

На правах рукописи

БЛИЗНЕЦОВА Елена Александровна

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО
РАЗВИТИЯ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Смоленск – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Антонова Людмила Кузьминична**

Официальные оппоненты:

Филькина Ольга Михайловна – заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « __ » _____ 2020 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.03 на базе ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (www.smolgmu.ru) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Левченкова О.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В условиях неблагоприятной демографической ситуации, значительного ухудшения состояния здоровья женщин фертильного возраста важной задачей становится проблема сохранения жизни каждого родившегося ребенка (Байбарина Е.Н. и др., 2013; Иванов Д.О. и др., 2017). Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) является универсальной реакцией плода на неблагополучие в антенатальном периоде.

Несмотря на проводимое высокотехнологичное лечение женщин, случаев рождения детей с ЗВУР не становится меньше: в среднем каждый десятый младенец рождается с низкой массой тела (Howson C.P. et al., 2013; Platt MJ, 2014; Shuang Li et al., 2014). По данным отечественных авторов имеет место увеличение доли недоношенных детей с ЗВУР (Деникина О.А. и др., 2013), которая может достигать 60,0 % (Бушуева Э.В. и др., 2010; Горбань Т.С. и др., 2011; Ковальчук-Коваленко О.В. и др., 2012). Дети с низкой массой тела при рождении составляют группу наибольшего риска перинатальных потерь и инвалидности в дальнейшем, а период адаптации у них имеет свои особенности и осложняется развитием многочисленных патологических синдромов (Голосная Г.С. и др., 2017; Устьянцева Л.С. и др., 2017; Давыдова Л.А. и др., 2018; Трепилец В.М. и др., 2018). Важным является изучение физического и нервно-психического развития маловесных детей после выписки из стационара, а также необходимости наблюдения в специализированных кабинетах катамнеза и проведения реабилитационных мероприятий (Дегтярева А.В. и др., 2015; Сахарова Е.С. и др., 2015; Franz A.R., 2009; Bhatia J. et al, 2013)

В последние годы в педиатрии и неонатологии активно проводятся исследования вегетативной регуляции с использованием вариабельности сердечного ритма (ВСР), являющимся высокочувствительным маркером состояния адаптации ребенка (Баевский Р.М. и др., 2008; Шлык Н.И., 2009; Налобина А.Н., 2012; Гаджимурадова Н.Д. и др., 2016): у здоровых новорожденных и детей первого года жизни (Михайлов В.М. и др., 2007; Стручкова И.В., 2013); у доношенных детей первого года жизни, перенесших критическое состояние в периоде новорожденности (Малинин А.Н., 2010); у детей, рожденных от матерей с никотиновой зависимостью (Кривцова Л.А. и др., 2012); у доношенных детей с ЗВУР, показавших роль высокой симпатoadренальной активности, сопровождающейся увеличением числа детей с асимпатикотонической вегетативной реактивностью (АСТ) в ответ на ортопробу (Иванов Д.О. и др., 2016; Козлова Л.В. и др., 2017).

Несмотря на все вышеперечисленное, остаются малоизученными факторы риска ЗВУР у недоношенных детей различного гестационного возраста (ГВ), особенности неонатальной адаптации, метаболического статуса, состояние здоровья на первом году жизни, не определены параметры вариабельности сердечного ритма после рождения и в первые месяцы жизни, что и определило цель и задачи исследования.

Степень разработанности темы исследования. В литературе встречаются данные о различных факторах риска рождения детей с ЗВУР, в том числе недоношенных (Кудряшова А.В. и др., 2007; Хурасева А.В., 2009; Кочерова В.В., 2014; Ордиянц И.М. и др., 2014; Посисеева и др., 2015; Бахмутова Л.А. и др. 2017; Коваленко Т.В. и др., 2018; Kleijer M.E. et al., 2005), но недостаточно данных о детях с ЗВУР, рожденных с ЭНМТ и ОНМТ. Изучалось состояние здоровья детей с ЗВУР (Виноградова И.В. и др., 2011; Горбань Т.С. и др., 2011; Тумаева Т.С. и др., 2012; Ожегов А.М. и др., 2013; Пиксайкина О.А. и др., 2013; Овсянников Д.Ю. и др., 2016; Петрова А.С., 2016; Юдицкий А.Д. и др., 2017), но эти исследования недостаточно проведены у недоношенных детей с ЗВУР, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. Много работ посвящено катамнестическому наблюдению детей, рожденных с ЭНМТ и ОНМТ (Филькина О.М. и др., 2011; Баркун Г.К., 2013; Блохина А.И., 2013; Виноградова И.В. и др., 2013; Ветеркова З.А. и др., 2013; Крывкина Н.Н. и др., 2013; Малышкина А.И., 2014; Федорова Л.А., 2014; Ворошилина К.И. и др., 2015; Кешишян Е.С., 2015; Исламова К.Ф. и др., 2016; Яковенко М.П., 2017; Беляева И.А. и др., 2018), но среди них не выделены дети с ЗВУР. Состояние вегетативной регуляции описаны у доношенных детей с ЗВУР (Иванов Д.О. и др., 2016, 2017; Козлова Л.В. и др., 2017), но нам не встретились работы по недоношенным детям с ЗВУР. Анализ имеющихся в литературе данных показал, что работ по изучению состояния здоровья недоношенных детей с ЗВУР, родившихся с ГВ 29-31 недели и с ГВ 32-36 недель недостаточно, нет данных о вегетативной регуляции у недоношенных детей с ЗВУР в первые месяцы жизни.

Цель исследования: выявить особенности состояния здоровья и динамические изменения вегетативного статуса недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития с различным гестационным возрастом на первом году жизни для оптимизации их наблюдения и целенаправленного проведения реабилитационных мероприятий.

Задачи исследования:

1. Изучить факторы риска задержки развития недоношенных детей с различным гестационным возрастом: 29-31 и 32-36 недель при рождении.
2. Дать оценку состояния здоровья недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и гестационным возрастом 29-31 и 32-36 недель, в неонатальном периоде и на первом году жизни.
3. Выявить основные закономерности вегетативной регуляции у недоношенных детей с гестационным возрастом 32-36 недель и задержкой внутриутробного развития в первые месяцы жизни.

Научная новизна исследования

- Уточнены факторы риска задержки внутриутробного развития, выявлена их неоднородность у недоношенных детей с различным гестационным возрастом при

однозначном преобладании фетоплацентарной недостаточности; тяжелая её степень выявлена у матерей, родивших недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и экстремально низкой массой тела при гестационном возрасте 29-31 неделя.

- Изучены клинические и метаболические особенности течения раннего неонатального периода у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития различного гестационного возраста с преобладанием респираторных и ишемических нарушений, более выраженных у детей с гестационным возрастом 29-31 неделя; доказана большая частота инвалидизирующей патологии – перивентрикулярной лейкомаляции и бронхолегочной дисплазии тяжелой степени у детей с задержкой внутриутробного развития и гестационным возрастом 29-31 неделя.
- Исследованы корреляционные взаимосвязи показателей кардиоинтервалограммы, ритмограммы, волновых характеристик спектрального анализа вариабельности сердечного ритма с массой тела и гестационным возрастом 32-36 недель у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития.
- Установлен факт постнатальной гипотрофии при выписке из стационара всех недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и различная динамика увеличения массы тела к 12 месяцам скорректированного возраста, что определялось гестационным возрастом при рождении.
- Показано, что особенностью функционирования вегетативной нервной системы у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и гестационным возрастом 32-36 недель является снижение активности симпатического звена регуляции, сопровождающееся снижением и значительной истощаемостью функционального резерва адаптации к 3-м месяцам жизни ребенка, подтвержденные низкими значениями частотных характеристик вариабельности сердечного ритма в диапазоне очень медленных волн.
- Выявлена высокая частота ортостатической реакции асимпатикотонического типа у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и гестационным возрастом 32-36 недель как показатель порогового состояния адаптационной защиты.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты исследования позволяют существенно расширить представления о недоношенных детях, родившихся с задержкой внутриутробного развития с 29 по 36 недели гестации, детализировать роль ЗВУР в формировании тяжелой инвалидизирующей патологии и постнатальной гипотрофии, определить более выраженный их характер на ранних сроках гестации у детей с массой тела менее 1000 гр. Исследования вегетативной регуляции представили доказательную базу высокой адаптационной напряженности у недоношенных

детей с ЗВУР и ГВ 32-36 недель к 3-месячному возрасту, что выявляет необходимость дальнейших исследований.

Полученные в результате проведенного исследования недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития данные позволили выделить группу детей с гестационным возрастом 29-31 неделя, имеющих экстремально низкую массу тела при рождении и наиболее тяжелые проявления нарушений постнатальной адаптации, что будет способствовать своевременной их реабилитации и целенаправленному планированию диспансерных мероприятий.

Выявленные особенности заболеваемости недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и гестационным возрастом 29-31 неделя, связанные с преимущественно ишемическим поражением ЦНС (перивентрикулярная лейкомаляция) и тяжелой дыхательной недостаточностью (бронхолегочная дисплазия тяжелой степени) дают возможность более четко планировать и проводить реанимационные, лечебно-диагностические и профилактические мероприятия.

Определены параметры variability сердечного ритма у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и без задержки внутриутробного развития с гестационным возрастом 32-36 недель в динамике от 5 дней до 3-х месяцев жизни.

Проведенное исследование позволило выделить группу риска среди недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и гестационным возрастом 32-36 недель, характеризующуюся нарушением адаптации и промаркированную асимпатикотонической вегетативной реактивностью в возрасте 3-х месяцев жизни. Обоснована целесообразность определения функционального резерва адаптации у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития, имеющая важное прогностическое значение в определении приспособительно-компенсаторных возможностей ребенка, в частности, на первом году жизни.

Методология и методы исследования

В исследование включено 68 недоношенных детей, родившихся с ЗВУР и 87 недоношенных детей без ЗВУР с гестационным возрастом 29-36 недель. Работа выполнена в ГБУЗ ТО ОКПЦ в дизайне лонгитудинального наблюдательного исследования на первом году жизни. Для решения поставленных задач применены клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета специальных программ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выявленные факторы риска в анамнезе недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития с ГВ 29-31 и 32-36 недель, определяют осложненное течение ранней и поздней неонатальной адаптации с респираторными, метаболическими и ишемическими нарушениями, тяжесть проявления которых тесно ассоциирована с гестационным возрастом.

2. Задержка внутриутробного развития у недоношенных детей с гестационным возрастом 29-31 неделя, имеющим экстремально низкую массу тела при рождении, является фактором риска формирования инвалидизирующей патологии и нарушения физического развития до 12 месяцев скорректированного возраста.

3. Нарушения вегетативной регуляции у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и гестационным возрастом 32-36 недель детерминированы снижением активности симпатического звена регуляции, приводящим к снижению функционального резерва адаптации к возрасту 3-х месяцев жизни, что является надежным маркером ранней диагностики дезадаптированности и будет способствовать объективизации прогноза состояния здоровья.

Степень достоверности полученных данных и апробация работы

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, проведением современных методов исследования, соответствующим поставленным цели и задачам, статистической достоверностью полученных результатов.

Основные положения диссертации обсуждены на научно-практическом форуме «Современные подходы к диагностике, профилактике заболеваний у детей: состояние проблемы и пути решения» (Тверь, 2013), на научно-практической конференции 2 Педиатрические чтения (Тверь, 2015). Апробация работы проводилась в сборниках конференций в виде тезисов и статей: Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва (2011); I Всероссийской научно-практической конференции «Вариабельность сердечного ритма: теоретические и прикладные аспекты», Чебоксары (2014); Международной научной конференции «Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия», Москва (2015); III Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», Санкт-Петербург (2016); II Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии", Смоленск (2016); VI Всероссийского симпозиума с международным участием, Ижевск (2016); XVIII съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва (2017); Материалы II Всероссийской научно-практической конференции «Физиология человека», Чебоксары (2018).

Апробация работы проведена на XIII ежегодном Конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, сентябрь 2018 г.); V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»

(Санкт-Петербург, февраль 2019 г.); на Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, май, 2019 г.); обсуждены на совместной межкафедральной конференции сотрудников ФГБОУ ВО «Тверской медицинский университет» Минздрава России 26 апреля 2019 года (протокол №11 от 26.04. 19 г.)

Внедрение результатов исследований в практику

Основные положения диссертации внедрены в работу ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центра им Е.М. Бакуниной» и используются в образовательном процессе на кафедре педиатрии и неонатологии с врачами-неонатологами, кафедре педиатрии педиатрического факультета со студентами 5-го курса, на клинических практических занятиях с ординаторами-неонатологами и ординаторами-педиатрами ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора. Автору принадлежит значительный вклад в разработку и реализацию дизайна исследования, самостоятельно проведен критический анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования, осуществлен набор больных, проведено исследование вегетативной нервной системы, создана электронная база данных по variability сердечного ритма, проведена статистическая обработка результатов, их интерпретация и опубликование.

Публикации по теме диссертации

По материалам работы опубликовано 20 научных работ, в том числе 4 в журналах Перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и 1 свидетельство о регистрации базы данных «Недоношенные дети, родившиеся с экстремально низкой массой тела в г. Твери» № 2015621678 от 24 ноября 2015 г.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Общая характеристика обследованных детей. Методы и объем исследований», трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиография включает 224 источника: 162 отечественных, 62 зарубежных. Материалы диссертации иллюстрированы 58 таблицами, 8 рисунками, 2 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу настоящей работы положены результаты комплексного когортного, лонгитудинального, клинического и инструментального исследования недоношенных детей различного гестационного возраста на базах отделения реанимации и интенсивной терапии и отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ ТО ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной и РД №4 г. Твери.

Критерии включения в исследование: недоношенные дети с ЗВУР и без ЗВУР, рожденные в ГБУЗ ТО «ОКПЦ». Критерии исключения: наличие генетических синдромов,

тяжелых и множественных пороков развития, а также детей, имеющих хирургическую патологию, требующую оперативного вмешательства.

На первом этапе в исследование были включены недоношенные дети с ГВ 29-31 недели, основная группа – 32 ребенка с ЗВУР (м.т. – $874,8 \pm 37,6$ г; длина – $33,9 \pm 1,4$ см; ок.гол. – $25,3 \pm 1,1$ см; ок.гр. – $20,7 \pm 0,9$ см; ГВ – $30,06 \pm 1,09$ нед); группа сравнения представлена 44 недоношенными детьми без ЗВУР (м.т. – $1228,0 \pm 41,7$ г; длина – $36,9 \pm 1,2$ см; ок.гол. – $26,9 \pm 0,9$ см; ок.гр. – $23,5 \pm 0,8$ см; ГВ – $29,85 \pm 1,01$ нед.) Масса тела и окружность груди недоношенных детей с ЗВУР достоверно ниже ($p < 0,05$), чем детей без ЗВУР. Достоверных различий по полу детей нет. После выписки из стационара в катамнезе проведено наблюдение за 29 детьми до 12 месяцев скорректированного возраста (СВ).

На втором этапе – проводилось обследование и наблюдение за недоношенными детьми с ЗВУР и ГВ 32–36 недель. Основная группа – 36 детей с ЗВУР (м.т. – $1557,8 \pm 60,7$ г; длина – $41,2 \pm 1,6$ см; ок.гол. – $29,2 \pm 1,1$ см; ок.гр. – $25,4 \pm 1,0$ см; ГВ – $33,3 \pm 1,3$ нед); группа сравнения представлена 43 недоношенными детьми без ЗВУР (м.т. – $2062,0 \pm 72,2$ г; длина – $44,0 \pm 1,5$ см; ок.гол. – $30,3 \pm 1,0$ см; ок.гр. – $27,5 \pm 0,9$ см; ГВ – $33,2 \pm 1,2$ нед.). Масса тела недоношенных детей с ЗВУР достоверно ниже, чем без ЗВУР ($p < 0,05$). Достоверных различий по полу детей не получено. После выписки из стационара в катамнезе проведено наблюдение за 26 детьми до 12 месяцев СВ. Функциональное исследование включало изучение вегетативной регуляции по данным вариабельности сердечного ритма в первые три месяца жизни. Кроме выше представленных 2-х групп: основной и сравнения, в исследование введена контрольная группа – 31 условно здоровый доношенный новорожденный с м.т. – $3355,4 \pm 80,5$ г, ГВ – $39,1 \pm 2,3$ нед., выписанные из родильного дома №4 домой и не получавшими какого-либо лечения.

В работе использовались результаты следующих методов исследования: оценка перинатальных факторов риска ЗВУР на основании изучения медицинской документации – обменной карты (форма 113/у), истории родов (форма 096/у), медицинской карты стационарного больного в отделении патологии беременных (форма 003/у); оценка наличия синдрома задержки развития плода и степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременной при проведении ультразвукового исследования; оценка дыхательной недостаточности у ребенка по шкале Сильвермана-Андерсена; оценка антропометрических показателей недоношенного ребенка при рождении и диагностика ЗВУР проводилась с помощью таблиц Т. Р. Фентона (2013); оценка физического развития после 50 недели постконцептуального возраста проводилась в соответствии с таблицами роста детей (The WHO Child Growth Standards, 2006); на первом и втором этапе проведена оценка частоты вариантов ЗВУР у недоношенных детей с ГВ 29-31

неделя и ГВ 32-36 недель, использовалась классификация J.L.Ballard et al. (1995), согласно которой выделяют симметричный и асимметричный вариант ЗВУР. Клиническое обследование детей включало оценку общего состояния, характеристик течения раннего и позднего неонатальных периодов, выявления патологических синдромов. Лабораторное обследование: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Рентгенография органов грудной клетки с помощью передвижного рентгеновского аппарата «MobileArt»MUX-100. Ультразвуковые исследования (нейросонография, эхокардиография, ультразвуковое исследование брюшной полости и почек) на аппарате ALOKA SSD-3500 и MySonoU6 по стандартным методикам. Проводились консультации: невролога, офтальмолога, кардиолога в обязательном порядке, других специалистов – по показаниям.

Диагнозы устанавливались в соответствии с критериями диагностики данных заболеваний, изложенными в национальном руководстве «Неонатология», 2014 г. (под редакцией Н.Н. Володина). Степень внутрижелудочковых кровоизлияний определялась согласно классификации L.- A. Papile (2002); степень тяжести бронхолегочной дисплазии (БЛД) определяли в соответствии с критериями, предложенными А.Н. Jobe и Е. Bankalari (2001). На первом и втором этапах по результатам анкетирования родителей, изучения амбулаторных карт ребенка и осмотра детей представлены данные по некоторым показателям здоровья к 12 месяцам СВ: физическое развитие, заболеваемость, данные клинического анализа крови.

Вариабельность ритма сердца (ВРС) исследовалась с помощью вегетотестора ВНС-Микро (2000 Гц, 12 бит, г. Иваново) с программой «Полиспектр» фирмы «Нейрософт» (Россия), исследовались показатели кардиоинтервалограммы (КИГ), ритмограммы и спектрограммы. Регистрировалось до 500 кардиоциклов, из анализа исключались экстрасистолы. Нами использовалась пассивная ортостатическая проба (тилт-тест) с моделированием полувертикального положения с фиксированным подъемом головной части пластиковой кровати на 30 градусов (А.Н. Малинин, 2010). Интерпретация полученных данных проводилась по критериям Е.А. Соболевой (1984). Определение типа вегетативной регуляции: по данным показателей SI (усл.ед) и VLF (мс^2) определялся один из 4-х типов вегетативной регуляции (Шлык Н.И., 2009): I тип – умеренное преобладание центральной регуляции (УПЦР), II тип – выраженное преобладание центральной регуляции (ВПЦР), III тип – умеренное преобладание автономной регуляции (УПАР) и IV тип – выраженное преобладание автономной регуляции (ВПАР). Изучалась структура спектра ВРС по составляющим суммарную мощность спектра, выраженных в относительных значениях HF(%) : LF(%) : VLF(%), что отражает взаимоотношения контуров регуляции в управлении сердечным ритмом.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью описательной статистики; проверка статистических гипотез для одномерных выборок осуществлялась двумя методами – параметрическим (критерий Стьюдента) и непараметрическим (критерий Вилкоксона); для оценки достоверных различий между признаками использовался параметрический критерий t – Стьюдента и непараметрические критерий U – Манна – Уитни, критерий χ^2 – Пирсона; метод одномерного однофакторного анализа реализован в двух вариантах – параметрический (ANOVA) и непараметрический Крускал – Валлис (Kruskal-Wallis). Уровень значимости определялся при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проведен с использованием программы STATISTICA, оценка связей – по коэффициенту r , а значимые корреляции – на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По вариантам ЗВУР недоношенные дети с ГВ 29-31 недели распределились следующим образом: симметричный – 21 (65,6%) детей, асимметричный – 11 (34,4%) детей; в то время как, с ГВ 32-36 недель имели следующие варианты ЗВУР: асимметричный – 19 (58,3%) детей, симметричный – 17 (47,2%) детей.

Нами проведен сравнительный анализ достоверных факторов риска формирования ЗВУР у детей с ГВ 29-31 и ГВ 32-36 недель. Установлено, что у женщин, родивших детей с ГВ 29-31 недели, достоверную роль в развитии ЗВУР сыграли следующие факторы: наличие критического состояния кровотока в пуповине – 21,9 % ($p=0,011$), что может свидетельствовать о тяжести и декомпенсации фетоплацентарной недостаточности, маловодия – на 33,3% больше ($p=0,033$) и острых вирусных инфекций, осложненных бронхитом, во время беременности – на 23,6% больше ($p=0,032$), чем в группе сравнения. У женщин, родивших детей с ГВ 32-36 недель с ЗВУР, достоверные различия получены по частоте фетоплацентарной недостаточности 1-2 степени тяжести – на 50,8 % больше ($p=0,026$), чем в группе сравнения, а также по частоте преэклампсии – 36,1% ($p=0,003$). Данные свидетельствуют о неоднородности достоверных факторов риска ЗВУР при рождении недоношенных детей с различным гестационным возрастом, но основным моментом можно рассматривать фетоплацентарную недостаточность, которая достоверно подтверждена в двух группах детей с ЗВУР.

Что касается соматического здоровья, то в большей степени он отягощен у женщин, родивших недоношенных детей с ЗВУР и ГВ 29-31 недели, это видно по кратности заболеваний на 1 женщину: $0,94 \pm 0,04$, в то время как у женщин, родивших детей с ЗВУР и ГВ 32-36 недель – $0,50 \pm 0,02$ ($p < 0,05$).

Недоношенные дети с ЗВУР различных сроков гестации имели ряд особенностей в раннем неонатальном периоде: все дети, рожденные с ГВ 29-31 недели были переведены в ОРИТ, где находились более длительно ($18,05 \pm 0,93$ сут.) к данным группы сравнения ($p < 0,05$), ИВЛ с

рождения достоверно чаще проводилась в группе детей с ЗВУР на 42,4% ($p < 0,05$). При этом РДС тяжелой степени встречался одинаково часто – у 2/3 детей, как в основной, так и группе сравнения с ГВ 29-31 недели. Несомненно, ИВЛ сыграла роль в формировании БЛД тяжелой степени (21,9%, $p = 0,011$), которая выявлена только в группе недоношенных детей с ЗВУР и ГВ 29-31 недели. В связи с выраженными респираторными нарушениями у недоношенных детей с ЗВУР проанализирована частота ОАП. Оказалось, что достоверных различий по частоте ОАП не выявлено ($p = 0,465$) и во всех случаях артериальный проток был гемодинамически незначимый.

Среди других клинических симптомов у недоношенных детей с ЗВУР и ГВ 29-31 недели достоверные различия (все $p = 0,021$) получены по частоте нарушений сознания (кома, сопор), нестабильности гемодинамики и наличию метаболического ацидоза, которые не наблюдались в группе сравнения, и характеризовали тяжесть состояния недоношенных детей с ЗВУР, родившихся на ранних сроках гестации.

В группах недоношенных детей с ГВ 32-36 недель проведение ИВЛ потребовалось только 25% недоношенных с ЗВУР, а длительность ИВЛ была в среднем 4,25 дня. Только у недоношенных детей с ЗВУР имел место РДС тяжелой степени – 22,2% ($p = 0,010$). 37,2% детей с ЗВУР получали с рождения СРАР в среднем 3,25 суток, а у 42% детей кислородная зависимость отсутствовала. В группе сравнения 37,2% детей получали кратковременно респираторную поддержку методом СРАР, дыхательные расстройства расценивались как РДС средней (32,5%) и легкой степени (20,9%). Следует также отметить, что БЛД тяжелой степени у недоношенных детей с ЗВУР и ГВ 32-36 недель не выявлено.

Поражение ЦНС выявлено у всех недоношенных детей с ЗВУР, независимо от ГВ преобладала церебральная ишемия, но о тяжести внутриутробной гипоксии можно судить по данным нейросонографического исследования (НСГ), свидетельствующего о достоверно высокой частоте перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) (31,2%, $p = 0,043$) в группе недоношенных с ЗВУР и ГВ 29-31 недели (на 24,4% больше) к данным группы сравнения (рисунок 1). Проведенное НСГ исследование недоношенных детей с ЗВУР и ГВ 29-31 недели, выявило достоверное уменьшение (все $p < 0,05$) размеров 3-его и 4-го желудочка головного мозга в аксиллярной проекции к данным группы сравнения. Субэпендимальная гематома определялась только у детей с ГВ 29-31 недели и в 2,8 раза чаще у детей с ЗВУР, субэпендимальные кисты – в 2 раза чаще, но достоверных различий получено не было. У недоношенных детей с ГВ 32-36 недель ПВЛ была отмечена по 1 ребенку в группах.

Данные рентгенологического исследования позволили уточнить у недоношенных детей наличие врожденной пневмонии. При этом выявлен факт увеличения числа врожденных пневмоний в группах недоношенных детей без ЗВУР, независимо от ГВ в 1,5 и 1,8 раза чаще без достоверных различий. Объяснение этому факту надо искать в анамнезе: длительный

безводный период, преждевременное излитие околоплодных вод, угрозы прерывания и обострения хронических очагов инфекции.

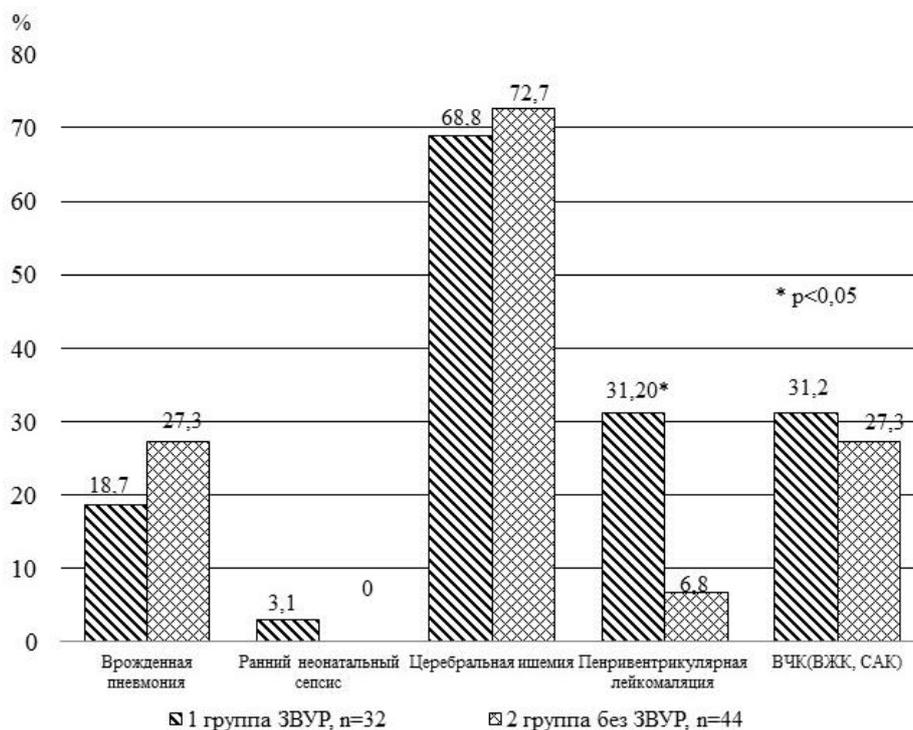


Рисунок 1 – Заболеваемость недоношенных детей 2-х групп с ГВ 29-31 неделя, в неонатальном периоде (* - различия между независимыми выборками определяли с применением критерия Манна-Уитни)

Проведенные исследования показали достоверные различия по показателям красной крови в раннем неонатальном периоде: у недоношенных детей с ЗВУР и ГВ 29-31 недели, повышение уровня гемоглобина (на 16,0%), количества эритроцитов (на 13,0%), уровня гематокрита (на 20,9%). Что касается других показателей крови, то достоверно ниже в основной группе было количества тромбоцитов (на 37,3%) при сохранении нормальных значений и число палочкоядерных нейтрофилов (на 50%); у недоношенных с ЗВУР и ГВ 32-36 недель в раннем неонатальном периоде повышался уровень гематокрита (на 17,6%), отмечалось снижение количества тромбоцитов (на 12,1%) и лейкоцитов (на 15,2%) (все p<0,05).

К двухнедельному возрасту у недоношенных детей с ЗВУР и ГВ 29-31 недели в клиническом анализе крови был достоверно меньше уровень гемоглобина (на 10,4%), эритроцитов (на 14,8%), цветного показателя (на 21,6%) и, особенно, снижение количества лейкоцитов на 55,7 % (все p<0,05), достоверные сдвиги в лейкоцитарной формуле со снижением палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, относительный лимфоцитоз, а также умеренное увеличение эозинофилов (все p<0,05). В тоже время у детей группы сравнения отмечался лейкоцитоз с нейтрофилезом и сдвигом формулы влево. У недоношенных детей с ЗВУР и ГВ 32-36 недель к 14 дню жизни выявлены, как и у детей более раннего ГВ, достоверно ниже уровень гемо-

глобина (на 14,2%), эритроцитов (на 19,4%), тромбоцитов (на 17,2%) и лейкоцитов (на 35,8%), чем у детей группы сравнения (все $p < 0,05$). Показатели лейкоцитарной формулы не различались и соответствовали возрасту – преобладали лимфоциты.

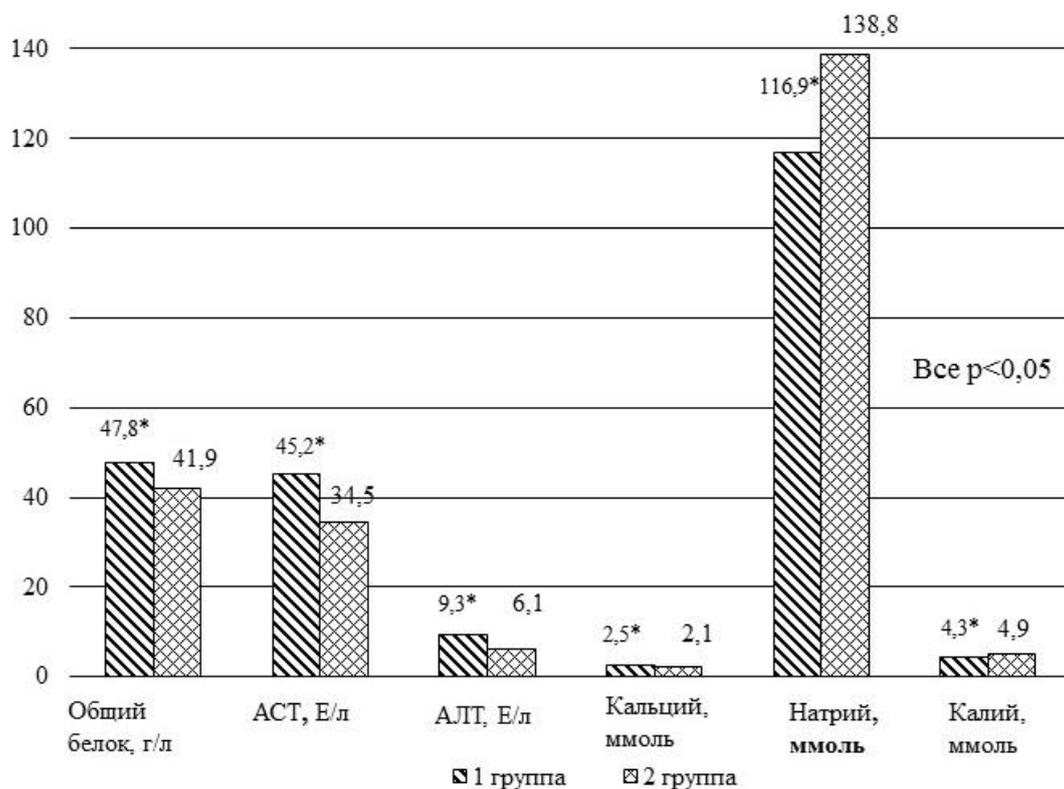


Рисунок 2 – Показатели биохимического анализа крови у недоношенных детей 2-х групп с ГВ 29-31 неделя в 1-е сутки жизни (* - различия между независимыми выборками определяли с применением критерия Манна-Уитни)

Исследование биохимических показателей у недоношенных детей с ЗВУР и ГВ 29-31 неделя в 1 сутки жизни представлены на рисунке 2.

У детей с ЗВУР и ГВ 32-36 недель отмечались однонаправленные, но менее выраженные изменения вышеперечисленных показателей, а также – повышение прямого билирубина и снижение мочевины (все $p < 0,05$).

При исследовании в 14 дней достоверно выше (все $p < 0,05$) в группе недоношенных с ЗВУР и ГВ 29-31 недели, были общий белок, общий и непрямой билирубин, креатинин, АЛТ и АСТ, т.е. сохранялись метаболические нарушения, требующие внимания и контроля.

При УЗИ органов брюшной полости получены достоверные различия по частоте диффузных изменений паренхимы почек у недоношенных с ЗВУР и ГВ 32-36 недель ($p = 0,032$), в группе сравнения таких изменений не выявлено. У недоношенных детей обеих групп с ГВ 29-31 недели каждый третий ребенок имел диффузные изменения паренхимы почек, что свидетельствовало о перенесенной гипоксии.

В возрасте 1 месяца недоношенные дети с ЗВУР и ГВ 29-31 недели имели достоверно меньшую массу тела к данным группы сравнения ($p < 0,05$); к моменту выписки из перинатального центра (ПКВ – $40,6 \pm 2,1$ нед.) все дети с ЗВУР имели показатели массы тела менее 10-й перцентиля (100%), в то время как у недоношенных детей без ЗВУР – 47,7% (ПКВ – $37,2 \pm 1,3$ нед.) ($p > 0,05$). Недоношенные дети с ЗВУР и ГВ 32-36 недель к 1 месяцу жизни также имели достоверно меньшую массу тела ($p < 0,05$), при выписке из перинатального центра (ПКВ – $39,8 \pm 1,8$ нед.) постнатальная гипотрофия отмечена в 100%, при этом у детей без ЗВУР (ПКВ – $35,8 \pm 1,25$ нед.) гипотрофия выявлена у 9,3% ($p < 0,001$). Наблюдение в катамнезе (рисунок 3) показало достоверно низкую массу тела недоношенных детей, родившихся с ЗВУР и ГВ 29-31 недели, к 6 и 12-ти месяцам СВ ($p < 0,05$). При этом необходимо отметить, что недоношенные дети с ЗВУР и ГВ 32-36 недель не имели достоверных различий в показателях физического развития с группой сравнения к 12 месяцам СВ.

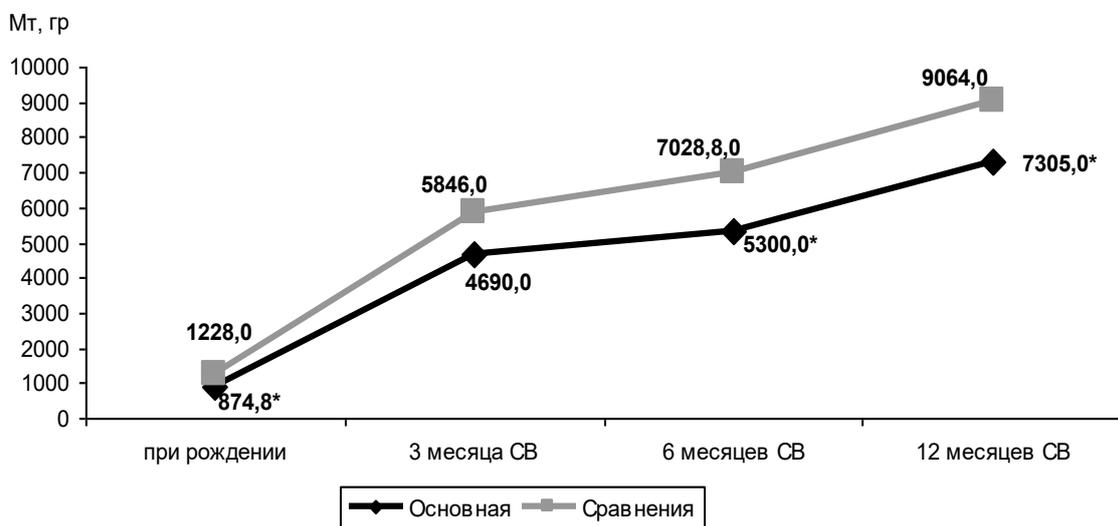


Рисунок 3 – Динамика изменения массы тела недоношенных детей с ГВ 29-31 недель при рождении к 12 месяцам скорректированного возраста (* $p < 0,05$ - (* - различия между независимыми выборками определяли с применением критерия Манна-Уитни)

Достоверных различий по частоте грудного и искусственного вскармливания между двумя группами не получено, к возрасту 12 месяцев СВ более 80% детей получали искусственное вскармливание.

По заболеваемости к 12 месяцам СВ в группе недоношенных детей с ЗВУР и ГВ 29-31 недели инвалидность по патологии ЦНС имели 2 детей (13,4%). Достоверно чаще в этой же группе выявлена 100% госпитализация по острым заболеваниям (ОРВИ, острый бронхит, обструктивный бронхит) на первом году жизни. Все дети основной и группы сравнения с ГВ 29-31 недели на протяжении первого года жизни наблюдались у невролога с последствием перинатального поражения ЦНС. К 12 месяцам СВ 2 ребенка основной группы с ЗВУР и ГВ 32-

36 недель были неврологически здоровы, а патология ЦНС в группе сравнения уменьшилась на 59,4%. Заболеваемость детей значительно снизилась как в основной группе, так и в группе сравнения к 12 месяца СВ. Особенно это касалось острых респираторно- вирусных инфекций и анемии легкой степени. Но дети основной группы продолжали наблюдаться у невролога. Детей инвалидов среди недоношенных детей с ГВ 32-36 недель в обеих группах не было.

Проведенные исследования показали, что недоношенные дети с ЗВУР и ГВ 32-36 недель имели особенности вегетативной регуляции, которые могут служить маркером нарушения их адаптации в первые месяцы постнатальной жизни. Изучение КИГ в возрасте 5 дней выявило достоверное снижение показателя M_0 у всех недоношенных детей к данным контрольной группы на 9,9 % ($p < 0,05$). Значение показателя симпатической активности ($AM_0, \%$) у недоношенных детей оказалось ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Показатель парасимпатической активности ($\Delta X, c$) оказался достоверно ниже в основной группе на 33,3 % ($p < 0,05$) к данным группы сравнения, а в группе сравнения — выше, чем у здоровых новорожденных ($p < 0,05$). Несмотря на выявленные различия в показателях КИГ, стресс-индекс (SI, усл.ед) не имел достоверных различий между исследованными группами.

У большинства обследованных детей на протяжении возрастного периода от 5 дней до 3 месяцев жизни в структуре спектра ВСР доминировала относительная доля мощности волн в диапазоне «очень» низких частот (VLF,%), сопряженная с надсегментарными эрготропными влияниями на сердечный ритм. Однако сравнение данных выявило некоторые отличия в направленности структуры спектра у детей с ЗВУР и двух других групп. В основной группе у детей в 5 дней и 3-х месяцев жизни соотношение составляющих суммарную мощность спектра выражалось неравенством $VLF > LF < HF$, а в группе сравнения и контроля выражение имело другой вид: $VLF > LF > HF$. При этом относительная доля VLF-компонента (%) у детей основной группы была существенно меньше ($p < 0,05$), что, по мнению Н.И. Шлык (2009) и Р.М. Баевского (2008), свидетельствует о нарастании энергетического дефицита, а доля высокочастотного (HF,%) компонента, характеризующего влияния парасимпатических модуляций на ритм сердца, значительно больше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (на 17,0%) и контроля (на 20,8 %).

Что касается исходного вегетативного тонуса (ИВТ), то в основной группе в раннем неонатальном периоде данных за значительное преобладание какого либо из четырех типов ИВТ (ЭТ, ВТ, СТ, ГСТ) не получено, при этом доля детей с СТ ИВТ оказалась значительно ниже, чем в группе сравнения на 10,4 % ($\chi^2=10,5$; $p=0,005$), а доля ГСТ ИВТ — меньше, чем в группе сравнения и контроля соответственно на 47,6 % и 68,1 % ($\chi^2=22,7$; $p=0,000$). У недоношенных детей без ЗВУР и здоровых доношенных детей ИВТ характеризовался существенным доминированием ГСТ ИВТ в сравнении с долей СТ (выше соответственно на 64,2 % ($\chi^2=30,5$; $p=0,000$) и 74,2 %

($\chi^2=17,06$; $p=0,000$). Важно отметить, что в отличие от здоровых детей, в группах недоношенных новорожденных в возрасте 5 дней жизни отмечены случаи эйтонии, а в основной группе — еще и относительной ваготонии (26,4%), что не характерно для этого возрастного периода.

При динамическом исследовании ИВТ в возрасте 3-х месяцев жизни установлено, что у недоношенных детей с ЗВУР доля ГСТ ИВТ оставалась ниже на 52,5% и 59,6% ($\chi^2=18,7$; $p=0,000$) к данным группы сравнения и контроля соответственно, а относительная доля ВТ ИВТ увеличилась до 36,4%. В группах сравнения и контроля встречались лишь СТ и ГСТ типы ИВТ при существенном на 77,8 % ($\chi^2=5,44$ $p=0,02$) и 92,0 % ($\chi^2=21,2$; $p=0,000$) преобладании ГСТ ИВТ. Полученные результаты согласуются с существующим представлением о значимости центральной регуляции в процессе адаптации на ранних этапах развития детей в условиях анато-физиологической незрелости ребенка.

Проведенное исследование показало наличие корреляционной взаимосвязи между массой тела и ГВ при рождении недоношенных детей с ЗВУР и показателями ВСР (таблицы 1 и 2), причем взаимосвязь усиливается к возрасту 3-х месяцев, что может свидетельствовать о большей зрелости ВНС.

Таблица 1 – Корреляционные связи функциональных показателей ВСР у детей с массой тела и гестационным возрастом в возрасте 5 дней

Показатели	Mo,с	R-Rmin, мс	R-Rmax, мс	$\Delta X,с$	HF,%
Масса, г	0,2790 $p=0,009$	0,2887 $p=0,011$	-0,1707 $p=0,012$	-	-0,3961 $p=0,000$
ГВ, нед.	0,3685 $p=0,001$	0,4058 $p=0,000$	-	-0,2305 $p=0,037$	-

Таблица 2 – Корреляционные связи функциональных показателей ВСР у детей с массой тела и гестационным возрастом в возрасте 3-х месяцев

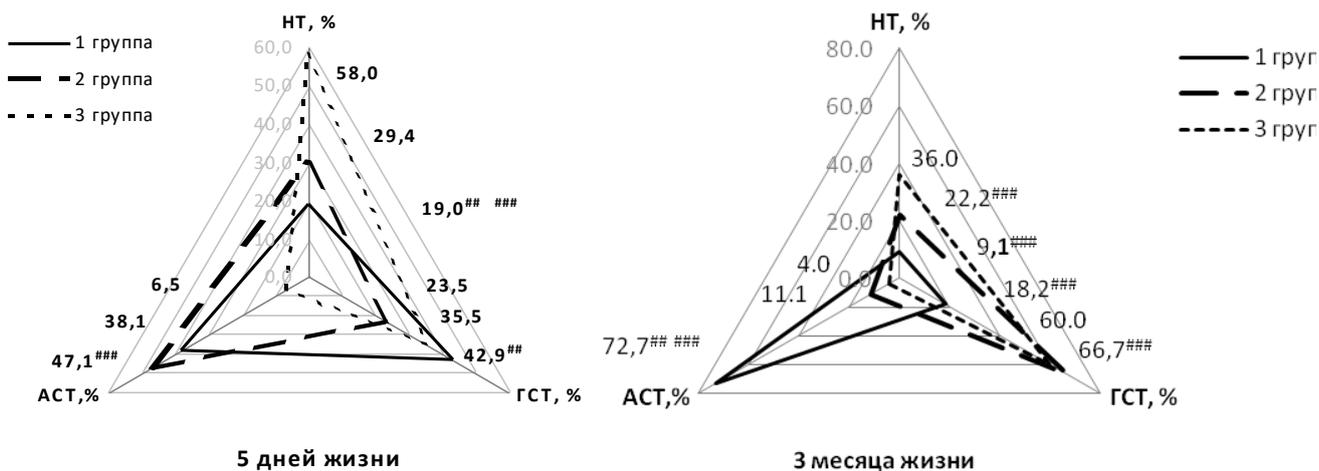
Показатели	R-Rmin, мс	R-Rmax, мс	RMSSD, мс	CV,%	TP, мс ²	VLF, мс ²	HF, мс ²	HF,%
Масса, г	0,4450 $p=0,002$	-0,5354 $p=0,000$	-0,5204 $p=0,000$	-0,5276 $p=0,000$	-0,4723 $p=0,001$	-0,4324 $p=0,003$	-0,4690 $p=0,001$	-0,5406 $p=0,000$
ГВ, нед.	0,3816 $p=0,010$	-0,4403 $p=0,002$	-0,4409 $p=0,002$	-0,4609 $p=0,001$	-0,3816 $p=0,010$	-0,3595 $p=0,015$	-0,3778 $p=0,011$	-0,4506 $p=0,002$

Что касается типа вегетативной регуляции, то у недоношенных детей с ЗВУР доля I типа (УПЦР) была существенно ниже на 44,1 % и на 51,5 % соответственно ($\chi^2=23,35$; $p=0,000$) и на 34,3% и 46,8 % больше детей имели III тип (УПАР) ($\chi^2=6,33$; $p=0,042$) к данным группы сравнения и контроля, у которых доминирующим был I тип (УПЦР), являющийся оптимальным для

детей раннего возраста (Шлык Н.И., 2009). Выявленные закономерности сохранялись в динамике в возрасте 3-х месяцев жизни.

Проведенная пассивная ортостатическая проба (тилт-тест) позволила во всех группах выявить три варианта вегетативной реактивности: НТ, ГСТ и АСТ. В раннем неонатальном периоде (рисунок 4) у недоношенных с ЗВУР доля НТ ВР была существенно меньше ($p < 0,05$), чем у недоношенных без ЗВУР (на 10,4 %) и здоровых детей (на 39,0 %). Избыточная ГСТ ВР среди детей основной группы встречалась чаще, чем в группе сравнения на 19,4 % ($p < 0,05$).

К 3 месяцам жизни (рисунок 5) у недоношенных с ЗВУР увеличилась АСТ ВР, которая составила 72,7 % ($p < 0,05$), при этом детей с НТ ВР и ГСТ ВР было достоверно меньше ($p < 0,05$) в основной группе и группы сравнения, чем среди здоровых доношенных детей, у которых выявлены оптимальные функциональные резервы регуляторных систем (доля АСТ минимальна, преобладают НТ и ГСТ вегетативная реактивность). Выявленные особенности можно связать не только с влиянием морфофункциональной незрелости при антенатальной задержке роста и развития, но и последующей постнатальной гипотрофии, которая выявлена при выписке у 100% с ГВ 32-36 недель.



Примечание – Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) основной группы в пределах данного типа ВР с данными: ## – группы сравнения; ### – группы контроля (различия между независимыми выборками определяли с применением критерия Манна-Уитни)

Рисунок 4 – Вегетативная реактивность у детей 3-х групп в возрасте 5 дней жизни (%)

Рисунок 5 – Вегетативная реактивность у детей 3-х групп в возрасте 3 месяцев жизни (%)

Нельзя не отметить, что за период наблюдения отмечается нарастание стресс-индекса - SI (усл. ед) и выравнивание долей VLF (%) между группами недоношенных детей, что свидетельствует о положительных тенденциях в состоянии вегетативной регуляции к 3-му месяцу жизни. Более медленное созревание ВНС у недоношенных детей с ЗВУР, очевидно, определяет более

напряженный характер адаптации, ее более высокую «цену». Особенно значим факт увеличения частоты АСТ ВР у недоношенных с ЗВУР в возрасте 3-х месяцев жизни с высокой истощаемостью функционального резерва адаптации, когда дети находятся уже в домашних условиях.

ВЫВОДЫ

1. Факторы риска задержки внутриутробного развития различаются в зависимости от гестационного возраста недоношенных детей: только у рожденных на 29-31 недели гестации в анамнезе матерей встретилась декомпенсированная (критическое состояние плода) фетоплацентарная недостаточность (21,9%, $p=0,011$) из 96,9% выявленной, маловодие (33,3%, $p=0,033$) и острые респираторные вирусные инфекции, осложненные бронхитом (23,6%, $p=0,032$); у рожденных на 32-36 неделе гестации отмечена фетоплацентарная недостаточность (83,3%, $p=0,026$) без декомпенсации и преэклампсия в родах (36,1%, $p=0,003$).
2. Клиническая симптоматика у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и гестационным возрастом 29-31 неделя в раннем неонатальном периоде имеет ряд существенных отличий по сравнению с детьми без задержки внутриутробного развития: нарушение сознания (21,8%, $p=0,021$), нестабильность гемодинамики (18,7%, $p=0,021$), наличие метаболического ацидоза (18,7%, $p=0,021$), с большей частотой искусственной вентиляции легких с рождения (71,9%, $p=0,05$) и более длительным лечением в отделении реанимации и интенсивной терапии (на 8,03 дня, $p<0,05$). В структуре заболеваемости в неонатальном периоде у этих детей достоверно чаще отмечалась перивентрикулярная лейкомаляция (31,2%, $p=0,043$) и бронхолегочная дисплазия тяжелой степени (21,9%, $p=0,011$), постнатальная гипотрофия (100%) при выписке из стационара. У недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и гестационным возрастом 32-36 недель достоверно чаще выявлялся респираторный дистресс-синдром тяжелой степени (22,2%, $p=0,010$) и постнатальная гипотрофия при выписке домой (100%) по сравнению с детьми без ЗВУР (4%, $p<0,001$).
3. Показатели здоровья детей с задержкой внутриутробного развития, родившихся с гестационным возрастом 29-31 недели, к 12 месяцам скорректированного возраста имели ряд существенных особенностей: достоверно низкую массу тела в 1 месяц жизни и при выписке из стационара, сохраняющейся (100%) в 6 и 12 месяцев скорректированного возраста ниже 10-й центили, достоверно чаще (100%) госпитализаций в связи с острыми заболеваниями (ОРВИ, острый бронхит, обструктивный бронхит), инвалидность по заболеваниям ЦНС – 13,4%. Показатели физического развития недоношенных

- детей с задержкой внутриутробного развития, родивших с гестационным возрастом 32-36 недель, к 6 и 12 месяцам скорректированного возраста не имеют различий к данным детей, родившихся без задержки внутриутробного развития.
4. Недоношенные дети с задержкой внутриутробного развития, родившиеся с гестационным возрастом 29-31 недели имели выраженные метаболические нарушения в первые сутки после рождения, проявляющиеся повышением уровня общего белка, АЛТ, АСТ, общего кальция и снижения уровня натрия (все $p < 0,05$); в динамике к 14 дню жизни сохранялись повышение общего белка, общего билирубина, АСТ и АЛТ, креатинина (все $p < 0,05$). Метаболические нарушения у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития, родившихся с гестационным возрастом 32-36 недель, были менее выражены: в первые сутки выявлено достоверное снижение уровня натрия и мочевины, в динамике – повышение прямого билирубина и АСТ (все $p < 0,05$).
 5. К особенностям функционирования вегетативной регуляции недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития и гестационным возрастом 32-36 недель в первые три месяца жизни следует отнести снижение в этот возрастной период исходной симпатикотонической и гиперсимпатикотонической напряженности, повышение функциональной значимости парасимпатикотонической активации, указывающей на спад приоритетности эрготропных (центральных) влияний в управлении регуляторными процессами (все $p < 0,05$), низких значений частотных характеристик variability сердечного ритма в диапазоне очень медленных волн ($p < 0,05$), что следует трактовать как снижение энергометаболического обеспечения вегетативно-регуляторных процессов и, соответственно, адаптационной защищенности ребенка.
 6. Характерным свойством вегетативного гомеостатизма у детей с задержкой внутриутробного развития, родившихся с гестационным возрастом 32-36 недель, следует полагать выраженную истощаемость его регуляторных механизмов, обусловленную существенным приростом асимпатикотонической вегетативной реактивности от 38,1% в возрасте 5 дней жизни до 72,7% к 3-х месячному возрасту, что свидетельствует о значительном снижении функционального резерва адаптации по сравнению с недоношенными без ЗВУР и здоровыми доношенными детьми, у которых существенно преобладала гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность (60,0% и 66,7% соответственно, все $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании проведенных исследований разработаны параметры ВСР недоношенных детей с ЗВУР и без ЗВУР с гестационным возрастом 32-36 недель, которые предназначены как для первичного звена здравоохранения, так и для специалистов, занимающихся диагностикой и лечением нарушений адаптации у недоношенных детей.

Параметры ВСР	Недоношенные дети с ГВ 32-36 недель в возрасте 5 дней		Недоношенные дети с ГВ 32-36 недель в возрасте 3-х месяцев	
	ВСР в возрасте 5 дней недоношен- ных детей		с ЗВУР	без ЗВУР
	с ЗВУР	без ЗВУР		
Mo, с	0,40±0,01	0,40±0,01	0,41±0,01	0,42±0,01
AMo, %	59,9±3,4	59,2±2,2	67,7±3,5	61,7±2,2
ΔX, с	0,20±0,02	0,30±0,03	0,14±0,01	0,25±0,06
Si, усл. ед.	531,20±80,9	384,0±50,6	674,0±94,6	415,0±76,5
R-Rmin, мс	334,0±7,2	302,0±12,7	357,0±5,5	345,0±5,1
R-Rmax, мс	535,0±17,1	758,0±60,7	496,1±12,5	594,0±5,3
CV, %	8,24±0,61	10,90±1,05	5,59±0,44	7,40±0,84
RMSSD, мс	11,2±1,0	27,8±4,9	8,7±0,9	17,0±4,8
TP, мс ²	3082,0±466,0	2567,0±297,0	1320,0±210,0	1614,0±235,0
VLF, %	46,2±6,0	65,3±2,6	39,0±6,6	54,9±5,0
LF, %	26,7±2,6	24,5±1,9	29,5±2,4	33,5±3,0
HF, %	27,1±4,5	10,1±1,2	31,4±6,0	10,7±4,1

2. Беременным женщинам для улучшения перинатальных исходов проводить профилактику задержки внутриутробного развития у плодов с учетом достоверных факторов риска в зависимости от срока гестации. Необходима своевременная госпитализация беременных женщин в стационар третьего уровня, так как большая часть недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития нуждаются в реанимационной помощи.
3. Состояние адаптационных механизмов, обеспечивающих мобилизацию функциональных ресурсов у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития, а также эффективность лечебных мероприятий может быть оценена по показателям вегетативного статуса (вегетативной реактивности) и закономерностям их возрастной трансформации.
4. Врачам педиатрам кабинета катамнеза недоношенных детей и врачам первичной медико-санитарной помощи рекомендовано выделение недоношенных детей с ЗВУР в группу риска по развитию дизадаптационных нарушений; учитывая снижение функциональных резервов адаптации (АСТ вегетативная реактивность) назначать контроль вегетативной реактивности методом тилт-теста в возрасте 6 месяцев и 1 года.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ:

1. Баранова, О.В. Клинико-морфологические параллели фетоплацентарного комплекса у недоношенных детей [Текст] / О.В. Баранова, А.В. Копцева, М.Б. Петрова, Е.А. Харитоновна, **Е.А. Блинецова** // Медицинский альманах. – 2014. – № 5 (35). – С. 194-198.
2. **Блинецова, Е.А.** Функциональное состояние вегетативной нервной системы у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития в неонатальном периоде [Текст] / **Е.А. Блинецова**, Л.К. Антонова, С.М. Кушнир // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5(4). – С. 1437-1441.
3. **Блинецова, Е.А.** Особенности течения неонатального периода у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития [Текст] / **Е.А. Блинецова**, Л.К. Антонова, Н.И. Кулакова // Неонатология: новости, мнение, обучение. – 2017. – № 3. – С. 83-88.
4. **Блинецова, Е.А.** Состояние вегетативной регуляции в первые три месяца жизни у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития [Текст] / **Е.А. Блинецова**, Л.К. Антонова, А.Н. Малинин // Педиатр (Санкт-Петербург). – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 36-43 doi:10.17816/PED9436-43.

Работы, опубликованные в прочих изданиях:

5. Кушнир, С. М. Тилт-тест в определении вегетативной реактивности у детей раннего возраста [Текст] / С.М. Кушнир, Л.К. Антонова, Н.И. Кулакова, М.А. Попова, О.А. Смирнова, **Е.А. Блинецова** // Вестник аритмологии (приложение А). – 2010. – С. 131.
6. Антонова, Л.К. Вариабельность сердечного ритма новорожденных с различным уровнем здоровья [Текст] / Л.К. Антонова, С.М. Кушнир, И.В. Стручкова, **Е.А. Блинецова** // Теоретические аспекты и практическое применение: материалы V Всероссийского симпозиума с международным участием. – Ижевск, 2011. – С. 19-21.
7. **Блинецова, Е.А.** Опыт комплексного и преемственного выхаживания недоношенных новорождённых в Областном клиническом перинатальном центре г. Твери [Текст] / **Е.А. Блинецова**, А.В. Копцева, С.Ю. Кольцова, И.А. Медведева // Актуальные вопросы современной педиатрии: межрегиональный сборник научных работ с международным участием. – Ярославль : Аверс Плюс, 2012. – С. 115-117.
8. Баранова, О.В. Оценка состояния центральной нервной системы у маловесных новорожденных [Текст] / О.В. Баранова, А.В. Копцева, **Е.А. Блинецова** // Сборник научных трудов IX Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров. – Томск, 2013. – С. 16-18.
9. Антонова, Л.К. Возрастные изменения вариабельности сердечного ритма у здоровых детей [Текст] / Л.К. Антонова, И.В. Стручкова, **Е.А. Блинецова** // Вариабельность сердеч-

- ного ритма: теоретические и прикладные аспекты: материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Чебоксары, 2014. – С. 14-18.
10. **Близнецова, Е.А.** Современные представления о задержке внутриутробного развития у недоношенных детей (обзор литературы) [Текст] / **Е.А. Близнецова**, Н.И. Кулакова, Л.К. Антонова // Верхневолжский медицинский журнал. – 2015. – Т. 14. – С. 13-18.
 11. Антонова, Л.К. Анализ причин смерти недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела [Текст] / Л.К. Антонова, **Е.А. Близнецова**, А.Н. Чернышова // Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия: сборник материалов международной научной конференции, Москва, 29–30 апреля 2015. – Москва, 2015. – С. 60-66.
 12. **Близнецова, Е.А.** Факторы риска задержки роста недоношенных детей, родившихся с ЭНМТ [Текст] / **Е.А. Близнецова**, Л.К. Антонова, Н.И. Кулакова // Перинатология: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: тезисы III общероссийской конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 97.
 13. Антонова, Л.К. Типологические особенности вегетативной регуляции у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития [Текст] / Л.К. Антонова, **Е.А. Близнецова**, С.М. Кушнир // Актуальные проблемы педиатрии: материалы конференции с международным участием. – Смоленск, 2016. – С. 45-49.
 14. Антонова, Л.К. Типы вегетативной регуляции у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития [Текст] / Л.К. Антонова, **Е.А. Близнецова**, С.М. Кушнир // Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья и функциональной подготовленности спортсменов: материалы VI всероссийского симпозиума с международным участием. – Ижевск, 2016. – С. 75-79.
 15. **Близнецова, Е.А.** Показатели физического развития недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития к 12 месяцам скорректированного возраста [Текст] / **Е.А. Близнецова**, Л.К. Антонова // Актуальные проблемы педиатрии: сборник тезисов XVIII съезда педиатров России. – Москва, 2017. – С. 17.
 16. **Близнецова, Е.А.** Особенности неонатальной адаптации и показатели физического развития недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития [Текст] / **Е.А. Близнецова**, Л.К. Антонова // Врач-аспирант. – 2018. – № 2 (87). – С. 49-56.
 17. **Близнецова, Е.А.** Исходный вегетативный тонус у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития [Текст] / **Е.А. Близнецова**, Л.К. Антонова // Физиология человека: материалы II всероссийской научно-практической конференции ; под ред. Е.В. Саперовой. – Чебоксары : Чувашский гос. пед. ун-т, 2018. – С. 11-14.
 18. **Близнецова, Е.А.** ЗВУР недоношенных детей — фактор риска нарушения адаптации [Текст] / **Е.А. Близнецова**, Л.К. Антонова // Перинатальная медицина: от прегравидарной

подготовки к здоровому материнству и детству: тезисы V общероссийской конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 5.

19. **Близнецова, Е.А.** Заболеваемость в неонатальном периоде недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития [Текст] / **Е.А. Близнецова**, Л.К. Антонова // Медицина: теория и практика. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 100

Результат интеллектуальной деятельности

20. Свидетельство о государственной регистрации № 2015621678 Недоношенные дети, родившиеся с экстремально низкой массой тела в г. Твери / Л.К. Антонова, **Е.А. Близнецова**, А.Н. Маслов, заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. – заявка № 2015621240, дата поступления 08.10.2015 г., дата государственной регистрации в реестре баз данных 24 ноября 2015 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСТ ВР – асимпатикотонический тип вегетативной реактивности

БЛД – бронхолёгочная дисплазия

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ГВ – гестационный возраст

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИВТ – исходный вегетативный тонус

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

СВ – скорректированный возраст

Показатели вариабельности сердечного ритма:

АМо, % – амплитуда моды

CV, % – коэффициент вариабельности интервала RR

HF, % - высокочастотные колебания спектра в диапазоне 0,15–0,4

LF, % - низкие частоты спектра в диапазоне частот 0,04–0,15 Гц

VLF, % – очень низкие частоты в диапазоне 0,003–0,04 Гц

Мо,с – мода

ΔX , с – вариационный размах

R-Rmin, мс – минимальная величина кардиоинтервала

R-Rmax, мс – максимальная величина кардиоинтервала

RMSSD, мс – межинтервальные различия ряда кардиоинтервалов

Si, усл.ед – стресс-индекс или индекс напряжения

TP, мс² – общая мощность спектра во всех диапазонах