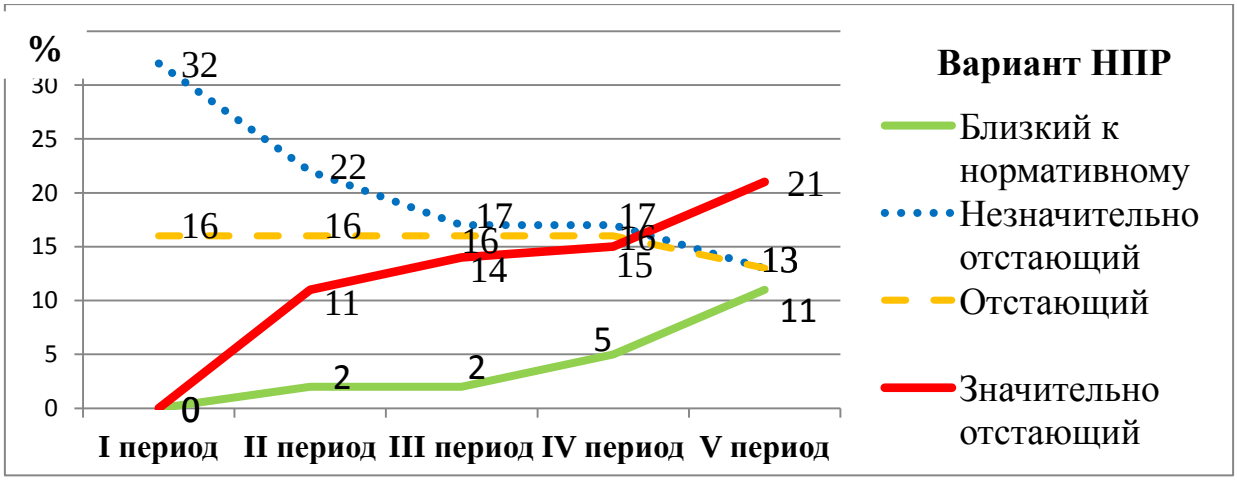


Рис.4.1.5. Частота встречаемости вариантов нервно-психического развития недоношенных детей с ППП ЦНС, сформировавших новую форму БЛД в динамике (%).

В то же время, недоношенные дети с сочетанной перинатальной патологией, сформировавшие БЛД, характеризовались достоверно более низкими темпами НПР с реализацией преимущественно 2, 3 и 4 вариантов нервно-психического развития к концу 1 года жизни (17%, 16% и 15% соответственно). Каждый 4 недоношенный ребенок, с последствием перинатального поражения ЦНС, сформировавший новую форму БЛД, к концу 1 года жизни имел значительно отстающий вариант нервно-психического развития. Полученные нами данные доказывают, что формирование БЛД в постнеонатальном периоде, утяжеляет степень гипоксического поражения ЦНС, и является фактором, который обуславливает увеличение степени отставания нервно-психического развития, особенно при новой форме заболевания.

На основании полученных данных можно заключить, что нервно-психическое развитие зависит не только от степени тяжести гипоксического поражения ЦНС преждевременно рожденного ребенка, но и от наличия сопутствующих заболеваний в структуре последствий перинатальной патологии. БЛД является одним из наиболее тяжелых заболеваний, в результате формирования и течения которого гипоксия может поддерживаться в постнеонатальном периоде достаточно долго, что негативно влияет на темпы нервно-психического развития недоношенного ребенка**.** Значимые различия в нервно-психическом развитии детей, сформировавших и не сформировавших новую форму БЛД, регистрируются к концу первого полугодия жизни. По мере роста и развития детей разрыв в показателях НПР незначительно увеличивается. Нервно-психическое развитие 21% детей, сформировавших новую форму БЛД, реализуется в крайне медленном темпе, за счет чего значительно отстает от возрастной нормы, что свидетельствует о негативном влиянии новой формы БЛД на нервно-психического развитие, преимущественно за счет утяжелениям степени гипоксического поражения ЦНС.

4.2. Особенности социального взаимодействия с окружающей средой недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии.

Известно, что наиболее важными результатами комплексной медицинской реабилитации являются стабилизация и улучшение состояния здоровья, и, как следствие, профилактика инвалидизации ребенка. При нормальном НПР в начале второго года жизни дети овладевают навыком ходьбы и социальными средствами коммуникации, т.е. становятся более социально активными. Определенная степень социальной активности позволяет им самостоятельно изучать и взаимодействовать с взрослыми и окружающими предметами, за счет чего накопить практический и чувственный опыт, адаптироваться в социальной среде [78]. Одним из показателей полноценной жизнедеятельности детей является их последовательная социализация и успешная адаптация в постоянно изменяющихся условиях среды. Степень социализации и социальной адаптации детей с перинатальной патологией определяют их функционирование в обществе. Именно этот показатель является одним из наиболее важных при определении степени ограничения жизнедеятельности и установления ребенку инвалидности.

С целью определения профилактических мероприятий для улучшения прогноза социализации в обществе ребенка с перинатальной патологией в возрасте 12 и 18 месяцев СКВ (n=68) нами были изучены показатели социального взаимодействия детей с внешним миром, особенности социальной активности в новых условиях среды по модифицированной методике Студеникина М.Я., Баркан А.И. [79, 81]. Согласно выявленным при качественном анализе особенностям социального взаимодействия, был сформирован прогноз социальной адаптации детей в будущем. Данные представлены в табл.4.2.1

Таблица 4.2.1. Характеристика социального взаимодействия с окружающей средой пациентов с последствиями перинатального поражения ЦНС в возрасте 12-18 месяцев СКВ

Вариант психического развития (n=68)	Способы социального взаимодействия (баллы)	Характеристика социального взаимодействия с окружающей средой	Прогноз социализации
Близкий к нормативному n=20 (29%)	2,5 ± 1,2 б	▪ Спокойное отношение, положительные эмоции в новом помещении. ▪ Ребенок легко вступает в контакт с новым взрослым.	Благоприятный
незначительно отстающий n=17 (25%)	4,0 ± 2,0 б	▪ Общение с помощью слов и социальных жестов. ▪ Высокий интерес к познанию окружающей среды, изучение пространства с помощью ходьбы (в 18 мес.). ▪ Выполнение различных предметных и отдельных орудийных действий с предметами.	
Отстающий n=15 (22%)	8,3 ± 1,1 б	▪ В новом помещении требуется адаптация, контакт с новым взрослым не инициируют, насторожены. ▪ Общение с помощью разнообразных социальных жестов, нескольких облегченных слов и слогов лепета. ▪ Интерес к познанию нового кратковременный, чаще ведут себя пассивно. ▪ Действуют с предметами однообразно, совершают различные манипуляции.	риск возникновения трудностей социализации
Значительно отстающий n=16 (24%)	11 ± 1,1 б	▪ В новом помещении волнуются, испытывают страх, негативизм, нуждаются в близости матери. ▪ Контакт с новым взрослым поддерживают принужденно только на руках у близкого взрослого. ▪ Общаются с помощью отдельных звуков, крика, изменения поведения, 1-2 социальных жестов. ▪ Кратковременный интерес к окружающему возникает только при побуждении со стороны близкого взрослого, при оказании помощи кратковременно исследуют окружающее пространство. ▪ Захватывают предмет и воспроизводят 1-2 манипулятивных действия.	Неблагоприятный прогноз социализации

Согласно критерию Хи-квадрат при статистическом анализе способов социального взаимодействия недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии, было выявлено достоверное увеличение средних значений балльной оценки в зависимости от степени задержки темпов НПР ($p<0,01$).

При анализе балльной оценки способов взаимодействия с окружающей средой у детей с последствиями перинатальной патологи в зависимости от степени поражения ЦНС, выявлено достоверно значимое повышение средней оценки у недоношенных пациентов 3 группы с ЦИ и внутричерепным кровоизлиянием III степени по сравнению с пациентами 1 группы с последствиями ЦИ I-II степени ($p<0,01$). Данные представлены в табл.4.2.2.

Табл.4.2.2. Балльная оценка способов взаимодействия у недоношенных детей с перинатальной патологией.

Группа	Балльная оценка способов взаимодействия (M ± σ, б)	p
1 группа	3,7 ± 2,4	**p_{1-2}< 0,01**
2 группа	5,4 ± 2,8	**p_{2-3} < 0,01**
3 группа	9,6 ± 2,5	**p_{1-3} < 0,01**
Не сформировали БЛД	4,1 ± 3,3	$p_{1-2} > 0,05$
Классическая форма БЛД	4,7 ± 2,5	$p_{2-3} > 0,05$
Новая форма БЛД	7,1 ± 3,5	**p_{1-3} < 0,05**

Согласно нашим данным, ЦИ и внутричерепным кровоизлиянием III степени, также как и формирование новой формы БЛД в постнеонатальном являлись факторами риска нарушений взаимодействия ребенка с окружающей средой.

При проведении корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи социального взаимодействия с окружающей средой на втором году жизни с гестационным возрастом при рождении, рядом сопутствующих заболеваний, вариантом НПР, параметрами физического развития после 6 месяцев СКВ. Данные представлены на рисунке 4.2.1.

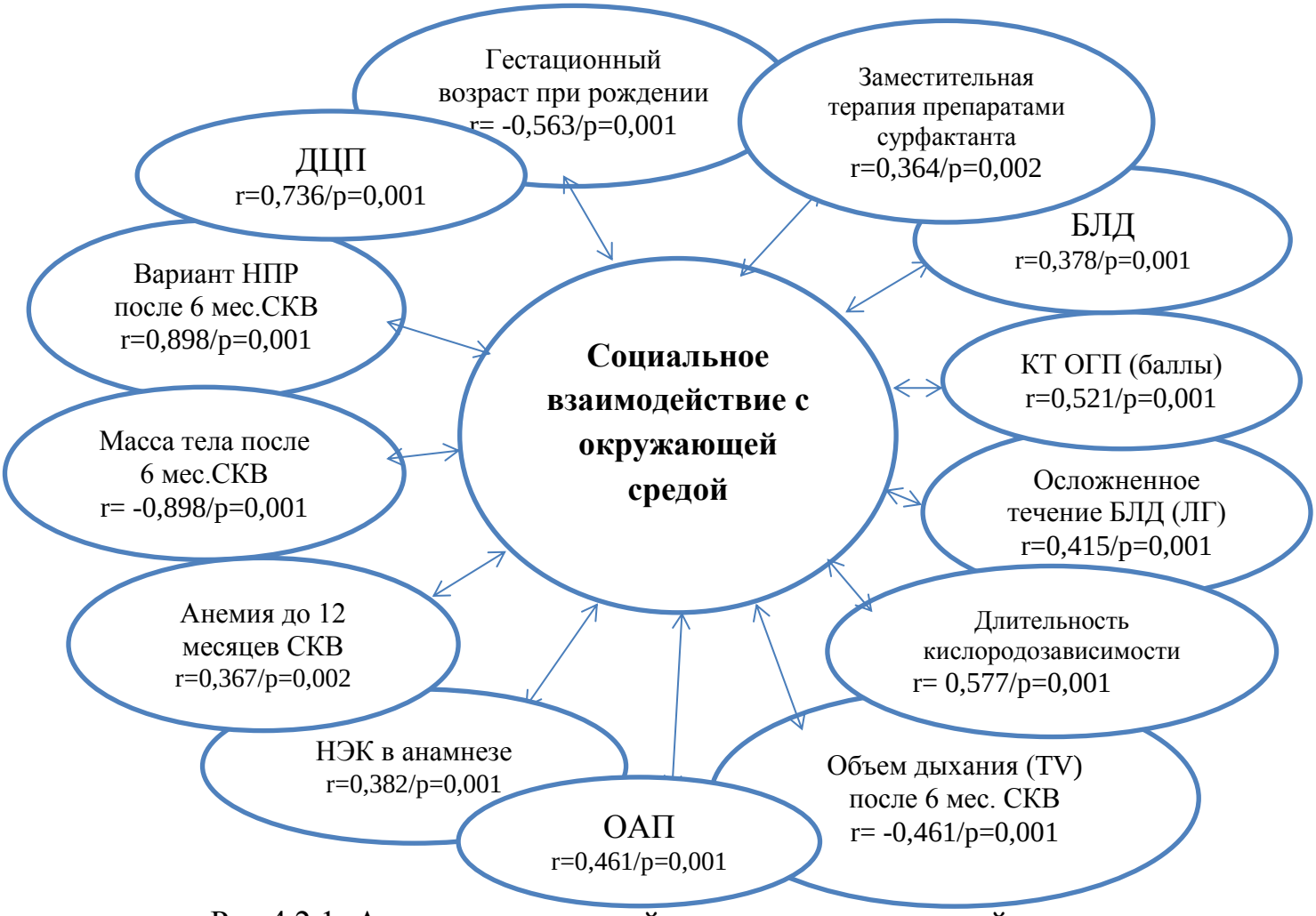


Рис.4.2.1. Анализ взаимосвязей социального взаимодействия с внешним миром рожденного преждевременно ребенка на втором году жизни с гестационным возрастом при рождении, рядом сопутствующих заболеваний, вариантом НПР, параметрами физического развития после 6 месяцев СКВ

На фоне течения основной неврологической и сопутствующей соматической патологии в исследуемой когорте детей, в зависимости от тяжести поражения ЦНС, было выявлено снижение чувствительности к внешнему воздействию и социальной активности, медленный темп формирования новых уровней социального взаимодействия с окружающей средой. Впоследствии в V возрастном периоде отмечалось появление значительно числа отклонений социального взаимодействия со средой, что препятствовало полноценной реализации психологического потенциала ребенка и его социализации.

В процессе проведенного исследования качественный анализ НПР недоношенных детей позволил установить характерные для каждой группы трудности социализации и основные причины их возникновения. Эти сведения стали основанием для определения профилактических мероприятий, представленных в таблице 4.2.2.

Табл.4.2.2. Особенности социального взаимодействия детей с окружающей средой и меры профилактики.

Вариант НПР	**Особенности социальной активности в новых условиях среды**	**Меры профилактики социальной дезадаптации**
Близкий к нормативному	истощаемость; эмоциональная лабильность;	оптимизация социальных условий воспитания в семье, повышение педагогической компетентности родителей
Незначительно отстающий	повышенная сенсорная чувствительность; длительная переработка сенсорной информации;	создание специальных условий воспитания и обучения в семье и в образовательном учреждении
Отстающий	быстрое истощение и сглаженность реакций на воздействие знакомых сенсорных раздражителей; негативное отношение к новым сенсорным стимулам;	воспитание по примерной адаптированной основной образовательной программе дошкольного образования (ПрАООП)
Значительное отстающий	пассивность; негативизм к сенсорному воздействию и контакту со средой.	воспитание по индивидуальной программе развития (ИПР)

Помимо восстановительного лечения неврологической и соматической патологии, пациенты с новой формой БЛД и тяжелыми последствиями гипоксического поражения ЦНС нуждаются в больший объем медицинской и психолого-педагогической помощи [78, 81].

4.3. Сравнительный корреляционный анализ вариантов нервно-психического развития недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии с показателями их физического развития, включая объемные параметры функции внешнего дыхания.

В соответствии с целями и задачами исследования, был проведен корреляционный анализ показателей вариантов нервно-психического

развития, отражающих темпы НПР (табл.4.1.4 - 4.1.6) с антропометрическим показателями и гестационным возрастом при рождении, а также оценкой по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни. Данные представлены в таблице 4.3.1

Табл. 4.3.1. Зависимость между вариантом нервно-психического развития, гестационным возрастом и антропометрическими показателями недоношенных детей при рождении.

показатель	Варианты нервно-психического развития детей в декретированные сроки				
	1-2 месяца 29 дней N=73	3-5 месяцев 29 дней N=199	6-8 месяцев 29 дней N=230	9-11 месяцев 29 дней N=218	12-18 месяцев N=68
гестационный возраст	**r=-0,652** p=0,001**	**r=-0,504** p=0,001**	**r=-0,524** p=0,001**	**r=-0,492** p=0,001**	**r=-0,378** p=0,001**
Масса тела (г)	**r=-0,540** p=0,001**	**r=-0,432** p=0,001**	**r=-0,450** p=0,001**	**r=-0,448** p=0,001**	**r=-0,346** p=0,001**
Длина тела (см)	**r=-0,572** p=0,001**	**r=-0,473** p=0,001**	**r=-0,502** p=0,001**	**r=-0,462** p=0,001**	**r=-0,481** p=0,001**
окружность головы (см)	**r=-0,577** p=0,001**	**r=-0,458** p=0,001**	**r=-0,505** p=0,001**	**r=-0,442** p=0,001**	**r=-0,361** p=0,003**
окружность груди (см)	**r=-0,637** p=0,000**	**r=-0,430** p=0,000**	**r=-0,420** p=0,000**	**r=-0,401** p=0,000**	**r=-0,262* p=0,031**

При проведении корреляционного анализа были выявлены обратные связи между вариантами НПР, гестационным возрастом и антропометрическими данными при рождении. Таким образом, дети с наименьшим сроком гестации, наименьшими значениями антропометрических параметров при рождении имели в последующем достоверно более выраженную задержку нервно-психического развития ($p<0,01$). Вероятно, определяющим фактором, оказывающим влияние на степень отставания нервно-психического развития ребенка от возрастного норматива, является гестационный возраст.

Корреляционный анализ вариантов нервно-психического развития с балльной оценкой по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни представлен в таблице 4.3.2

Табл.4.3.2. Зависимость между вариантом нервно-психического развития и оценкой APGAR на 1 и 5 минутах жизни.

показатель	Вариант нервно-психического развития в декретированном периоде				
	1-2 мес. 29 дн. N= 73	3-5 мес. 29 дн. N= 199	6-8 мес. 29 дн. N= 230	9-11 мес. 29 дн. N= 218	12-18 мес. N=68
Оценка APGAR на 1 минуте	**r=-0,593** p=0,001**	**r=-0,494** p=0,001**	**r=-0,518** p=0,001**	**r=-0,564** p=0,001**	**r=-0,335** p=0,005**
Оценка APGAR на 5 минуте	**r=-0,572** p=0,001**	**r=-0,467** p=0,001**	**r=-0,490** p=0,001**	**r=-0,530** p=0,001**	**r=-0,283* p=0,019**

Недоношенные, имеющие наименьшую оценку по шкале APGAR, как на 1, так и на 5 минутах жизни характеризовались большим отставанием показателей нервно-психического развития от возрастного норматива на протяжении полутора лет жизни. Анализ взаимосвязей вариантов НПР с неврологической патологией недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС представлен в табл. 4.3.3

Табл.4.3.3. Зависимость между вариантом нервно-психического развития и неврологической патологией недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС.

показатель	Вариант нервно-психического развития ребенка				
	1-2 мес. 29 дн. N= 73	3-5 мес. 29 дн. N= 199	6-8 мес. 29 дн. N= 230	9-11 мес. 29 дн. N= 218	12-18 мес. N=68
Степень тяжести ЦИ	**r=0,482** p=0,001**	**r=0,627** p=0,001**	**r=0,649** p=0,001**	**r=0,645** p=0,001**	**r=0,675** p=0,001**
ДЦП	**r=0,483** p=0,001**	**r=0,648** p=0,001**	**r=0,709** p=0,001**	**r=0,717** p=0,001**	**r=0,798** p=0,001**
ПВЛ	**r=0,459** p=0,001**	**r=0,635** p=0,001**	**r=0,655** p=0,001**	**r=0,634** p=0,001**	**r=0,703** p=0,001**

Стоит отметить наличие положительных корреляций между вариантами нервно-психического развития во всех возрастных периодах со степенью гипоксического поражения ЦНС (r=0,689**/p=0,001), формированием ДЦП (r=0,798**/ p=0,001), наличием ПВЛ (r=0,703**/p=0,001), верифицированного по данным МРТ. Наиболее тяжелые последствия перинатального поражения ЦНС характеризовались более сильным отставанием нервно-психического развития от возрастного норматива и постепенным увеличением разрыва по мере роста и развития ребенка. Также наиболее значительное отставание НПР имело место у преждевременно рожденных детей, сформировавших ДЦП, при этом с наиболее высоким классом по оценке уровня глобальных моторных функций согласно шкале GMFCS.

Были выявлены положительные корреляции между показателями нервно-психического развития и рядом сопутствующих соматических патологий: открытым артериальным протоком (ОАП), некротическим энтероколитом (НЭК) и анемией до 12 месяцев СКВ, что требует дальнейшего анализа и отдельного изучения. Однако, подтверждает факт негативного влияния сопутствующей соматической патологии у недоношенных детей на их нервно-психическое развитие (табл. 4.3.4.)

Табл. 4.3.4 Зависимости между вариантами НПР и сопутствующей соматической патологией недоношенных детей.

показатель	Вариант нервно-психического развития детей в возрастном периоде				
	1-2 мес. 29 дн. N= 73	3-5 мес. 29 дн. N= 199	6-8 мес. 29 дн. N= 230	9-11 мес. 29 дн. N= 218	12-18 мес. N=68
ОАП	**r=0,621** p=0,001**	**r=0,385** p=0,001**	**r=0,436** p=0,001**	**r=0,409** p=0,001**	**r=0,348** p=0,004**
НЭК	r=0,200 p=0,089	**r=0,271** p=0,001**	**r=0,246** p=0,001**	**r=0,256** p=0,001**	**r=0,343** p=0,004**
Анемия до 12 месяцев СКВ	**r=0,413** p=0,001**	**r=0,373** p=0,001**	**r=0,362** p=0,001**	**r=0,352** p=0,001**	**r=0,248* p=0,041**

По результатам корреляционного анализа были выявлены значимые взаимосвязи вариантов нервно-психического развития и характера респираторной поддержки, формирования БЛД, степень тяжести ее течения и наличием осложнений у недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС представлен на рисунке 4.3.1

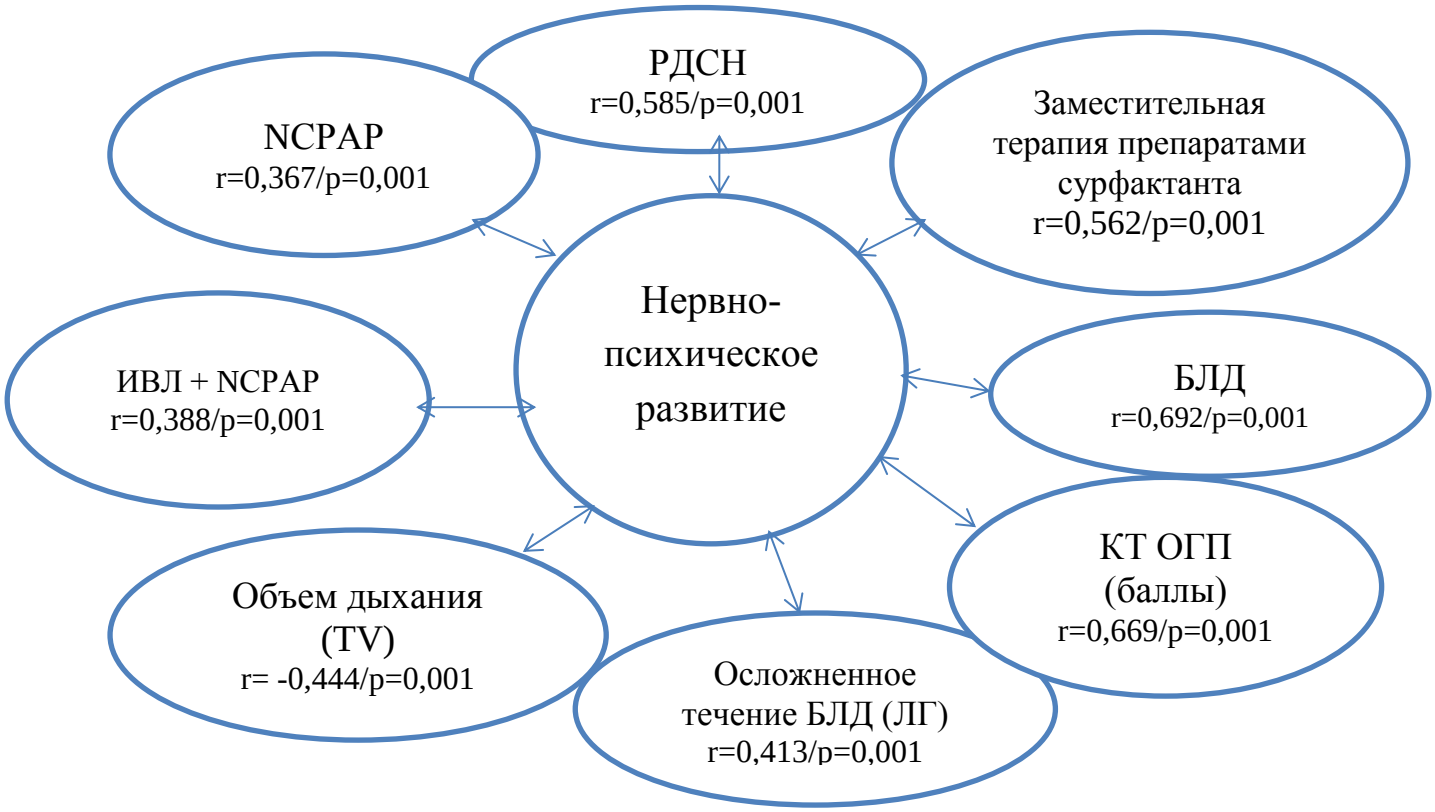


Рис.4.3.1. Корреляционный анализ вариантов нервно-психического развития в течение 1 года жизни и методов респираторной поддержки, заместительной терапии препаратами сурфактанта, РДСН, формирования и тяжести течения БЛД.

Нервно-психическое развитие является важным показателем состояния здоровья недоношенного ребенка. Выявленные значимые корреляции доказывают неблагоприятное влияние функциональных и морфологических нарушений респираторной системы у недоношенных детей, сформировавших БЛД в постнеонатальном периоде, на степень отставания нервно-психического развития от возрастного норматива в течение первых полутора лет жизни. Формирование и течение БЛД, особенно ее новой формы, утяжеляет степень гипоксического поражения ЦНС, что негативно

отражается на неврологических исходах с формированием ДЦП и показателях нервно-психического развития у данной когорты пациентов и подтверждается инструментальными методами исследования. Сочетание последствий перинатального поражения ЦНС и БЛД является высоким фактором риском значительного отставания нервно-психического развития от возрастного норматива, снижением социальной активности и риска социальной дезадаптации.

Глава 5. Современная оценка влияния бронхолегочной дисплазии на физическое, нервно-психическое развитие и социальное взаимодействие с окружающей средой недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС в раннем возрасте (обсуждение результатов).

В связи с успехами внедрения современных акушерских технологий, первичной реанимации и интенсивной терапии недоношенных детей, увеличилась «выживаемость» детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Благодаря развитию высокоэффективных неонатальных технологий (антенатальной профилактике респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН), малоинвазивной респираторной терапии согласно стратегии защиты легких, оказанию первичной реанимационной помощи новорожденному в родильном зале), а также усовершенствованию маршрутизации больных и современному оснащению стационаров перинатальных центров, количество рожденных преждевременно детей продолжает увеличиваться [11, 40]. В данной категории больных сохраняется высокий риск перинатальной и младенческой смертности, а также развития тяжелых инвалидизирующих осложнений в последующем [148, 217]. В связи с этим приобретает особую медико-социальную значимость проблема реабилитации таких пациентов на современном уровне [67, 69, 87, 90, 123].

В настоящее время серьезные проблемы в состоянии здоровья у глубоконедоношенных детей не ограничиваются неонатальным периодом. Крайняя незрелость всех жизнеобеспечивающих систем организма приводит к высокому риску развития хронических заболеваний, патологии роста и развития. Дети, родившиеся с ЭНМТ и ОНМТ, относятся к группе высокого риска по инвалидизации (по тяжелым заболеваниям ЦНС, органов дыхания, почек, сердца, органа зрения, слуха, ортопедической патологии и др.)

Еще одним значимым проявлением последствий перинатальной патологии является бронхолегочная дисплазия (БЛД), формирование которой

в неонатальном периоде, наряду с другими факторами, в определенной степени обусловлено гипоксией [8, 38]. Являясь многофакторным заболеванием, БЛД находится на стыке интересов педиатров, неонатологов и пульмонологов. Оценка функциональных параметров легочной системы у детей раннего возраста имеет важное прогностическое значение [1, 7]. За последние годы в педиатрическую практику успешно внедрен эффективный метод исследования функции внешнего дыхания у детей раннего возраста - флоуметрия спокойного дыхания (ФСД). Данная медицинская технология позволяет на первом году жизни определить группы риска по формированию хронической патологии легких, что способствует персонифицированному подходу к выбору терапии респираторных нарушений и контролю ее эффективности [91].

Оценка рентгенологических критериев структурных изменений легких методом компьютерной томографии органов грудной полости (КТ ОГП) и функциональных параметров респираторной системы методом ФСД являются важными показателями в диагностике формирования, течения и исходов БЛД, хорошо зарекомендовавшими себя в клинической практике. В то же время, объемные параметры функции внешнего дыхания до настоящего времени у детей раннего возраста изучены недостаточно, не проводилась оценка фактического объема дыхания, включающего остаточный объем легких недоношенных в динамике. Принципиально новым высокотехнологичным и эффективным методом исследования объемных параметров функции внешнего дыхания у недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии выступает метод воздушной плетизмографии (ВП), который проводится на анализаторе состава тела грудных детей PEA POD. В настоящее время необходимо обобщение данных мировой литературы, а также анализ собственных данных, касающихся физического и нервно-психического развития пациентов с последствиями сочетанной перинатальной патологии, что представляет как научную, так и практическую значимость.

Целью нашего исследования являлось определение особенностей физического, нервно-психического развития и социального взаимодействия с окружающей средой недоношенных детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы, сформировавших бронхолегочную дисплазию до 18 месяцев скорригированного возраста.

В соответствии с целью и задачами было проведено амбиспективное когортное рандомизированное исследование, в которое были включены результаты оценки медицинской документации 265 недоношенных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС в возрасте от 1 до 18 месяцев скорригированного возраста, из них у 207 больных – ретроспективная оценка, 58 пациентов наблюдались проспективно. Все недоношенные были разделены на 3 группы в соответствии с классификацией последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни [25, 72]. Первую группу составили 132 недоношенных ребенка с последствиями церебральной ишемии I-II степени (мальчиков – 70/53%, девочек – 62/47%). Во вторую группу вошли 64 недоношенных ребенка с последствиями гипоксических внутричерепных кровоизлияний I-II степени (мальчиков – 37/57,8%, девочек – 27/42,2%). Третью группу составили 60 недоношенных детей с последствиями церебральной ишемии и внутричерепного кровоизлияния III степени (мальчиков – 34/56,7%, девочек – 26/43,3%). Во всех группах недоношенных детей преобладали мальчики - 141/59% от общей когорты пациентов (рис. 3.2.1). При этом дети 3 группы имели достоверно меньшую массу тела при рождении: 1126,8 ± 457 г ($p<0,05$) (табл.3.2.1), преимущественно за счет преобладания глубоконедоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ (рис 3.2.2), а также с меньшим гестационным возрастом при рождении (табл. 3.2.1).

Формирование бронхолегочной дисплазии, наряду с другими факторами, также опосредовано гипоксией, что обуславливает частое сочетание данной патологии с поражением ЦНС, сердечно-сосудистой системы, органа зрения у недоношенных пациентов. В связи с сочетанным

страданием ЦНС и респираторного тракта в постнеонатальном периоде у детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы (ППП ЦНС) в постнеонатальном периоде оценивался факт формирования БЛД, занимающей важное место в структуре последствий перинатальной патологии. Диагностика формы бронхолегочной дисплазии проводилась согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению детей с БЛД [136]. В общей когорте пациентов БЛД в постнеонатальном периоде сформировали 162/63,3% ребенка из 256 детей. Из них у 122/47,7% пациентов верифицирована новая форма заболевания, а у 40/15,6% - классическая форма. В группу сравнения вошли недоношенные дети, не сформировавшие БЛД. Наибольшая частота формирования БЛД, отягощающей течение основного заболевания в 85% случаев, отмечалось в 3 группе детей с последствиями церебральной ишемии (ЦИ) или внутричерепного кровоизлияния III степени, имеющих достоверно более низкий средний гестационный возраст при рождении (рис 3.2.4).

Преобладание пациентов с новой формой БЛД на современном этапе, обусловлено прорывом в оказании специализированной медицинской помощи преждевременно рожденным детям в родильном зале, включая широкое применение заместительной терапии препаратами сурфактанта за время проведения исследования в 2012-2018гг, и, как следствие, сокращением детей с классической формой БЛД за счет превалирования новой формы заболевания [63]. Учитывая, что новую форму БЛД сформировали в основном пациенты с ЭНМТ и ОНМТ (рис 3.2.6), которым проводилась заместительная терапия препаратами сурфактанта, у данной категории больных были выявлены достоверно меньшие средние показатели как среднего гестационного возраста, так и антропометрических параметров при рождении по сравнению с детьми, не сформировавшими данную патологию($p<0,05$) (табл.3.2.7).

Сравнительный анализ в группах детей, сформировавших новую и классическую формы БЛД, показал, что, несмотря на численную разницу,

они были сопоставимы по средней длительности респираторной поддержки, длительности кислородозависимости, показателям балльной оценки КТ ОГП, частоте осложненного течения заболевания. Однако, были выявлены достоверно более низкие показатели среднего гестационного возраста, массы тела при рождении, оценки по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни в группе детей, сформировавших новую форму БЛД ($p<0,01$).

Всем детям проводилось клинико-анамнестическое обследование. Физическое развитие оценивалось по результатам антропометрии и параметрам внешнего дыхания, полученные двумя высокотехнологическими инструментальными методами. При катамнестическом наблюдении было выявлено, что дети с новой формой БЛД сохраняли задержку физического развития на протяжении 1,5 лет жизни и имели достоверно более низкие темпы догоняющего роста за счет энергозатратного паттерна дыхания (рис 3.2.11-3.2.12)

Исследования физического, нервно-психического развития (НПР) и функции внешнего дыхания недоношенных детей производились в течение 5 декретированных возрастных периодов до 18 месяцев скорригированного возраста (СКВ) (табл. 3.3.1). Сравнение полученных данных позволило проследить изменения вышеизложенных параметров в динамике. Кроме того, проводилась структурная оценка развития головного мозга такими современными методами нейровизуализации, как нейросонография (НСГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Стоит отметить, что НСГ проводилась пациентам при катамнестическом наблюдении в каждом декретированном периоде. У детей с новой формой БЛД достоверно чаще выявлялась вентрикуломегалия средней и тяжелой степени по сравнению с пациентами, не сформировавшими БЛД ($p<0,05$) (рис. 3.2.7) МРТ была проведена детям с наиболее тяжелым поражением головного мозга однократно в течение 18 месяцев СКВ. На сочетанное постгипоксическое страдание ЦНС и респираторного тракта указывает и тот факт, что, по данным МРТ, наибольшее количество перивентрикулярной лейкомаляции

(ПВЛ), было верифицировано в группе детей, сформировавших новую форму БЛД (90,6%).

Внутричерепные кровоизлияния были выявлены у 98/38,3% из общей когорты пациентов, из них бóльшую часть составляли внутрижелудочковые кровоизлияния, которые были выявлены у 94/36,7% детей. Субдуральные и субарахноидальные кровоизлияния были верифицированы у 4/1,6% детей. Из внутрижелудочковых кровоизлияний наиболее распространённым в исследуемой группе детей оказалось ВЖК I и II степеней (табл.3.2.5). У пациентов с ВЖК III и IV степеней выявлен статистически значимо меньший средний гестационный возраст при рождении (27,3 недель ($p < 0,05$) и 26,4 недель ($p < 0,01$) соответственно), что согласуется с данными литературы и ассоциировано с наличием у глубоконедоношенных герминального матрикса в перивентрикулярной области и в субэпиндимальной ткани боковых желудочков мозга. Обильно васкуляризованная ткань с минимальной толщиной сосудистой стенки представляет опасность из-за сочетания высокой ранимости сосудов с затрудненным спонтанным гемостазом [134]. Стоит отметить, что 80% случаев ВЖК IV степени и 70% ВЖК III степени были выявлены в группе детей, сформировавших новую форму БЛД (рис. 3.2.7)

Для сравнения объемных показателей объемных параметров внешнего дыхания у недоношенных детей с ППП ЦНС, а также с целью получения объективных данных о возрастной динамике данных показателей, мы использовали 2 современных метода исследования функционального состояния дыхательной системы, разработанных для детей раннего возраста: флоуметрия спокойного дыхания (ФСД) и воздушная плетизмография (ВП).

ФСД один из немногих методов определения функционального состояния дыхательной системы пациентов, высокая точность и воспроизводимость результатов которого позволяет получить достоверные данные о динамике параметров функции внешнего дыхания у детей раннего возраста (табл. 3.3.1). Из общего числа показателей ФСД при регистрации

респираторного паттерна в нашей работе мы изучали только объемные параметры: объема дыхания (TV,мл) и относительный объем дыхания (TV/kg, мл/кг). Для получения объективных данных состояния дыхательной системы объемные параметры ФСД оценивались одновременно с частотой дыхания в состоянии естественного сна, непосредственно отражающей наиболее энергетически эффективное состояние газообмена.

Вторым высокотехнологичным методом является воздушная плетизмография, которая проводилась на анализаторе состава тела PEA POD. Данный метод также безопасен, не является инвазивным, не требует медикаментозной седации. Единственным ограничением является допустимая масса тела ребенка на момент проведения исследования менее 8 кг. При использовании данного метода у детей с БЛД, впервые был получен уникальный параметр - объем газа в грудной полости, включающий в себя остаточную емкость легких. В нашей работе мы использовали следующие показатели ВП: TGV (объем газа в грудной полости, мл); FRC (функциональная остаточная емкость легких, мл). Для полноценного сравнения результатов двух высокотехнологичных методов исследования математическим способом был вычислен объем дыхания (Vt, мл) согласно выведенной формуле расчета:

TVG= FRC+1/2Vt,

где FRC-функциональная остаточная емкость легких, Vt - дыхательный объем.

С целью сопоставления объемных параметров дыхательной системы был проведен сравнительный анализ показателей флоуметрии спокойного дыхания и воздушной плетизмографии у недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД в динамике до 18 месяцев скорригированного возраста (рис.3.3.1 - 3.3.2). При помощи ФСД, в большей степени была обследована когорта детей, сформировавших БЛД, в то время как воздушная плетизмография была выполнена в равной степени у обеих групп пациентов. Максимальное число измерений двумя

высокотехнологическими методами получено на первом году жизни, что связано с наибольшей простотой проведения исследований в состоянии естественного сна в этот возрастной период. Наиболее частые клинико-респираторные нарушения, обусловленные морфофункциональной незрелостью легких, также клинически манифестируют в данном возрастном периоде (табл. 3.3.1). Всего выполнено 312 исследований методом ФСД у 177 недоношенных детей и 187 исследований методом ВП у 118 пациентов. При катамнестическом наблюдении исследования проводились в динамике от 1 до 4 раз. Все недоношенные дети с верифицированным диагнозом БЛД на момент проведения исследования находились в стадии ремиссии заболевания. Пациентам, находящимся на базисной ингаляционной терапии, в день исследования ингаляции не проводились.

Было выявлено, что объем дыхания, зарегистрированный методом ФСД, зависит от возраста пациента. При этом, несмотря на регрессивное течение бронхолегочной дисплазии и стабилизацию общего состояния пациентов во втором полугодии жизни, у детей, сформировавших новую форму БЛД, отмечались достоверно более низкие показатели объема дыхания на протяжении первых 1,5 лет их жизни. По мере роста детей различия объемных параметров ФВД между группами становились более значимыми (табл.3.3.2.1.)

Частота дыхания снижалась у всех недоношенных детей. Однако наиболее высокие показатели сохранялись в группе детей, сформировавших новую форму БЛД, преимущественно до 12 месяцев СКВ (табл. 3.3.2.4). Это, вероятно, отражает необходимый и наиболее эффективный для оксигенации механизм дыхания, согласно сформированному дыхательному объему в каждом возрастном периоде. При анализе корреляций частоты дыхания, как наиболее вариабельного параметра у недоношенных детей, с гестационным возрастом и антропометрическими параметрами при рождении, были выявлены обратные значимые связи только в первом полугодии жизни. Наиболее зрелые дети, с большей массой и длиной тела при рождении в

первых двух возрастных периодах имели наименьшую частоту дыхания, что косвенно отражает не только больший объем дыхания у данных пациентов, но и более совершенную регуляцию дыхательного центра с формированием наиболее энергоэффективного паттерна дыхания (табл.3.3.2.5)

Для оценки влияния степени тяжести течения БЛД на объемные параметры функции внешнего дыхания, помимо клинических и анамнестических данных, была проведена балльная оценка рентгенологических изменений по результатам мультиспиральной КТ ОГП, где легкое течение БЛД соответствует 1-5 баллам, среднетяжелое 6-10 баллам, тяжелое 11-15 баллам [143]. Оценка степени тяжести БЛД проводилась согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению детей с бронхолегочной дисплазией путем интерпретации данных КТ ОГП (табл. 3.3.2.3.) [136]. По тяжести течения заболевания дети с бронхолегочной дисплазией были сопоставимы в обеих группах. Наиболее распространённым было средне-тяжелое течение заболевания (57,4%). Кроме того, дети с классической и новой формами БЛД были сопоставимы по среднему значению балльной оценки мультиспиральной КТ ОГП. Получены обратные достоверные корреляции объема дыхания, измеренного в каждом возрастном периоде, с наличием БЛД (r= -0,512/p=0,001), зависящие от степени тяжести течения данного заболевания (r = -0,478/ p=0,002) и являющиеся отражением структурных изменений легочной ткани у недоношенных детей, подтвержденных данными КТ ОГП (рис. 3.3.2.1 и 3.3.2.2.)

Таким образом, как в первом, так и во втором полугодиях жизни при пересчете на скорригированный возраст, отмечается увеличение объема дыхания во всех группах недоношенных детей. В то же время, пациенты, сформировавшие новую форму БЛД, сохраняют статистически значимо более низкие значения объема дыхания, по сравнению с другими группами недоношенных детей, до 18 месяцев СКВ, что подтверждается значимыми

структурными изменениями легочной ткани у данной категории больных при балльной оценке КТ ОГП.

Относительный объем дыхания является усредненным математически высчитываемым результатом отношения среднего значения дыхательного объема к массе тела ребенка на момент проведения исследования и считается наиболее стабильным объемным показателем функции внешнего дыхания [1, 91]. При проведении сравнительного анализа относительного объема дыхания у недоношенных детей с ППП ЦНС, сформировавших и не сформировавших БЛД, в динамике преимущественных различий между группами выявлено не было (рис 3.3.2.3)

При использовании воздушной плетизмографии была изучена динамика объема газа в грудной полости у недоношенных детей с последствиями перинатальной патологии. Было получено стабильное увеличение объема газа в грудной полости на протяжении 10 месяцев СКВ у всех групп обследованных детей, с последующим снижением темпов прироста данного показателя в более старшем возрасте (табл. 3.3.3.). Данный метод, уникальной особенностью которого является возможность фиксации остаточного объема легких, отображает фактический объем газа в грудной полости. Стоит учитывать, что выявленные ранее методом ФСД различия в объеме дыхания между детьми, сформировавшими и не сформировавшими БЛД, отражают функциональный объем легких, с помощью которого обеспечивается полноценный газообмен. Доказанное снижение функционального объема у детей, сформировавших новую форму БЛД, обуславливает сложность обеспечения необходимых параметров эффективной работы дыхания у данных пациентов. Соответственно, недоношенный ребенок, сформировавший новую форму БЛД, не использует в полной мере свои функциональные возможности.

Значения объема дыхания, полученные методом воздушной плетизмографии, были сопоставимы с таковыми при проведении ФСД. Объем газа в грудной полости, регистрируемый методом воздушной

плетизмографии достоверно меньше у детей с новой формой БЛД во втором полугодии жизни (табл. 3.3.3.2.)

Несмотря на регрессивное течение БЛД по мере роста и созревания структур респираторной системы, у пациентов с новой формой заболевания до 18 месяцев СКВ сохраняется снижение объема дыхания на 20%, при сохранном фактическом объеме, за счет большей остаточной емкости легких, что способствует формированию более энергозатратного механизма дыхания, необходимого для обеспечения эффективного газообмена.

Таким образом, объемные параметры легких, зарегистрированные при помощи двух высокотехнологических, неинвазивных методов, сопоставимы. В первом полугодии жизни флоуметрия спокойного дыхания является более высокоточным методом измерения объема дыхания у недоношенных детей. При сравнительной оценке двух методов исследования показано, что функциональные объемные параметры дыхательной системы у недоношенных детей предпочтительно оценивать методом ФСД, а общие объемные показатели легких, включая функциональную остаточную емкость легких - методом воздушной плетизмографии.

Проведенный корреляционный анализ при катамнестическом наблюдении на протяжении 5 декретированных возрастных периодов от 1 до 18 месяцев СКВ, позволяет оценивать объемные показатели ФВД как параметры физического развития, полученные инструментальными методами и напрямую зависящие от гестационного возраста и антропометрических показателей при рождении, а также возраста ребенка на момент проведения обследования (табл.3.3.3.3)

Помимо оценки физического развития недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии, в сферу наших интересов входило изучение темпов их нервно-психического развития (НПР). В каждый возрастной период педагогом-дефектологом было проведено психолого-педагогическое обследование нервно-психического развития с определением его темпа согласно двум авторским методикам.

Все дети были разделены на 4 группы в зависимости от показателей нервно-психического развития, определенных в каждом декретированном периоде. Была обнаружена взаимосвязь нервно-психического развития со степенью гипоксического поражения ЦНС недоношенного ребенка. У всех пациентов с последствиями перинатального поражения ЦНС с течением возраста (после 4 месяцев скорригированного возраста) отмечалось увеличение степени отставания нервно-психического развития. Однако, наибольшее количество пациентов со значительным отставанием НПР (три психологических периода и более) к концу первого года жизни отмечалось в группе детей с ЦИ и внутричерепным кровоизлиянием III степени (22%), что обусловлено наиболее тяжелым поражением ЦНС (рис 4.1.1 - 4.1.3).

Было выявлено, что НПР зависит не только от последствий перинатального поражения ЦНС у недоношенного ребенка, но и от наличия сопутствующих заболеваний в структуре последствий перинатальной патологии. БЛД является одним из наиболее тяжелых заболеваний, в результате формирования и тяжелого течения которого, гипоксия может поддерживаться в постнеонатальном периоде достаточно долго, что негативно влияет на темпы нервно-психического развития. По нашим данным, в общей когорте недоношенных детей сформировали ДЦП 25%. Совместное формирование ДЦП и БЛД является самым тяжелым сочетанием для исхода перинатальной патологии. Среди детей, сформировавших ДЦП, БЛД отмечалась в 84% случаев (из них в 67% при новой форме заболевания), что отражает влияние длительных респираторных нарушений на неврологический статус пациента.

Нервно-психическое развитие является важным показателем состояния здоровья недоношенного ребенка. По результатам корреляционного анализа выявлено неблагоприятное влияние функциональных (ФСД) (r= -0,444/p=0,001) и структурных (КТ ОГП) (r=0,669/p=0,001) наруше-ний респираторной системы у недоношенных детей, сформировавших БЛД (r=0,692/p=0,001), на степень отставания НПР от возрастного норматива в

течение первого года жизни (рис 4.3.1). Наличие БЛД утяжеляет последствия гипоксического поражения ЦНС, что способствует увеличению степени отставания нервно-психического развития, особенно в случае формирования новой формы данного заболевания.

В процессе проведенного исследования качественный анализ нервно-психического развития детей, рожденных преждевременно, позволил установить характерные для каждой группы особенности социального взаимодействия и основные причины их возникновения. Эти сведения стали основанием для определения профилактических мероприятий (табл. 4.2.2). Для успешной социализации детей с новой формой БЛД и тяжелыми последствиями гипоксического поражения ЦНС требуется значительно больший объем медицинской, психолого-педагогической помощи.

Таким образом, сочетанное перинатальное страдание центральной нервной и респираторной систем с формированием новой формы БЛД характерно для глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ. При этом формирование и течение БЛД, особенно ее новой формы, утяжеляет степень гипоксического поражения ЦНС, что негативно отражается на неврологических исходах с формированием ДЦП и снижением темпов физического и нервно-психического развития у данной когорты пациентов, что подтверждено инструментальными методами исследования. Сочетание последствий перинатального поражения ЦНС и БЛД является высоким риском задержки темпов нервно-психического развития. Характер перинатального поражения ЦНС обусловливает степень выраженности особенностей социального взаимодействия ребенка с окружающим миром, в том числе эмоционального отношения к новому, восприятия сенсорной информации и скорости накопления практического опыта. Соответственно вариант и темп психического развития имеет прямую связь с тяжестью течения и структурой последствий перинатальной патологии ребенка, негативное влияние которых может усугубляться несоответствием социальных условий среды особым образовательным потребностям детей.

Выводы:

1. Гестационный возраст менее 28 недель, экстремально низкая и очень низкая масса тела при рождении, длительная респираторная поддержка, оценка по шкале APGAR 3 и менее баллов на 1 минуте жизни, внутрижелудочковое кровоизлияние III степени являются факторами высокого риска формирования перинатальной патологии, последствия которой к окончанию неонатального периода оцениваются по степени поражения центральной нервной системы, а также по факту формирования бронхолегочной дисплазии в 63,3% случаев, преимущественно за счет новой формы заболевания. Это определяет степень задержки нервно-психического развития до 1,5 лет жизни с формированием крайне медленного его темпа у 24% недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии.

2. Доказано, что экстремально низкая и очень низкая масса тела ребенка, гестационный возраст до 28 недель (46%) при рождении, а также формирование новой формы бронхолегочной дисплазии (47,7%), являются факторами риска задержки физического развития до 18 месяцев скорригированного возраста у всех рожденных преждевременно детей с сочетанными последствиями перинатальной патологии. Отставание физического развития, определялось у пациентов с бронхолегочной дисплазией в каждом декретированном периоде до полутора лет жизни по антропометрическим параметрам. Объемные параметры функции внешнего дыхания достоверно меньше в группе детей с бронхолегочной дисплазией, определяются гестационным возрастом ребенка при рождении, антропометрическими данными и возрастом пациента на момент обследования и могут расцениваться как показатели физического развития.

3. При регрессивном течении бронхолегочной дисплазии по мере роста и созревания структур респираторной системы, у пациентов с сочетанными последствиями перинатальной патологии сохраняется снижение объема дыхания на 20% преимущественно в первом полугодии жизни за счет

большей остаточной емкости легких, что способствует формированию более энергозатратного механизма дыхания, необходимого для обеспечения эффективного газообмена.

4. Недоношенные дети с последствиями сочетанной перинатальной патологии, характеризуются задержкой нервно-психического развития на протяжении полутора лет жизни (47%), преимущественно за счет значительно отстающего варианта развития (21%), при новой форме бронхолегочной дисплазии (r=0,692/p=0,001), что подтверждается данными рентгенологических исследований (r=0,669/p=0,001) и отражает взаимовлияние функциональных и морфологических нарушений респираторной системы со степенью гипоксического поражения центральной нервной системы.

5. У всех недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии выявлены особенности социального взаимодействия с окружающим миром, что определяет необходимость комплексного медицинского и психолого-педагогического ведения таких пациентов. В 21% случаев у детей со значительно отстающим вариантом нервно-психического развития выявлены пассивность, негативизм к сенсорному воздействию и контакту с окружающей средой, что предполагает создание специальных условий среды и разработку индивидуальной программы развития.

6. Особенности ведения недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии определяются степенью гипоксического поражения центральной нервной системы, формой и тяжестью течения бронхолегочной дисплазии. Алгоритм ведения данных пациентов в раннем возрасте зависит от варианта нервно-психического развития ребенка и особенностей его социального взаимодействия с окружающим миром.

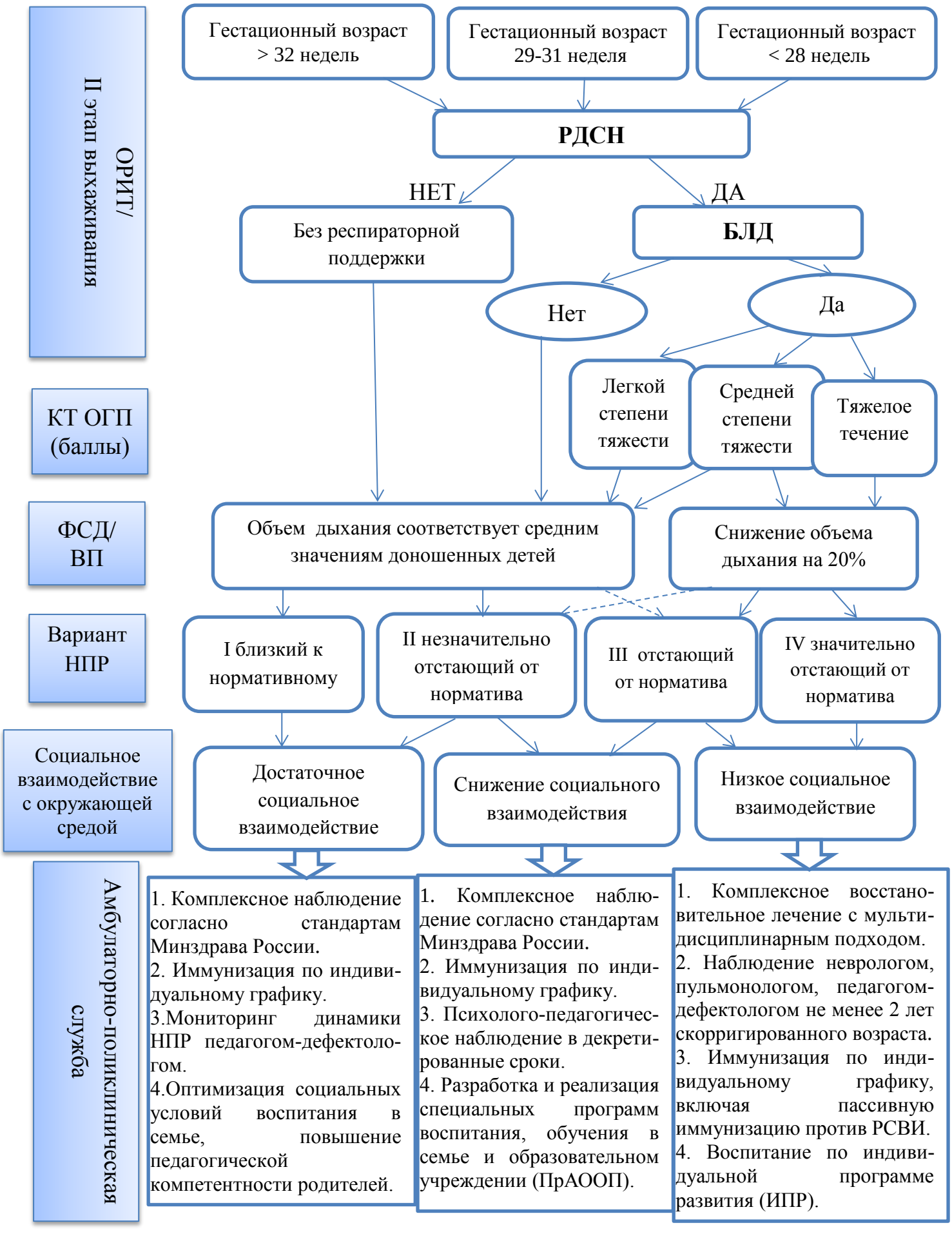
Практические рекомендации:

I. Факторы риска задержки физического и нервно-психического развития могут быть использованы в оценке течения бронхолегочной дисплазии и последствий перинатального поражения ЦНС у детей с сочетанной перинатальной патологией с целью оптимизации медико-педагогической помощи в раннем возрасте.

II. Алгоритм ведения детей, рожденных преждевременно, с последствиями перинатальной патологии в раннем возрасте на основании данных их клинико-инструментального обследования может быть использован в неонатальных и педиатрических стационарах, а также в центрах восстановительного лечения этих пациентов (приложение 1).

III. Выявленные факторы риска задержки физического и нервно-психического развития могут служить основой для разработки новых стандартов оказания медицинской, специальной психолого-педагогической помощи детям с последствиями перинатальной патологии в раннем детском возрасте.

Приложение 1. Алгоритм ведения недоношенных детей с последствиями сочетанной перинатальной патологии в раннем возрасте на основании данных клинико-инструментального обследования.



Список литературы

1. Алтунин В.В. Особенности респираторного паттерна и диагностическая информативность флоуметрии спокойного дыхания у детей первого года жизни. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2012. 29 с.
2. Алямовская Г.А., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Особенности физического развития глубоконедоношенных детей на первом году жизни // Вестник современной клинической медицины. 2013. №6. С 11-18.
3. Алямовская Г.А., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Особенности физического развития глубоконедоношенных детей // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2015. №4. С 11-18.
4. Антонов А.Г., Борисевич О.А., Буркова А.С. и др. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении // Методическое письмо Минздравсоцразвития России от 16.12.2011 № 15-0/10/2-11336; под ред. Е.Н. Байбариной, Д.С. Дегтярева, В.И. Широковой. М., 2011. 36 с.
5. Артемова С. Ю., Хаустова И. Ю., Таранушенко Т. Е., Панфилова В. Н. Коррекция когнитивных нарушений у детей на фоне приема витаминно-минеральных комплексов // Сибирское медицинское обозрение. 2006. №4.
6. Авдеев С.Н., Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии. Респираторная медицина/ Под редакцией А.Г. Чучалина – М., ГЭОТАР – Медиа, 2007г – Т.2. – С.658-668
7. Басаргина Е.Ю. Современные методы клинико-инструментального обследования в прогнозировании течения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Автореферат канд.дисс. М., 2016. 24с.
8. Баранов А.А, Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В (Под ред.) Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолёгочной дисплазии. – М.: ПедиатрЪ; 2013. – с 18-31. М.: ПедиатрЪ; 2013. 176 с.

9. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А. Новые нейробиологические подходы к профилактике и лечению перинатальных поражений ЦНС. М.: © Российская академия наук, 2017. – 106 с. ISBN 978-5-906906-69-4 УДК 618.3 ББК 53.53
10. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Володин Н.Н, Давыдова И.В. и др. «Ведение детей с бронхолегочной дисплазией», Педиатрическая фармакология, том 13, №4, 2016г, с 319-333.
11. Баранов А.А. Современные медико-социальные проблемы неонатологии, Под ред. Баранова А.А., Яцык Г.В. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — С. 39–52.
12. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н., Зелинская Д.И. Многоуровневая система оказания медицинской помощи детскому населению. Вопросы современной педиатрии 2014г Т13 №2 с 5-10.
13. Баранов А.А, Иванов Д.О, Алямовская Г.А., Амирова В.Р., Антонюк И.В., Асмолова Г.А., Беляева И.А., Бокерия Е.Л., Брюханова О.А., Виноградова И.В., Власова Е.В., Галустян А.Н., Гафарова Г.В., Горев В.В., Давыдова И.В., Дегтярёв Д.Н., Дегтярёва Е.А., Долгих В.В., Донин И.М., Захарова Н.И., Зернова Л.Ю., Зимина Е.П., Зуев В.В., Кешишян Е.С., Ковалев И.А., Колтунов И.Е., Корсунский А.А., Кривощёков Е.В., Кршеминская И.В., Кузнецова С.Н., Любименко В.А., Намазова-Баранова Л.С., Нестеренко Э.В., Николаев С.В., Овсянников Д.Ю, Павлова Т.И., Потапова М.В., Рычкова Л.В., Сафаров А.А., Сафина А,И, Скачкова М.А., Солдатова И.Г., Турти Т.В., Филатова Н.А., Шакирова Р.М., Янулевич О.С. Паливизумаб: четыре сезона в России // Вестник РАМН. 2014. №7-8.с 54-64
14. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А.. Скворцова В.А., Турти Т.В., Тарзян Э.О. Оценка нутритивного статуса недоношенных детей методом воздушной плетизмографии: первое российское проспективное наблюдение. Вестник Российской академии медицинских наук. 2013;68(4):10-16. DOI:10.15690/vramn.v68i4.605
15. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О., Волобуев А.И. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в

формировании инвалидности с детства //Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006. — Т.51. — №4 — С. 41–46.

16. Байбарина Е.Н. Состояние здоровья новорожденных, родившихся у женщин с плацентарной недостаточностью и инфекцией / Е.Н. Байбарина и др.// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. №5. С. 14-19.
17. Болибок А.М, Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю. Экспериментальные и перспективные методы терапии и профилактики бронхолегочной дисплазии // Здоровье и образование в XXI веке. 2013. №1-4.
18. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С, Тарзян Э.О, и др. Особенности физического развития и состава тканей тела недоношенных детей, получавших различные виды вскармливания (при выписке из стационара 2-го этапа выхаживания) // Вестник РАМН. 2014. №5-6. С.71-80.
19. Беляева И.А., Бомбардирова Е.П., Харитонова Н.А., Потехина Т.В., Садчиков П.Е. Клинико-патогенетические и микробиологические параллели при некротизирующем энтероколите у недоношенных новорожденных. Доказательные возможности профилактики. Российский педиатрический журнал. 2016. №3. С 166-173.
20. Беляева И.А., Бомбардирова Е.П., Токовая Е.И., и др. Немедикаментозная абилитация детей с перинатальными поражениями нервной системы // Вопросы современной педиатрии. — 2017. — Т.16. — №5 — С. 383–391.
21. Блинов Д.В. Перинатальное поражение мозга: Актуальные вопросы эпидемиологии и подходы к классификации. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016. №4. с. 84-93.
22. Бомбардирова Е.П., Яцык Г.В. Лечение и реабилитация перинатальных поражений нервной системы у детей первых месяцев жизни // Лечащий врач. – 2005. - №2. – с. 67-70.
23. Бойцова Е.В., Запевалова Е.Ю., Овсянников Д.Ю. Респираторные, неврологические и структурно-функциональные последствия

бронхолегочной дисплазии у детей и взрослых//неонатология: новости, мнения, обучение – 2014. №1 – с.71-79.

24. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Овсянников Д.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых//Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Т5 - №1 – с. 5-11.
25. Буркова А.С., Володин Н.Н., Журба Л.Т., Медведев М.И., Рогаткин С.О., Тимонина О.В. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни РАСПМ Вопросы практической педиатрии. 2006; 1(5): 38-70.
26. Веселова А.Н., Ватолин К.В. Принципы диагностики и лечения нарушений мозгового кровотока при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС у новорожденных детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2007. — Т.4. — №4 — с. 51–55.
27. Виноградова, И.В. Заболеваемость и летальность детей с экстремально низкой массой тела // Вестник Чувашского университета. — 2012. — № 3 — С. 335–341.
28. Виноградова И.В. Новые подходы к диагностике и лечению кардиореспираторной патологии у глубоконедоношенных детей. Автореферат докт.дисс. М., 2015. 46с.
29. Власюк В.В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. — СПб.: Нестор-История; 2009. — 252 с.
30. Власюк В.В. Клинико-морфологическая классификация внутрижелудочковых кровоизлияний в мозг // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т.12. — №6 — С. 48–52. doi: 10.15690/vsp.v12i6.873.
31. Володин Н.Н. Бронхолегочная дисплазия. Учебно-методическое пособие. — М.: РГМУ; 2010. 56 с.
32. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии Москва:ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 448 с.

33. Выготский, Л.С. Собрание сочинений в шести томах. — Т.2, Т.5. — М.: Эксмо; 2005. — 1136 с.
34. Галимова И.Р., Фаткуллин И.Ф., Шаймарданова Г.И., Лобанихин А.А. Анализ акушерской тактики при рождении недоношенных детей после реанимации // Казанский мед.ж.. 2010. №5. с. 584-587.
35. Гончарова О.В., Баканов М.И., Грешилов А.А., и др. Современные биохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей // Российский педиатрический журнал. — 2007. — №4 — С. 13–18.
36. Гогберашвили Т.Ю., Каркашадзе Г. А., Намазова-Баранова Л. С., Маслова О. И. Нейропсихологические методы в педиатрии: возможности и перспективы применения // ПФ. 2011. №6. с. 83-87.
37. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. — М.: Икар; 2013. — 136 с.
38. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: Автореф. дис. … докт. мед. наук. — М.; 2010. — 48 с.
39. Давыдова И.В., Турти Т. В., Зимина Е. П., Алтунин В. В. Муколитики в терапии бронхолегочной дисплазии // ПФ. 2012. №5. с. 42-48
40. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л. С., Яцык Г. В. и др. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии // ПФ. 2014; 11(2). с 34-40.
41. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Алтунин В.В., Кожевникова О.В, Зимина Е.П., Чурбанова Е.В., Павлюкова Е.В., Басаргина Е.Ю. Функциональная оценка респираторных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией при катамнестическом наблюдении. Педиатрическая фармакология, 2014г, том 11, № 6. с. 42-51.
42. Давыдова И.В., Аникин А.В., Кустова О.В., и др. Бронхолегочная дисплазия в постсурфактантную эру: результаты объективной оценки течения заболевания// Вопросы современной педиатрии.- 2015. – Т14. - №4 – с.514-518.

43. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Казакова К.А., Ткаченко Н.Е., Акоев Ю.С. Иммунизация больных с бронхолегочной дисплазией против респираторных патогенов. Российский педиатрический журнал. 2017; 20(4):245-259
44. Деев И.А., Куликова К.В., Кобякова О.С., Куликов Е.С., Холопов А.В., Степанов И.А., Антонова И.Н., Быбченко Е.Г., Гольцман К.Е., Доровская Е.Н., Кожевникова Е.Н., Ледяйкина Л.В., Макарова Н.А., Пермякова М.А., Попова Н.Г., Страдина А.А., Федорова Л.А., Фоменко А.А., Харитонова Е.С., Ходосевич Е.Б., Чугайнова И.Н. Клиническая характеристика новорожденных с различной массой тела при рождении (результаты многоцентрового когортного исследования) // Педиатр. 2016. №4. с. 67-76.
45. Дегтярев Д.Н., Байбарина Е.Н. Избранные клинические рекомендации по неонтологии М. «ГЭОТАР – Медиа» 2016, 131с.
46. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О., Шокин А.А. Факторы риска и эхокардиографическая диагностика легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией //Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2017. №2. с. 259-269.
47. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О. и др. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики//Педиатрия – 2013. - №5.- С.32-39
48. Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения. Статистические материалы по заболеваемости детского населения России. Министерство здравоохранения Российской Федерации. — М.; 2012.
49. Дочкина Е.С., Устинова А.В., Таранушенко Т.Е. Особенности анамнеза детей с детским церебральным параличом // Сибирское медицинское обозрение. 2017. №5 (107). с.85-90.

50. Дюсенова С.Б., Корнеева Е.А., Домбровская И.Л Последствия постгипоксических изменений головного мозга у детей: клинические особенности и диагностика // Успехи современного естествознания. — 2014. — №7 — С. 9–11.
51. Ермолина Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М., и др. Роль диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии и трактографии в диагностике структурных повреждений головного мозга у детей с церебральными параличами // Вопросы современной педиатрии. — 2016. — Т.15. — №2 — С. 141–147. doi: 10.15690/vsp.v15i2.1531
52. Ермолина Ю.В. Особенности структурных и функциональных изменений головного мозга у детей с церебральными параличами: Автореф. дис. … канд. мед. наук. — М.; 2016. — 24 с.
53. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения // Педиатрическая фармакология. — 2010. — Т.7. — №1 — С. 6–14.
54. Захарова Л.И., Тупикова С.А. Возможности нейропротективной терапии в перинатологии // Ульяновский медико-биологический журнал. —2017. — №3 — С 62–71. doi: 10.23648/UMBJ.2017.27.7077
55. Захарова Н.И., Петрухина М.И., Малютина Л.В., Перцева В.А., Серова О.Ф. Инфекционный контроль и здоровье-сберегающие технологии в лечении и выхаживании новорожденных детей// Менеджер здравоохранения, Москва. 2012. №9.с 20-26
56. Зиборова М.И., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Роль педиатрического постнеонатального наблюдения за недоношенными детьми в оптимизации их развития, соматического здоровья и социальной адаптации // Рос вестн перинатол и педиат. 2015. №6.с 10-14
57. Зубова Е.П., Фаррахов А.З., Шавалиев Р.Ф., Садыков М.М. Оказание амбулаторно-поликлинической помощи детям с нарушениями развития в раннем возрасте // Медицинский альманах. — 2014. —№1 — С.10–14.

58. Иант И., Розенберг Г.А. Повреждение гематоэнцефалического барьера при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях // Stroke. — 2012. — №1 — С. 91–96.
59. Игнатко И.В., Рыбин М.В., Калинина Е.М. Патогенез перинатальных нарушений при беременности высокого риска // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — №4 — С. 27.
60. Игнатьева В.И., Авксентьева М. В., Реброва О. Ю., Герасимова К. В., Солдатова И. Г., Асмолова Г. А., Панкратьева Л. Л., Дегтярёва Е. А., Овсянников Д. Ю. Клинико-экономический анализ результатов программы иммунопрофилактики РСВ-инфекции в эпидемический сезон 2012/2013 гг. В Москве // ПФ. 2013. №6. с.17-26.
61. Ильенкова Н. А., Ярусова О. А., Таранушенко Т. Е. Эффективность внедрения стандартов пульмонологической помощи детям // ВСП. 2006. с.219.
62. Ионов О.В., Рындин А.Ю, Антонов А.Г., Шарипова Л.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Марчевская М.А. Сурфактантная терапия в комплексном лечении респираторной патологии у глубоконедоношенных детей // Рос. Вестн. перинатол. и педиат. 2013. №3 с.108-114.
63. Казакова К.А. Роль иммунизации против респираторных патогенов в профилактике обострений и формирования исхода бронхолегочной дисплазии. Автореферат канд.дисс.М., 2018. 25с.
64. Казакова К.А., Намазова-Баранова Л.С., Акоев Ю.С., Давыдова И.В., Мигали А.В., Студеникин В.М., Лазарева С.П. Экстрапульмональные состояния, сопутствующие бронхолегочной дисплазии, у детей первых 3 лет жизни: результаты ретроспективного одномоментного исследования // ПФ. 2016. №5 с.431-435
65. Казакова К.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., Акоев Ю.С., Федосеенко М.В., Ткаченко Н.Е., Филянская Е.Г., Лубов В.Н. Первичный серологический статус и иммунологическая эффективность вакцинации против Streptococcus Pneumoniae и Haemofilus Influenzae типа В у детей с

бронхолегочной дисплазией: когортное исследование // ПФ. 2018. №1 с.42-48 doi: 10.15690/pf.v15i1.1842.

66. Карнаушкина М.А., Струтынская А.Д., Овсянников Д.Ю. Недоношенность и перенесенная в раннем детстве инфекция нижних дыхательных путей как факторы риска развития хронической обструктивной бронхолегочной патологии у взрослых // Соврем. технол. мед.. 2017. №1 doi: 10.17691/stm2017.9.1.17
67. Кузенкова Л.М., Студеникин В.М., Букш А.А., Куренков А.Л. Детский церебральный паралич и эпилепсия: эпидемиология и этиология. Лечащий врач. Москва, 2016 - №3 – с 68.
68. Каркашадзе Г.А., Аникин А.В., Зимина Е.П., Давыдова И.В., Каримова Х.М., Захарян М.Э., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И., Яцык Г.В., Валиева С.И., Геворкян А.К. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных. ПФ 2016. Т. 13 №5 Стр. 452-467 "Педиатръ" (Москва) ISSN: 1727-5776 DOI: 10.15690/pf.v13i5.1641
69. Каркашадзе Г.А., Савостьянов К.В., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И., Яцык Г.В. Нейрогенетические аспекты гипоксически-ишемических перинатальных поражений центральной нервной системы // ВСП. 2016. №5. с. 440-451.
70. Кешинян Е.С. Психомоторное развитие детей на первом году жизни (пособие для врачей). М, 2000.48с.
71. Киселёва Н. Г., Таранушенко Т. Е., Петрова М. Н., Терентьева О. А., Корешкова Н. Д. Стимуляционные тесты в диагностике соматотропной недостаточности у детей с оценкой влияния на их психологический статус // Сибирское медицинское обозрение. 2008. №6. с. 1-12.
72. Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. Методические рекомендации. РАСПМ.2005;40с.

73. Коваленко Т.В., Зернова Л.Ю., Бабинцева Н.В. Результаты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. Перинатология и неонатология, практическая медицина Педиатрия 2013; 6. http://mfvt.ru
74. Кривцова Л.А., Бельский В.В. Методы нейровизуализации в построении прогноза исходов церебральной ишемии у детей первого года жизни // Вестник новых медицинских технологий — 2013. — Т.XX. — №2 — С.423–427.
75. Кузьмина А. А., Таранушенко Т. Е. Комплексная оценка течения адаптации первоклассников к школе на современном этапе // Сибирское медицинское обозрение. 2006. №3. 1-16.
76. Кустова Т.В., Таранушенко Т.Е., Демьянова И.М. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста: что должен знать врач педиатр? Медицинский совет, №11,2018, с104-109, doi 10.21518/2079-701X-2018-11-104-109.
77. Лазуренко С.Б. Диагностика психологического возраста детей первых трех лет жизни. Методика «ЯСЛИ». М.: АдамантЪ, 2014; 272с
78. Лазуренко С.Б. Психическое развитие детей с нарушениями здоровья в раннем возрасте. — М.: Логомаг; 2014. — 266 с.
79. Лазуренко С.Б. Особенности формирования психики у младенцев с нарушениями здоровья различной этиологии 2015г Российский педиатрический журнал с 4-9.
80. Лазуренко С.Б. Организация в учреждениях системы здравоохранения коррекционно-педагогической помощи детям с поражением ЦНС (методическое письмо). — М: ФГУП ЦБНТИ Росздрава; 2008. — 60 с.
81. Лазуренко С.Б. Коррекционно-педагогическая помощь детям раннего возраста с высоким риском нарушения психического развития в педиатрической практике. Автореферат на соискание уч.степ. доктора педагогических наук, Москва, 2014 – 46с.

82. Лебедева О.В. Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // ПФ. 2014. №3. с. 37-41.
83. Мамедьяров А.М., Намазова-Баранова Л.С., Еромлина Ю.В., и др. Возможности оценки моторных и сенсорных проводящих путей головного мозга с помощью диффузионно-тензорной трактографии у детей с детским церебральным параличом // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2014. — Т.69. — №9–10 — С. 70–76. doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1134
84. Мартиросов Э. Г. Николаев Д. В. Руднев С. Г. Технологии и методы определения состава тела человека. Москва «Наука» 2006 УДК 572.4 ББК 28.7 М29 19-3
85. Маслова О.И., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А., Мамедьяров А.М., Лазарев М.Л., Мурадова О.И., Константиниди Т.А., Аникин А.В., Кузенкова Л.М., Лазуренко С.Б., Немкова С.А., Ильин А.Г. Современные аспекты изучения когнитивной сферы в развитии ребенка. Педиатрическая фармакология. 2012;9(6):72-78. https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.521
86. Молоканова Н.П., Гавриков Л.К. Влияние фетоплацентарной недостаточности на формирование перинатальной патологии у недоношенных новорожденных // ВСП. 2013. №6. с.90-94.
87. Моргун А.В., Овчаренко Н.В., Таранушенко Т.Е., Устинова С.И., Окунева О.С., Антонова С.К., Гилязова Д.Ф., Успенская О.А., Сатина А.Б. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей // Сибирское медицинское обозрение. 2013. №3 (81). с.3-11.
88. Намазова-Баранова Л.С., Деев И.А., Кобякова О.С., и др. Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни

// Бюллетень сибирской медицины. — 2016. — Т.15. — №4 — С. 140–149. doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149.

89. Намазова-Баранова Л.С. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей. Под ред. Намазовой-Барановой Л.С — М.: ПедиатрЪ; 2013. 176с. ISBN: 978-5-906332-06-6
90. Намазова-Баранова Л.С.. Нейробиологические основы возникновения и восстановительного лечения перинатального поражения ЦНС у детей / Под ред. Намазовой-Барановой Л.С. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 184 с.
91. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Давыдова И.В., Кожевникова О.В., Алтунин В.В. Флоуметрия спокойного дыхания у детей первого года жизни. Методические рекомендации МОСКВА Издательство «ПедиатрЪ», 2012., 31с. УДК 616.2-053.3 ББК 57.319-4 Ф73
92. Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В., Алтунин В.В. Современные возможности иммунопрофилактики тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с последствиями перинатальной патологии. Педиатрическая фармакология 2011. Том8, №4 с. 92-100.
93. Нароган М.В., Баженова Л. К., Капранова Е. И. и др.. Постгипоксическая дисфункция сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей // ВСП. 2007. №3. С 42-46.
94. Нароган М.В., Рюмина И.И, Грошева Е.В. Базовые принципы энтерального питания недоношенных детей // Рос вестн перинатол и педиат. 2014. №3.
95. Нароган М.В., Ворона Л.Д., Петраки В.Л., Притыко А.Г. и др. Опыт ведения глубоконедоношенных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными прогрессирующей гидроцефалией // Рос вестн перинатол и педиат. 2013. №3. С 25-29.
96. Немкова С.А., Маслова О. И., Каркашадзе Г. А., Мамедъяров А. М. Психологические аспекты комплексной медико-социальной реабилитации детей-инвалидов с церебральным параличом // ПФ. 2013. Т. 10 №2 Стр.107-116 "Педиатръ" (Москва). №2. ISSN: 1727-5776

97. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия фактор риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей // ПФ. 2009. №4. с.88-99.
98. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией./ Д.Ю. Овсянников. – М.: Руководство для практикующих врачей / Под. Ред. Кузьменко Л.Г. – МВД, 2010. – С. 152
99. Овсянников Д.Ю. Эпидемиология бронхолегочной дисплазии: данные отечественных и зарубежных исследований // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012. №2. с.102-107.
100. Овсянников Д.Ю., Струтинская А.Д., Кантемирова М.Г., Карнаушкина М.А. Современные представления о системной артериальной гипертензии как осложнении бронхолегочной дисплазии (обзор литературы) // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2017. №2. с.184-193.
101. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: от Норсвея до наших дней. Монография. Москва: РУДН, 2016 - 384с
102. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Коростовцев Д.С., Аликова О.А., Казакевич Н.В., Лыюрова Т.М., Деев И.А. Тяжелая бронхиальная астма у детей: результаты многоцентрового национального исследования «НАБАТ» // Аллергология. 2004; 2: 1–9.
103. Одинак М.М., Цыган Н.В. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе. — СПб.: Наука; 2005. — 157 с.
104. Окунева М.В. Нутритивный статус и гормональная регуляция роста на первом году жизни у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития. Автореф. дисс. ..канд. мед. наук. М., 2018. 24 с.
105. Павлюкова Е.В., Давыдова И.В., Лазуренко С.Б., Яцык Г.В., Конова О.М., Зимина Е.П. Возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей. Педиатрическая фармакология. 2018;15(2):159-167. https://doi.org/10.15690/pf.v15i2.1872

106. Пальчик А.Б. Состояние нервной системы новорожденных. Методические рекомендации. — СПб.: СПБГПМА; 2004. — 22 с.
107. Пальчик, А.Б. Неврология недоношенных детей / А.Б. Пальчик, Л.Р. Федорова, А.Е. Понятишин. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 34-44 с
108. Пальчик А.Б., Федорова Л.А. Перивентрикулярная лейкомаляция. Методические рекомендации. — СПб.: СПБГПМА; 2008. — 45 с.
109. Пальчик А.Б. Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. — М.: МЕДпресс-информ; 2013. — 288 с.
110. Панов П.В., Ахмадеева Э.Н., Панова Л.Д., Байков Д.Э.. Перинатальный анамнез и генетические аспекты формирования бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных младенцев, Практическая медицина 07 (13) Акушерство. Гинекология. Эндокринология | марта 5, 2014. с.131-135.
111. Панов П.В., Панова Л.Д., Ярукова Е.В., Ахмадеева Э.Н. Прогностические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев // ПМ. 2016. №3 (95). с.45-56.
112. Петровский Ф.И., Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Деев И.А. Тяжелая и терапевтически резистентная астма у детей // Аллергология. 2004; 2: 48–55.
113. Петрова А.С., Захарова Н.И., Нароган М.В. и др. Эффективность современных принципов реанимационной и интенсивной помощи недоношенным с экстремально низкой и очень низкой массой тела // Рос вестн перинатол и педиат. 2012. №1. С 25-30.
114. Перцева В.А, Петрова А.С., Захарова Н.И, Тамазян Г.В., Нароган М.В., Серова О.Ф., Малютина Л.В. Оценка перинатальных факторов риска у недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела //Рос вестн перинатол и педиат. 2011. №3. С 20-24.
115. Подсвирова Е.В. Оценка эффективности медицинской технологии предгравидарной подготовки, разработанной по результатам медико-социального анализа региональных данных и состоянию здоровья детей (на примере Белгородской области) Автореф. дис. … докт. мед. наук. — М.; 2017. — 25с.

116. Полунина В.В., Суюндукова А.С., Сергеенко Е.Ю., и др. Реабилитация детей с отклонениями в здоровье в амбулаторных условиях // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Т.10. — №6 — С. 14–19.
117. Распоряжение Правительства РФ от 31 августа 2016 года №1839-р. Доступно по: https://government.consultant.ru/documents/3712398. Ссылка активна на 12.01.2018.
118. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Особенности психомоторного развития глубоконедоношенных детей //Вестник современной клинической медицины. 2013. №6. С. 84-90.
119. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Принципы организации помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде // Рос вестн перинатол и педиат. 2014. №1. С 40-45.
120. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Зиборова М.И. Организация отделений последующего наблюдения в постнеонатальном периоде детей, родившихся недоношенными // Рос вестн перинатол и педиат. 2016. №1. С.80-89 .
121. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. «Недоношенность» как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 3. Система последующего наблюдения за недоношенными детьми // Рос вестн перинатол и педиат. 2017. №5. С. 43-48.
122. Саева О.В., Павлинова Е.Б. Динамика эпидемиологических показателей бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей в крупном промышленном центре // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. №4. с.184-188.
123. Салмина А.Б., Комлева Ю. К., Кувачева Н. В., Лопатина О. Л., Инжутова А. И., Черепанов С. М., Яузина Н. А., Морозова Г. А., Малиновская Н. А., Пожиленкова Е. А., Моргун А. В., Таранушенко Т. Е., Петрова М. М. Молекулярные механизмы нарушения развития мозга в пре и неонатальном периоде // ВСП. 2012. №6. с.15-20.

124. Сенькевич О.А., Попова К.Е., Кожарская О.В., Мусатов Д.В. Морфофункциональные особенности плаценты новорожденных при критических состояниях, возникших при рождении: результаты ретроспективного когортного исследования // ПФ. 2017. №3. с.179-185.
125. Степанов А.А., Шакина Л.Д., Беляева И.А, Бомбардирова Е.П., Кучеренко А.Г. Неврологические проявления церебральной ишемии у детей первого года жизни // Российский педиатрический журнал. 2016. №5. с.274-282.
126. Сологубова И.Е., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Горюнова А.В., Бурсагова Б.И., Пак Л.А. Динамика психических нарушений на фоне медицинской реабилитации у детей с неврологической патологией. Вовросы современной педиатрии 2006г, Т 5, №1, с 544; Педиатръ (Москва) ISSN: 1682-5527
127. Стребельева Е.А. Психолого-педагогическая диагностика развития детей раннего и дошкольного возраста. Методическое пособие /Под ред. Е.А. Стребелевой. — М.: Просвещение; 2005. 84 с.
128. Стребельева Е.А. Дети-сироты: Консультирование и диагностика. Под редакцией Стребельевой Е.А., Фрухт Э.Л., М., 1998. 336с.
129. Стребелева Е.А., Лазуренко С. Б., Кузенкова Л. М. Дети с нарушением интеллекта: реабилитация средствами образования // ПФ. 2012. №6. с.80-84.
130. Таточенко В.К., Озерецкий Н.А. Вакцинопрофилактика-2018. Справочник. Москва 2018, 272с.
131. Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей // Педиатрическая фармакология. — 2013. — Т.10. — №4 — с. 30–37. doi: 10.15690/pf.v10i4.752
132. Тимофеева Л.А., Рюмина И.И., Ионов О.В., Дегтярева А.В, Зубков В.В, Кан Н.Е, Дегтярев Д.Н, Шарафутдинова Д.Р.Особенности неонатальной адаптации и постнатального развития детей, родившихся на сроке гестации $34^{0/7}$-$36^{6/7}$ недель. Акушрство и гинекология. №1, 2017г, с.71-76 DOI: 10.18565/aig.2017.1.72-6M

133. Тимошенко В.Н. Недоношенные новорожденные дети. Учебное пособие. — Ростов-на-Дону; 2007. — 184 с
134. Тупикова С.А., Захарова Л. И. Особенности мозгового кровотока у глубоко недоношенных детей в динамике раннего неонатального периода // Медицинский альманах. 2014. №2 (32). с.111-113.
135. Устинова С. И., Таранушенко Т. Е., Устинова А. В. Патология плаценты как фактор риска реализации детского церебрального паралича // Сибирское медицинское обозрение. 2010. №6. с.1-12.
136. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией Союз педиатров России. М.: 2014. – 28с.
137. Фильченков А.А. Каспазы: регуляторы апоптоза и других клеточных функций // Биохимия. — 2003. — Т.68. — №4 — С. 453–466.
138. Хворостов И.Н., Дамиров О.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Шрамко В.Н., Синицин А.Г., Андреев Д.А., Вербин О.И., Фурсик О.В. Прогнозирование исходов язвенно-некротического энтероколита у новорожденных детей // Вестник ВолГМУ. 2013. №3 (47). с.106-109.
139. Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Розинова Н.Н., Волков И.К, Мизерницкий Ю.Л. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Российское респираторное общество –М; 2009г. с.93-97.
140. Шабалов, Н.П. Неонатология: учеб. пособие: в 2 т. / Н.П. Шабалов. – 5-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – Т. 1. – 608 с.
141. Яцык Г.В., Беляева И.А., Бомбардирова Е.П., и др. Диспансеризация новорожденных и детей грудного возраста//Российский педиатрический журнал. — 2012. — №2 — С. 22–26.
142. Яцык Г.В. Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей / Под ред. Яцык Г.В. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 156 с.
143. Яцык Г.В., Давыдова И.В., Кустова О.В. Способ оценки степени тяжести бронхолегочной дисплазии. Патент на изобретение № 0240166.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ от 10.10.2010.

144. Яновская Н.В., Евтушенко О.С., Евтушенко С.К. Методика реабилитации детей 1-го года жизни с задержкой моторного и предречевого развития (угрожаемых по развитию церебрального паралича) в условиях специализированного стационарного лечения отделения донецкого областного клинического центра нейрореабилитации // Международный неврологический журнал. — 2014. — №3 — С. 177–178
145. Arthurs OJ, Edwards A, Austin T, et al. The challenges of neonatal magnetic resonance. Pediatr Radiol. 2012;42(10):1183–1194. doi: 10.1007/s00247-012-2430-2.
146. Abman S., Jobe A.H., Chernick V. et al Strategic plan for pediatric respiratory diseases research: an NHLBI working group report // NHLBI working group report. Pediatr Pulmonol. – 2009. – Vol. 155. – P. 149-155
147. Austin T, O'Reilly H. Advances in imaging the neonatal brain. Expert Opin Med Diagn. 2011;5(2):95–107. doi: 10.1517/17530059.2011.554819
148. Ballot D.E, Chirwa T, Ramdin T, et al. Comparison of morbidity and mortality of very low birth weight in Fan X, Kavelaars ts in a Central Hospital in Johannesburg between 2006/2007 and 2013. BMC Pediatr. 2015;15(1):20. doi: 10.1186/s12887-015-0337-4.
149. Ballot D.E., Davies VA, Cooper PA, Chirwa T, Argent A, Mer M. Retrospective cross-sectional review of survival rates in critically ill children admitted to a combined paediatric/neonatal intensive care unit in Johannesburg, South Africa, 2013–2015 BMJ open 6(6), e010850 Published: 2016-06 DOI: https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2015-010850
150. Bancalari E., Claure N., Sosenko I. R. S. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin. Neonatol., 2003. P. 8, 63—71

151. Bassan H, Limperopoulos C, Visconti K, et al. Neurodevelpmental outcome in survivors of periventricular hemorrhagic infarction. Pediatrics. 2007;120(4):785–792. doi: 10.1542/peds.2007-0211.
152. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. Dev Med Child Neurol. 2010;52(6):e119–125. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03612.x.
153. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ. 2010;88(1):31–38. doi: 10.2471/BLT.08.062554.
154. Bennet L.,et al. The cerebral hemodynamic response to asphyxia and hypoxia in the near-term fetal sheep as measured by near infrared spectroscopy // Pediatr.Res. – 2004. – Vol. 44. - №56. – P. 951-957.
155. Belfort M.B., Cohen R.T., Rhein L.M., McCormick M.C. Preterm infant growth and asthma at age 8 years // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2015; Sep. 9. pii: fetalneonatal-2015-308340. Doi: 10.1136/archdischild-2015-308340. [Epub ahead of print]
156. Caputo S, Furcolo G, Rabuano R, et al. Severe pulmonary arterial hypertension in a very premature baby with bronchopulmonary dysplasia: normalization with long-term sildenafil. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2010;11(9):704–706. doi: 10.2459/ JCM.0b013e328332e745.
157. Casas M., Cordi er S., Martinez D., Barros H., Bonde J.P., Burdorf A. et al. Maternal occupation during pregnancy, birth weight, and length of gestation: combined analysis of 13 European birth cohorts //Scand. J. Work Environ. Health. – 2015. – V. 41(4). – P. 384_396. Doi: 10.5271/sjweh.3500. Epub 2015 May 4
158. Cortes Castell E., Rizo_Baeza M.M., Aguilar Cordero M.J. et al. Maternal age as risk factor of prematurity in Spain; Mediterranean area //Nutr. Hosp. – 2013. – V. 28(5). – P. 1536_1540. Doi: 10.3305/nh.2013.28.5.6500

159. Chamnanvanakij S, Margraf LR, Burns D, Perlman JM. Apoptosis and white matter injury in preterm infants. Pediatr Dev Pathol. 2002;5(2):184–189. doi: 10.1007/s10024-001-0205-0.

160. Cheong JL, Doyle LW. Increasing rates of prematurity and epidemiology of late preterm birth. J Pediatr Child Health. 2012;48(9):784–788. doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02536.x.

161. De Vries LS, Benders MJ, Groenendaal F. Progress in neonatal neurology with a focus on neuroimaging in the preterm infant. Neuropediatrics. 2015;46(4):234–241. doi: 10.1055/s-0035-1554102.

162. De Paepe ME, Greco D, Mao Q. Angiogenesis-related gene expression profiling in ventilated preterm human lungs. Exp Lung Res. 2010;36(7):399–410. doi: 10.3109/01902141003714031

163. Dietl A., Cupisti S., Beckmann M.W., Schwab M., Zollner U. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age //Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2015. – V. 75(8). – P. 827_832.

164. Doria V, Arichi T, Edwards DA. Magnetic resonance imaging of the preterm infant brain. Curr Pediatr Rev. 2014;10(1):48–55. doi: 10.2174/1573396310011404081208 21

165. Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ; Victorian Infant Collaborative Study Group. Changing long-term outcomes for infants 500-999 g birth weight in Victoria, 1979-2005. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96(6):F443–447. doi: 10.1136/adc.2010.200576.

166. Edwards AD, Arthurs OJ. Paediatric MRI under sedation: is it necessary? What is the evidence for the alternatives? Pediatr Radiol. 2011;41(11):1353–1364. doi: 10.1007/s00247-011-2147-7

167. Eryigit-Madzwamuse S, Strauss V, Baumann N, et al. Personality of adults who were born very preterm. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(6):F524–529. Doi:10.1136/archdischild-2014-308007

168. Fan X, Kavelaars A, Heijnen CJ, et al. Pharmacological neuroprotection after perinatal hypoxic-ischemic brain injury. Curr Neuropharmacol. 2010;8(4):324–334. doi: 10.2174/157015910793358150
169. Figueredo E.D., Lamy Filho F., Lamy Z.C., da Silva A.A. Maternal age and adverse perinatal outcomes in a birth cohort (BRISA) from a Northeastern Brazilian city / //Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2014. – V. 36(12). – P. 562-568.
170. Feldman D.M., Carbone J., Belden L. et al. Betamethasone vs dexamethasone for the prevention of morbidity in very-low-birthweight neonates // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197, N3. – P.284.
171. Freeman JM. The use of amplitude-integrated electroencephalography: beware of its unintended consequences. Pediatrics. 2011;119(3):615–617. doi: 10.1542/peds.2006-3650
172. Fukuda S, Kato T, Kakita H, et al. Hemodynamics of cerebral arteries of infants with periventricular leukomalcia. Pediatrics. 2006;117(1):1–8. doi: 10.1542/peds.2004-1719.
173. Gage S., Kan P., Lee H.C., Gould J.B., Stevenson D.K., Shaw G.M., O'Brodovich H.M. Maternal Asthma, Preterm Birth, and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia //J. Pediatr. – 2015. – V. 167(4). – P. 875-880. Doi: 10.1016/j.jpeds.2015.06.048. Epub 2015 Aug 5.
174. Gappa M, Stocks J, Merkus P/ Lung growth and development after preterm birth: further evidens // Am J Respir Crut Care Med.- 2003.V. 168.- P. 399-400.
175. Gargus RA, Vohr BR, Tyson JE, et al. Unimpaired outcomes for extremely low birth weight infants at 18 to 22 months. Pediatrics. 2009;124(1):112–121. doi: 10.1542/peds.2008-2742
176. Griffiths R. In: The Griffiths Mental Development Scales: From birth to 2 years: Manual Rev. Huntley M, editor. Oxford: The Test Agency, 1996
177. Harteman JC, Groenendaal F, van Haastert IC, et al. Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia. Dev Med Child Neurol. 2012;54(2):140–147. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04135.x.

178. Haider B.A., Olofin I., Wang M., Spiegelman D., Ezzati M., Fawzi W.W. Nutrition Impact Model Study Group (anaemia).Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta_analysis //BMJ. – 2013. – V. 346. – P. 3443. Doi: 10.1136/bmj.f3443
179. Han Y.M., Seo H.J., Choi S.H., Jung Y.J. et al. Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection in Former Very Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia // Korean Med. Sci. 2015; 30 (7): 924–31. Doi: 10.3346/ jkms.2015.30.7.924. Epub 2015 Jun 10.
180. Hayes D, Jr., Meadows JT, Jr., Murphy BS, et al. Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary dysplasia through childhood and into adulthood: implications for primary care. Prim Care Respir J. 2011;20(2):128–133. doi: 10.4104/pcrj.2011.00002.
181. Hasegawa K., Mansbach J.M., Piedra P.A., Dunn M.B. et al. Eligibility for palivizumab prophylaxis in a cohort of children with severe bronchiolitis // Pediatr. Int. 2015; 57 (5): 1031–4. Doi: 10.1111/ped.12760.
182. Himpens E., Van den Broeck C., Oostra A., Calders P., Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review / Developmental medicine and child neurology. 2008; 50 (5): 334–340. Doi: 10.1111/j.1469- 8749.2008.02047.x. Epub 2008 Mar 18.
183. Hillenbrand CM, Reykowski A. MR imaging of the newborn: a technical perspective. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2012;20(1):63–79. doi: 10.1016/j.mric.2011.08.010.
184. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. N Engl J Med. 2007;356(20): 2053–2063. doi: 10.1056/NEJMoa067187
185. Hovi P, Andersson S, Raikkonen K, et al. Ambulatory blood pressure in young adults with very low birth weight. J Pediatr. 2010;156(1):54–59.e51. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.022.

186. Hou J., Yu P., Zhu H., Pan H., Li N., Yang H. et al. The impact of maternal hypothyroidism during pregnancy on neonatal outcomes: a systematic review and meta_analysis //Gynecol. Endocrinol. – 2015. – V. 3. – P. 1-5
187. Hoon AH Jr, Vasconcellos Faria A. Pathogenesis, neuroimaging and management in children with cerebral palsy born preterm. Dev Disabil Res Rev. 2010;16(4):302–312. doi: 10.1002/ddrr.127.
188. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am.J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1723–1729
189. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Hovi P, et al. Adults born at very low birth weight exercise less than their peers born at term. J Pediatr. 2010;157(4):610–616.e611. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.002
190. Knight, K.M. Pregnancy outcomes in type 2 diabetic patients as compared with type 1 diabetic patients and nondiabetic controls /Knight K.M., Thornburg L.L., Pressman E.K. //J. Reprod. Med. – 2012. – V. 57(9-10). – P. 397-404.
191. Ko T.J., Tsai L.Y., Chu L.C., Yeh S.J., Leung C., Chen C.Y., Chou H.C., Tsao P.N., Chen P.C., Hsieh W.S. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: a birthcohort study //Pediatr. Neonatol. – 2014. – V. 55(1). – P. 20_27. Doi: 10.1016/j.pedneo.2013.05.005. Epub 2013 Jul 12.
192. Kort D.H., Gosselin J., Choi J.M., Thornton M.H. Pregnancy after age 50: defining risks for mother and child //Am. J. Perinatol. – 2012. – V. 29(4). – P. 245_250. Doi: 10.1055/s_0031_1285101. Epub 2011 Aug 1.
193. Kumar P, Shankaran S, Ambalavanan N, et al. Characteristics of extremely low birth weight infant survivors with unimpaired outcomes at 30 months of age. J Perinatol. 2013;33(10):800–805. doi: 10.1038/jp.2013.71
194. Kwon SH, Vasung L, Ment LR, Huppi PS. The role neuroimaging in predicting neurodevelopmental outcomes of preterm neonates. Clin Perinatol. 2014;41(1):257–283. doi: 10.1016/j.clp.2013.10.003.

195. Ma G.S., Yao M., Liu Y. Validation of a new pediatric air displacement plethysmograph for assessing body composition in infants. Am. J. Clin. Nutr. 2004; 79: 653-660.
196. Marro PJ. The etiology and pharmacologic approach to hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn. Neoreviews. 2007;3(6):e99–107. doi: 10.1542/neo.3-6-e99.
197. Mailaparambil B, Krueger M, Heizmann U, et al. Genetic and epidemiological risk factors in the development of bronchopulmonary dysplasia. Dis Markers. 2010;29(1):1–9. doi: 10.3233/DMA- 2010-0720
198. Majnemer A., Riley P., Shevell M, Birnbaum R. et al. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors // Dev. Med. Child. Neurol. 2000; 42 (1): 53–60
199. Mahut B, De Blic J, Emond S, et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(6):F459–464. doi: 10.1136/adc.2006.111765
200. Mathur A, Neil JJ, Inder TE. Understanding brain injury and neurodevelopmental disabilities in the preterm infant: the evolving role of advanced MRI. Semin Perinatol. 2010;34(1):57–66. doi: 10.1053/j.semperi.2009.10.006.
201. Montgomery S., Bahmanyar S., Brus O., Hussein O. et al. Respiratory infections in preterm infants and subsequent asthma: a cohort study // BMJ Open. 2013; 3 (10): e004034. Doi: 10.1136/bmjopen-2013-004034.
202. Mu S.C., Lin C.H., Sung T.C., Chen Y.L. et al. Neurodevelopmental outcome of very-low-birth-weight infants with chorioamnionitis // Acta Paediatr. Taiwan. 2007; 48 (4): 207–12.
203. Northway W.H., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane discase // N. Engl. J. Med. — 1967; 276. P. 357–368.
204. Nobile S, Noviello C, Cobellis G, Carnielli VP. Infants with bronchopulmonary dysplasia prone to gastroesophageal reflux? A prospective observational study

with Esophageal pH-Impedance monitoring. J Pediatr. 2015;167(2):279–285.e271. doi: 10.1016/j.jpeds. 2015.05.005.

205. Nosarti C, Walshe M, Rushe TM, et al. Neonatal ultrasound results following very preterm birth predict adolescent behavioral and cognitive outcome. Dev Neuropsychol. 2011;36(1):118–135. doi: 10.1080/87565641.2011.540546
206. Nosarti C. Neurodevelopmental outcomes of preterm birth: from childhood to adult life. Nosarti C, Murray R, Hack M, editors. Cambridge: University Press; 2010. pp. 39–53
207. Neubauer V, Griesmaier E, Baumgartner K, et al. Feasibility of cerebral MRI in non-sedated preterm-born infants at term-equivalent age: report of a single centre. Acta Paediatr. 2011;100(12):1544–1547. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02388.x.
208. Patole S. Nutrition for the preterm neonate. A clinical perspective. Springer 2013;450/ Belfort M.B., Rifas-Shiman S.L., Sullivan T. et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. Pediatrics 2011; 128:4:899-906.
209. Panigrahy A, Wisnowski JL, Furtado A, et al. Neuroimaging biomarkers of preterm brain injury: toward developing the preterm connectome. Pediatr Radiol. 2012;42 Suppl 1:S33–61. doi: 10.1007/s00247-011-2239-4.
210. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. BJOG. 2005;112 Suppl 1:10–15. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00577.x
211. Schieve L.A., Tian L.H., Rankin K., Kogan M.D., Yeargin-Allsopp M., Visser S., Rosenberg D. Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children // Ann Epidemiol. 2016; 26 (4): 267–274. doi: 10.1016/j.annepidem.2016.02.012. Epub 2016 Mar 22.
212. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, et al. Prediction of late death or disability at age 5 years using a count of 3 neonatal morbidities in very low birth weight infants. J Pediatr. 2015;167(5):982–986.e982. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.067.
213. Stocks J. Marchard F, Kraemer R, Gutkowski P, Yishay EB, Godfrey S. Plethysmographic assessment of Functional Residual Capacity and Airway

Resistance. In Stock J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (eds). Infant respiratory function testing. Willey-Liss, New York, 1996, p191-239.

214. Stick S. Measurements during tidal breathing. In Stock J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (eds). Infant respiratory function testing. Willey-Liss, New York, 1996, p191-239
215. Shin, D. Prepregnancy body mass index is an independent risk factor for gestational hypertension, gestational diabetes, preterm labor, and small and large for gestational age infants /Shin D., Song W.O. //J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2015. – V. 28(14). – P. 1679-1686. Doi: 10.3109/14767058.2014.964675. Epub 2014 Sep 29.
216. Silveira M.F., Kozuki N., Katz J., Lee A.C., Vogel J.P. Short Maternal Stature Increases Risk of Small for Gestational Age and Preterm Births in Low and Middle Income Countries: Individual Participant Data Meta-Analysis and Population Attributable Fraction / //J. Nutr. – 2015. –V. 145(11). – P. 2542_2550. Doi: 10.3945/jn.115.216374. Epub 2015 Sep 30.
217. Soll RF. Progress in the care of extremely preterm infants. JAMA. 2015;314(10):1007–1008. doi: 10.1001/jama.2015.10911.
218. Smyser C, Kidokoro H, Inder T. MRI of the brain at term equivalent age in extremely premature neonates — to scan or not to scan? J Paediatr Child Health. 2012;48(9):794–800. doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02535.x.
219. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2010;126(3):443–456. doi: 10.1542/peds.2009-2959.
220. Sonnenschein-van der Voort A.M., Arends L.R., de Jongste J.C., Annesi-Maesano I. et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children // J. Allergy Clin. Immunol. 2014; 133 (5): 1317–29. Doi: 10.1016/j. jaci.2013.12.1082. Epub 2014 Feb 12.
221. Shuaib A.A., Frass K.A., Al_Harazi A.H., Ghanem N.S. Pregnancy outcomes of mothers aged 17 years or less //Saudi Med. J. – 2011. – V. 32(2). – P. 166_170.

222. Traisrisilp K. Pregnancy outcomes of mothers with very advanced maternal age (40 years or more) /Traisrisilp K., Tongsong T. //J. Med. As_ soc. Thai. – 2015. – V. 98(2). – P. 117-122.

223. Tusor N, Arichi T, Counsell SJ, et al. Brain development in preterm infants assessed using advanced MRI techniques. Clin Perinatol. 2014;41(1):25–45. doi: 10.1016/j.clp.2013.10.001.

224. Rahman M.M., Abe S.K., Kanda M., Narita S. Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low and middle income countries: a systematic review and metaanalysis //Obes. Rev. – 2015. – V. 16(9). – P. 758_770. Doi: 10.1111/obr.12293. Epub 2015 Jun 11.

225. Ruiz M., Goldblatt P., Morrison J., Kukla L., Svancara J., Riitta_Jдrvelin M. et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts //J. Epidemiol. Community Health. – 2015. – V. 69(9). – P. 826_833. Doi: 10.1136/jech_2014_205387. Epub 2015 Apr 24.

226. Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity — brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. Semin Pediatr Neurol. 2009;16(4):167–178. doi: 10.1016/j.spen.2009.09.005.

227. Vrijlandt E.J., Kerstjens J.M., Duiverman E.J., Bos A.F. et al. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187 (11): 1234–40. Doi: 10.1164/rccm.201211-2070OC.

228. Walgen NG, Ahmed NA. Neuroprotection in cerebral ishaemia: facts and fancies-the need for new approaches. Cerebrovasc Dis. 2004;17 Suppl 1:153–166. doi: 10.1159/000074808.

229. Welsh L., Kirkby J., Lum S., Odendaal D. et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm // Thorax. 2010; 65 (2): 165–72. Doi: 10.1136/thx.2008.107474. Epub 2009 Dec 8.

230. Wezel-Meijler Gv, de Vries LS. Cranial ultrasound — optimizing utility in the NICU. Curr Pediatr Rev. 2014;10(1):16–27. doi: 10.2174/1573396310011404081201 06.
231. Wezel-Meijler GV, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. Semin Perinatol. 2010;34(1):28–38. doi: 10.1053/j.semperi.2009.10.002.
232. Yogev Y., Melamed N., Bardin R., Tenenbaum_Gavish K. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age //Am. J. Obstet. Gyne_ col. – 2010. – V. 203(6). – P. 558. Doi: 10.1016/j.ajog.2010.07.039. Epub 2010 Oct 20.
233. Zarnahan K.D., Arner M., Hgglund G. Association between gross motor function (GMFCS) and manual ability (MACS) in children with cerebral palsy. A population-based study of 359 children. BMC Muscul. Dis. 2007; 8: 50.
234. Zhang H., Fang J., Su H., Chen M. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at ≤ 1500 g (1999-2009) // Pediatr. Int. 2011; 53 (6): 915–20. Doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03399.x.