

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3, 4}, И.А. Беляева^{1, 3, 5}, Т.В. Турти^{1, 3}, Е.А. Вишнёва^{1, 3}, А.И. Молодченков^{6, 7}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁵ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

⁶ ФИЦ «Информатика и управление», Москва, Российская Федерация

⁷ ООО «Технологии системного анализа», Москва, Российская Федерация

Новая парадигма абилитации недоношенных детей с перинатальной патологией — персонализация терапевтических этапов: когортное исследование

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель неонатальной службы Морозовской ДГКБ, заведующая отделом пренатальной, антенатальной и неонатальной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 16.06.2020, принята к печати: 20.08.2020

Обоснование. Абилитация недоношенных младенцев приобретает приоритетную значимость в связи с повышенной частотой развития отсроченных нарушений здоровья у этих детей. В статье рассмотрены вопросы индивидуализации восстановительного лечения недоношенных детей на основе прогнозирования исходов перинатальной патологии у них, определения индивидуальных границ «окон абилитации» и разработки персонализированных программ абилитации. **Цель исследования** — определить персонализированные временные чувствительные этапы онтогенеза — «окна абилитации» — для недоношенных детей с различной перинатальной патологией, а также наиболее эффективные для каждого этапа методики восстановительного лечения в зависимости от степени зрелости ребенка и характера нейросоматического дефицита. **Методы.** Проведено двухэтапное когортное исследование недоношенных детей с гестационным возрастом 25⁰⁻⁶–30⁰⁻⁶ нед. 1-й этап — ретроспективный анализ «окон абилитации» у 115 недоношенных, разработка прогностических сценариев. 2-й этап — проспективное когортное наблюдение 109 недоношенных младенцев; использование в этой когорте абилитационных методов в соответствии с прогнозируемыми событиями и оценка эффективности абилитации. Медицинские вмешательства: семейно-ориентированное педагогическое сопровождение, кинезиотерапия, физиотерапия, нейропротекторы, музыкотерапия. **Результаты.** На 1-м этапе разработаны информационные матрицы по наполнению онтогенетических периодов абилитации; определены возрастные границы «окон абилитации». Установлен чувствительный интервал для использования стимулирующих воздействий у крайне незрелых недоношенных (постконцептуальный возраст 34–37 нед). Определена ведущая роль протективных средств абилитации. Проведен анализ исходов перинатальной патологии в группе детей ретроспективного анализа. На 2-м этапе исследования на основании вероятностных прогнозов проводилась направленная абилитация недоношенных от рождения до 18 мес. Подтверждена приоритетность немедикаментозных методов абилитации для незрелых детей. Обоснована необходимость пошаговой динамической коррекции программ абилитации. **Заключение.** Определена прогностическая значимость событий перинатального периода и индивидуального постконцептуального возраста в формировании «окон абилитации» для недоношенных детей. Установлен приоритет немедикаментозной абилитации для этих пациентов, включая семейно-ориентированную педагогику.

Ключевые слова: недоношенные дети, перинатальная патология, прогностический сценарий, постконцептуальный возраст, абилитация

Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Турти Т.В., Вишнёва Е.А., Молодченков А.И. Новая парадигма абилитации недоношенных детей с перинатальной патологией — персонализация терапевтических этапов: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (4): 256–267. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2111

ОБОСНОВАНИЕ

В современных перинатальных центрах подавляющее большинство крайне незрелых недоношенных младенцев (гестационный возраст менее 28 нед), в т.ч.

имеющих сочетанную перинатальную патологию (чаще всего тяжелые дыхательные и церебральные нарушения), выживают. Так, даже у младенцев, родившихся на 24-й нед гестации, выживаемость (по достижении

«возраста доношенности») может достигать 70% [1, 2]. Как известно, у выживших недоношенных младенцев сохраняется высокий риск развития отсроченных нарушений здоровья, прежде всего, разнообразных неврологических расстройств [3–5]. В частности, частота развития детского церебрального паралича у двухлетних детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, достигает 13–17%; частота формирования поведенческих и когнитивных нарушений к достижению пятилетнего возраста — почти 70% [6]. Таким образом, выписанные недоношенные дети нуждаются в современном восстановительном лечении (ре- или абилитации), для повышения эффективности которого необходима комплексная диагностико-прогностическая оценка реабилитационного потенциала каждого пациента, что у недоношенных детей существенно затруднено [7, 8]. Именно поэтому этапная абилитация недоношенных младенцев становится приоритетной задачей педиатров и смежных специалистов — неврологов, врачей лечебной физической культуры, физиотерапевтов, а также коррекционных педагогов и психологов [9].

Нуждаются в уточнении критерии прогнозирования отсроченной неврологической патологии [7, 10]. В педиатрии и детской неврологии за последние десятилетия разработано значительное число средств и методов восстановительного лечения, как медикаментозных, так и немедикаментозных [10–12]. Эффективность восстановительного лечения достигается при комплексных (мультисистемных) абилитационных воздействиях, однако

в отношении недоношенных младенцев многие методики не могут быть использованы вследствие их травматичности для незрелого организма [13]. В целом эффективность применяемых методов у недоношенных детей не всегда достаточна [14, 15], не оценены отдаленные перспективы абилитации этих пациентов [5, 16]. Оценка реабилитационного потенциала недоношенных младенцев сопряжена с большими затруднениями, поскольку она требует учета многих составляющих, из которых масса при рождении не всегда является решающим фактором: более значимыми оказываются гестационный возраст и степень тяжести перинатальной патологии [13, 14]. Количественные и качественные показатели потенциала реабилитации для недоношенных не разработаны; а также не определены и целевые направления абилитации для каждого конкретного пациента. Ни в отечественных, ни в зарубежных публикациях не отражены вопросы определения индивидуальных временных периодов чувствительности и, напротив, рефрактерности к активным реабилитационным пособиям у незрелых младенцев. Не установлены индивидуальные показания и временные этапы (наиболее чувствительные периоды онтогенеза — «окна абилитации») использования средств нейропротекции и методов восстановительного лечения у недоношенных детей, что и послужило обоснованием для выполнения настоящего исследования.

Целью исследования было определение персонализированных временных чувствительных этапов онтогенеза — «окон абилитации» — для недоношенных детей

Alexander A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3, 4}, Irina A. Belyaeva^{1, 3, 5}, Tatiana V. Turti^{1, 3}, Elena A. Vishneva^{1, 3}, Alexey I. Molodchenkov^{6, 7}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁵ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁶ Federal Research Center «Computer Science and Control», Moscow, Russian Federation

⁷ SIA «Technologies for systems analysis», Moscow, Russian Federation

New Paradigm in Abilitation of Premature Children with Perinatal Pathology — Therapeutic Stages Personalization: Cohort Study

Background. The abilitation of premature infants acquires importance due to the increased prevalence of delayed health disorders in these children. The article considers the issues of individualization of rehabilitation treatment for premature infants according to prediction of perinatal pathology outcomes, determining the individual levels of «abilitation windows» and developing personalized abilitation programs. **Objective.** The aim of the study was to determine individual timely sensitive ontogenesis stages («abilitation windows») for premature children with various perinatal pathology, as well as the most effective methods of rehabilitation treatment according to the maturity of the child and the type of neurosomatic deficiency. **Methods.** Two-stage cohort study of premature children with gestational age of 25⁰⁻⁶–30⁰⁻⁶ weeks was conducted. Stage 1 — retrospective analysis of «abilitation windows» in 115 premature children, development of prognostic scenarios. Stage 2 — prospective cohort study of 109 premature children, using abilitation methods in this cohort according to predicted events and estimation of abilitation efficacy. Medical interventions: family-oriented educational counseling, kinesiotherapy, physiotherapy, neuroprotectors, music therapy. **Results.** Information matrices on filling ontogenetic abilitation periods have been developed, as well as age limits for «abilitation windows» have been defined on the 1st stage. Sensitive interval has been established for the use of stimulating effects in extremely immature children (postconceptional age of 34–37 weeks). The leading role of abilitation protective measures has been identified. Perinatal pathology outcomes have been analyzed in children from retrospective analysis group. Direct abilitation of premature children (from birth to 18 months) was carried out on the 2nd stage of the study according to probability forecasts. The priority of non-drug abilitation methods usage in immature children was confirmed. The need in step-by-step dynamic correction of abilitation programs was established. **Conclusion.** Prognostic significance of perinatal period events and individual postconceptional age in «abilitation windows» development for premature children was determined. The priority of non-drug abilitation for such patients (including family-oriented pedagogics) is established.

Key words: premature children, perinatal pathology, prognostic scenario, postconceptional age, abilitation

For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Belyaeva Irina A., Turti Tatiana V., Vishneva Elena A., Molodchenkov Alexey I. New Paradigm in Abilitation of Premature Children with Perinatal Pathology — Therapeutic Stages Personalization: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (4): 256–267. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2111

с различной перинатальной патологией, а также наиболее эффективных для каждого этапа методик восстановительного лечения в зависимости от степени зрелости ребенка и характера нейросоматического дефицита.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено двухэтапное нерандомизированное исследование двух когорт недоношенных младенцев. На 1-м этапе осуществлен ретроспективный анализ связей пери- и неонатальных событий и исходов перинатальной патологии. На 2-м этапе проведено проспективное наблюдение за развитием когорты недоношенных от рождения до достижения возраста 18 мес, получавших персонализированное (с учетом результатов, полученных на 1-м этапе) восстановительное лечение.

Схема исследования представлена на рис. 1.

Критерии соответствия

Общие критерии включения:

- гестационный возраст 25^{0-6} – 30^{0-6} нед;
- масса тела при рождении ≤ 1500 г;
- одноплодная беременность;
- родители — жители Москвы и Московской обл.;
- принадлежность пациентов к славянской этнической группе.

Для всех пациентов родителями оформлялось информированное согласие на включение в исследование; в группе проспективного наблюдения подписывали

информированное добровольное согласие на каждое из реабилитационных воздействий.

Критерии невключения:

- серьезные врожденные пороки развития (врожденные пороки сердца и желудочно-кишечного тракта);
- выявление наследственных (генетических) заболеваний;
- зачатие путем вспомогательных репродуктивных технологий.

Критерии исключения:

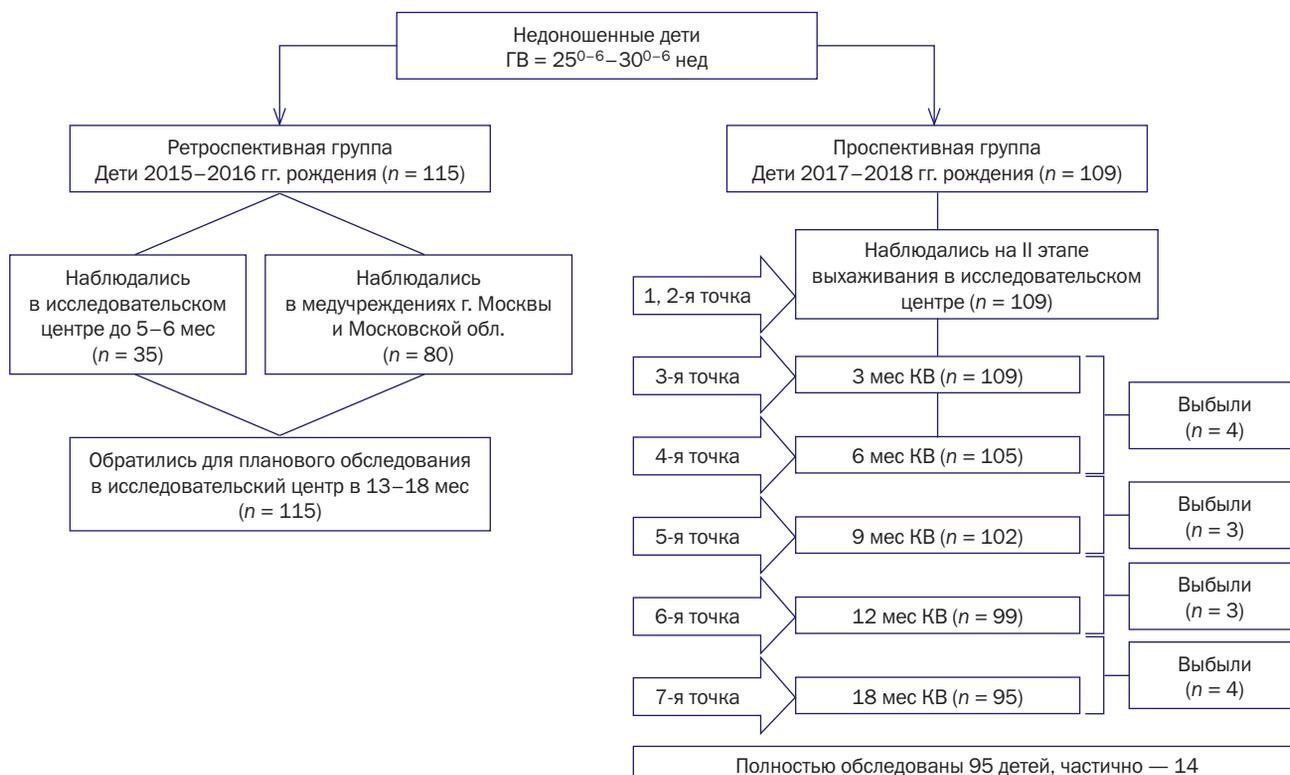
- 1) отказ родителей на очередном этапе от последующего наблюдения;
- 2) переезд семьи в другие регионы России или за границу.

Условия проведения

Дети группы ретроспективного контроля родились в 2015–2016 гг. в различных перинатальных центрах Москвы и Московской обл. и обратились в Клинико-диагностический центр федеральной медицинской организации для планового осмотра.

Все дети группы проспективного наблюдения родились в 2017–2018 гг., выхаживались в стационаре второго этапа указанной федеральной медицинской организации и после выписки — до достижения конечной точки наблюдения (18 мес постменструального возраста) — в декретированные сроки госпитализировались в стационар для осуществления реабилитации.

Рис. 1. Схема проведения исследования
Fig. 1. Research design



Примечание. ГВ — гестационный возраст, КВ — скорректированный возраст.
Note. ГВ — gestational age, КВ — corrected age.

Продолжительность исследования

1-й этап — январь 2017 – декабрь 2017 г.

2-й этап — декабрь 2017 – июнь 2019 г.

Промежуточные контрольные точки — сроки катамнестического (проспективного) наблюдения детей второй когорты (постменструальный возраст):

- 1-я точка — рождение (25⁰⁻⁶–30⁰⁻⁶ нед, гестационный возраст равен постменструальному возрасту, ПМВ);
- 2-я точка — «возраст доношенности» (38–42 нед ПМВ);
- 3-я точка — 3 мес скорректированного возраста (52 нед ПМВ);
- 4-я точка — 6 мес скорректированного возраста (64 нед ПМВ);
- 5-я точка — 9 мес скорректированного возраста (76 нед ПМВ);
- 6-я точка — 12 мес скорректированного возраста (88 нед ПМВ);
- 7-я точка — 18 мес скорректированного возраста (112 нед ПМВ).

На 1-м этапе работы проводилась выкопировка данных из медицинских документов, их анализ и статистическая обработка.

На 2-м этапе работы, помимо выкопировки данных (получение анамнестических сведений), фиксировалась реальная клиническая практика назначения диагностических и лечебных процедур по показаниям и в соответствии с индивидуальной программой реабилитации, с последующим наблюдением детей в декретированные сроки и анализом полученных данных в сравнении с ретроспективной группой.

Диагностические процедуры:

- осмотр и физикальное обследование;
- общеклинические лабораторные исследования;
- инструментальные исследования (нейросонограмма с ультразвуковой доплерометрией, электроэнцефалограмма, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга).

Ургентная терапия проводилась по показаниям, в т. ч. в связи с коморбидной инфекционной патологией.

Восстановительное лечение (абилитация):

- нейропротекторы и противосудорожные средства — по индивидуальным показаниям;
- контакт кожа-к-коже (метод «кенгуру»);
- кинезиотерапия (лечебная физкультура, массаж, тактильно-кинестетическая стимуляция);
- гидротерапия;
- физиотерапия — по индивидуальным показаниям, в т. ч. сухая иммерсия;
- музыкотерапия;
- работа с семьей (психолог, кондуктивный педагог) — семейно-ориентированное психолого-педагогическое сопровождение.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В качестве основных исходов сочетанной перинатальной патологии у детей в обеих когортах фиксировались частоты:

- а) грубых органических поражений центральной нервной системы (ЦНС), таких как детский церебральный паралич, судорожный синдром, выраженная задержка психомоторного (когнитивного) развития;

- б) негрубых резидуальных (функциональных) нарушений — темповой задержки психомоторного развития, поведенческих и вегето-висцеральных нарушений (в т. ч. дискинезии желудочно-кишечного тракта).

Дополнительные исходы исследования

- а) удельный вес детей (в каждой из когорт) с оформленной инвалидностью;
- б) удельный вес практически здоровых детей.

Анализ в подгруппах

Осуществлялся по критериям:

- а) гестационный возраст;
- б) степень тяжести перинатального поражения ЦНС (общепринятое разделение на 3 степени тяжести — наличие/отсутствие внутрижелудочковых кровоизлияний III–IV степени, наличие/отсутствие перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ));
- в) наличие/отсутствие коморбидной патологии в периоде новорожденности;
- г) длительность респираторной поддержки в периоде новорожденности;
- д) особенности «социального статуса» семьи — отнесение семьи в одну из двух групп по уровню социально-экономического благополучия:

- I группа — удовлетворительный социально-экономический статус — полная семья, высшее или средне-специальное образование родителей, отсутствие вредных привычек у матери (возможное курение отца), родители считают достаточным материальное обеспечение;
- II группа — неудовлетворительный социально-экономический статус — присваивался при наличии хотя бы одного из признаков: неполная семья, среднее или незаконченное среднее образование родителей, наличие вредной привычки у матери (курение, употребление алкоголя), родители считают недостаточным материальное обеспечение.

В связи с ограниченным контингентом больных и небольшой длительностью наблюдения гендерные различия не фиксировали.

С целью определения временных (темпоральных) характеристик «окон реабилитации», или периодов чувствительности, учитывали сроки проведения курсовой реабилитации в неделях ПКВ.

Методы регистрации исходов

Исходы регистрировали на основании развернутого клинического диагноза, включающего: формулировку основного и сопутствующего диагнозов в соответствии с МКБ-10; осложнений основного и сопутствующего диагнозов; регистрацию уровня физического и нервно-психического развития ребенка; группу здоровья по общепринятой классификации [17]. Оценку физического развития (антропометрию) проводили по центильной шкале Antrho (WHO, 2009), оценку уровня нервно-психического развития — с помощью отечественной стандартизированной шкалы «Гном» [18]:

- а) в группе ретроспективного анализа — в момент включения пациента в исследование;
- б) в группе проспективного наблюдения — в момент заключительного осмотра в возрасте 18 мес скорректированного возраста (112 нед ПМВ).

Определяли частоту каждого из исходов в сравнительных когортах, значимость различий, связь с событиями перинатального и неонатального периода.

Этическая экспертиза

Осуществлена в соответствии с процедурой комплексной экспертной оценки полного конкурсного цикла Российского фундаментального фонда исследований, предусмотренной для исследования по данному направлению.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Он зависел от числа недоношенных детей соответствующего гестационного возраста, поступивших из родильных домов на II этап выхаживания в отделение патологии новорожденных федеральной медицинской организации в декретированные сроки, а также числа детей, удовлетворяющих критериям включения в исследование, обратившихся в консультативно-диагностический центр данного учреждения для этапного клиничко-лабораторно-инструментального обследования.

Методы статистического анализа данных

Помимо общепринятой оценки значимости различий в сравниваемых когортах пациентов, проведен многофакторный статистический анализ. Для определения значимых факторов и зависимостей между ними использовали несколько подходов.

Для выявления самих факторов применяли методы машинного обучения с учителем (методы классификации). Для их приложения были выгружены истории болезней согласно условиям, описанным в разделе «Критерии отбора пациентов в группу проспективного наблюдения». Эти истории болезней преобразовали в табличный вид. В таблице присутствовали значения показателей пациентов для дальнейшего анализа. Оценку проводили более чем по 20 показателям. Значения показателей были числовые и категориальные. Пациенты были разбиты на 2 класса — наличие и отсутствие инвалидности, — а также по результатам обследований и проведенного лечения. Далее использовали следующие методы классификации: «случайный лес», метод опорных векторов и логистическую регрессию.

Процесс выделения значимых факторов включал следующие шаги:

- предобработка данных;
- запуск алгоритмов классификации;
- поиск наиболее значимых признаков, по которым проводится классификация;
- экспертный анализ полученных признаков.

Предобработка данных включает в себя ряд действий с признаками различного типа. В нашем случае все признаки двух типов: числовые и категориальные. Категориальные были векторизованы следующим образом. Каждый признак был разделен на несколько новых признаков в зависимости от значений, которые он принимает. Далее для каждого пациента присваивались значения 0, если категориальному признаку не установлено значение, которому соответствует новый признак, и 1, если иначе. Для числовых признаков были автоматически заполнены пустые значения путем анализа близости состояний пациентов по другим признакам.

После предобработки данных были запущены алгоритмы классификации. Подбор оптимальных настроечных коэффициентов для каждого алгоритма проводили путем перебора по сетке и максимизации параметра F_1 -мера с применением метода кросс-валидации. В результате было построено 3 модели классификации. При этом среднее значение F_1 -меры для них равно 0,8. Модель самого высокого качества получилась при построении с помощью алгоритма «случайный лес» (значение F_1 -меры равно 0,87). Далее для каждой построенной модели классификации были выявлены признаки, которые вносят наибольший вклад в отнесение пациентов к одному из классов. Среди этих признаков оказались как те, которые характеризуют состояние пациента (например, ПВЛ МРТ, ортопедическая патология и др.), так и указывающие на проведение реабилитации (например, получал кинезиотерапию, семейно-ориентированную педагогическую коррекцию, число курсов реабилитации на III этапе (1 год жизни) и др.). Все это свидетельствует о том, что проведение курсов реабилитации влияет на тот факт, будет в итоге поставлена ребенку инвалидность или нет.

Для поиска зависимостей между самими отобранными признаками в представленном нами исследовании использован многофакторный статистический анализ с созданием корреляционной матрицы и кластеризацией признаков на группы, наиболее коррелирующие между собой.

Для извлечения информации из историй болезни был использован метод на основе регулярных выражений и правил (математико-лингвистический анализ конкретных слов, словосочетаний и фрагментов предложений), что позволяет объективизировать и формализовать оценку клиничко-лабораторно-инструментальных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

- а) В когорту пациентов, данные о которых были подвергнуты ретроспективному анализу, включено 115 детей, родители которых обратились в консультативно-диагностический центр федеральной медицинской организации для проведения комплексного этапного обследования пациентов (первое обращение в возрасте 13–18 мес). Все дети родились преждевременно и имели необходимые критерии соответствия для включения в исследование; 35 (30,4%) пациентов ранее находились на выхаживании в отделении патологии новорожденных детей указанной федеральной медицинской организации, из них 13 наблюдались в консультативно-диагностическом центре данного учреждения до 5–6-месячного возраста. Прочих пациентов в периоде новорожденности выхаживали в перинатальных центрах Москвы и Московской обл. На протяжении первого года жизни все дети получали восстановительное лечение: эпизодические курсы лечебной физической культуры, различные нейропротекторы (абилитацию осуществляли у большинства детей — 98 (85,2%) амбулаторно, в единичных случаях — в неврологических стационарах). Объектами исследования в этой когорте явились медицинские документы (выписки из историй болезни и амбулаторных карт, копии вышеуказанных документов, а также врачебных заключений и бланков регистрации результатов обследований).

В когорту проспективного наблюдения были включены 109 недоношенных младенцев (в соответствии с критериями включения). Все пациенты после рождения были госпитализированы в отделение патологии новорожденных детей федеральной медицинской организации, после выписки из стационара непрерывно наблюдались в консультативно-диагностическом центре и получали восстановительное лечение в соответствии с индивидуальной программой. Анализ результатов проводили после заключительного осмотра в скорректированном возрасте пациентов 18 мес. Источники информации для анализа — подробные карты выкопировки данных из медицинских документов при каждом осмотре (обследовании).

- б) Исходные характеристики участников исследования
Гендерное распределение пациентов в обеих когортах было сходным: в ретроспективной — 60 мальчиков и 55 девочек; в проспективной — 59 мальчиков и 50 девочек.

В табл. 1 представлены сравнительные клинико-анамнестические данные в двух когортах пациентов.

Таким образом, по факторам перинатального анамнеза существенной разницы в сравниваемых когортах не отмечено.

По представленным выше социально-экономическим характеристикам значимых различий между когортами также не выявлено, в каждой из них подавляющее большинство семей отнесено к I группе (удовлетворительный социальный статус): в ретроспективной группе таковых семей было 83 (72,2%), в проспективной — 78 (71,6%).

В табл. 2 приведены основные клинические диагнозы, установленные в неонатальном периоде, на этапе стационарного выхаживания.

Таким образом, по степени тяжести основной перинатальной патологии обе когорты также были сравнимы. По наличию коморбидной неонатальной патологии существенных различий между пациентами не выявлено: при основном диагнозе, фиксирующем перинатальное поражение ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния или церебральную ишемию), 80% пациентов имели в качестве сопутствующих заболеваний синдром дыхательных расстройств, около 15% — пневмонию; у 25% был установлен диагноз формирующейся бронхолегочной дисплазии.

Основные результаты исследования

Концепция настоящего исследования включала в себя как определение наиболее информативных предикторов исходов перинатальной патологии у новорожденных, так и апробацию таргетных (с учетом предполагаемых исходов) схем абилитации (восстановительного лечения). В обеих сравниваемых когортах пациентов оценены информативные стартовые признаки степени тяжести поражения ЦНС в сопоставлении с исходом патологии (табл. 3).

Таким образом, общепризнанные предикторы тяжелых исходов перинатальной патологии в сравниваемых когортах отмечались с одинаковой частотой, зафиксировано некоторое преобладание частоты использования сурфактанта у младенцев с более благоприятными исходами.

На следующем этапе анализа была проведена оценка факторов абилитации в сравниваемых когортах.

В когорте ретроспективного анализа осуществлена предварительная оценка временных сроков применения стимулирующих методов абилитации (сравнивали два

Таблица 1. Факторы риска формирования нейросоматических нарушений в сравниваемых когортах пациентов
Table 1. Risk factors for neurosomatic disorders development in compared patient cohorts

Признак	Ретроспективная группа (n = 115)	Проспективная группа (n = 109)	p
	абс. (%)	абс. (%)	
Хронические соматические и эндокринные заболевания у матери	61 (53,1)	54 (48,8)	> 0,05
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	62 (53,9)	70 (64,2)	> 0,05
Патология беременности (токсикоз, угроза прерывания)	94 (81,1)	88 (80,7)	> 0,05
Оценка по шкале APGAR на 1-й мин ≤ 3 балла	58 (50,4)	60 (55,8)	> 0,05
Оценка по шкале APGAR на 5-й мин ≤ 3 балла	40 (34,6)	39 (35,7)	> 0,05
Длительность пребывания в отделении реанимации и неотложной терапии ≥ 20 сут	55 (47,9)	42 (38,5)	> 0,05

Таблица 2. Основные клинические диагнозы у детей в сравниваемых когортах
Table 2. Leading clinical diagnosis in children from compared patient cohorts

Признак	Ретроспективная группа (n = 115)	Проспективная группа (n = 109)	p
	абс. (%)	абс. (%)	
Пери-, интравентрикулярные кровоизлияния II–III степени	39 (33,9)	34 (31,2)	> 0,05
Пери-, интравентрикулярные кровоизлияния I степени	29 (25,2)	28 (25,6)	> 0,05
Респираторный дистресс-синдром тяжелой степени	64 (55,6)	59 (54,1)	> 0,05
Пневмония	56 (49,9)	52 (49,8)	> 0,05
Церебральная ишемия II–III степени	47 (40,9)	57 (52,3)	> 0,05
Некротизирующий энтероколит	32 (27,8)	28 (25,9)	> 0,05

Таблица 3. Стартовые предикторы исхода перинатальной патологии в сравниваемых когортах пациентов (сравнительные частоты)
Table 3. Starting predictors of perinatal pathology outcome in compared patient cohorts (compare frequencies)

Признак	Грубая органическая патология центральной нервной системы		Негрубые (функциональные) нарушения		p [#]
	Ретроспективная группа	Проспективная группа	Ретроспективная группа	Проспективная группа	
Гестационный возраст ≤ 27 нед	0,47	0,45	0,11	0,12	< 0,05
Длительность искусственной вентиляции легких ≥ 14 сут	0,32	0,34	0,05	0,04	< 0,05
Использование сурфактанта	0,53	0,58	0,62	0,68	< 0,01
Неонатальные судороги	0,28	0,31	0,03	0,02	< 0,05
Признаки перивентрикулярной лейкомаляции (в т.ч. кисты)*	0,44	0,39	0,02	0,01	< 0,05

Примечание. * По данным магнитно-резонансной томографии в «возрасте доношенности» (38–42 нед постменструального возраста).
 # Сравнение в целом групп с грубой органической патологией и негрубыми (функциональными) нарушениями.
 Note. * According to MRI data at «full-term age» (38–42 week of postmenstrual age). # Comparison of entire groups with severe organic pathology and soft (functional) malformations.

индивидуальных для каждого из пациентов онтогенетических этапа, при которых назначали ноотропы и кинезиотерапию — 32–33 и 34–37 нед ПМВ). При анализе взаимосвязей между диагнозом у ребенка в возрасте 18 мес и сроком начала «активной» абилитации установлено, что при более отсроченном начале (34–37 нед индивидуального ПМВ) имеется слабая, но статистически значимая корреляция ($R = 0,48$ при $p < 0,05$) между указанным сроком и отсутствием в возрасте 18 мес грубой органической патологии ЦНС. Именно поэтому у всех пациентов группы проспективного этапного наблюдения ПМВ 34–37 нед был признан в качестве индивидуального «сенситивного окна» и именно в этом сроке началась активная абилитация.

Как представлено в табл. 4 и 5, единственное значимое различие по качеству абилитационных воздействий между сравниваемыми когортами — это различие по семейно-ориентированным психолого-педагогическим воздействиям. Оно во многом связано с недостаточной комплаентностью родителей пациентов группы ретроспективного анализа даже среди семей, чьи дети выхаживались в исследовательском стационаре. Младенцы, выхаживаемые в других учреждениях, как правило, не имели психолого-педагогического сопровождения. В группе проспективного наблюдения семейно-ориентированный подход был дополнен работой психолога с каждой семейной парой и элементами психотерапии, благодаря чему в течение всего срока наблюдения ком-

Таблица 4. Использование различных методов лечения и абилитации в стационаре II этапа выхаживания
Table 4. Use of various methods of treatment and abilitation in the hospital with second stage nursery

Методы лечения и абилитации	Ретроспективная группа (n = 115)	Проспективная группа (n = 109)	p
	абс. (%)	абс. (%)	
Антибактериальные препараты	115 (100)	109 (100)	< 0,05
Нейропротекторы (метаболиты, ноотропы)	63 (54,7)	40 (36,7)	< 0,05
Контролируемая O ₂ -терапия	115 (100)	109 (100)	< 0,01
Иммунокоррекция (внутривенные иммуноглобулины)	38 (33,0)	24 (22,0)	< 0,05
Лечение положением (укладки)	91 (79,1)	94 (86,2)	< 0,01
Семейно-ориентированное выхаживание с участием психолога и кондуктивного педагога, включающее музыкотерапию и тактильно-кинестетическую стимуляцию	18 (15,7)	98 (89,9)	< 0,01

Таблица 5. Использование различных методов восстановительного лечения после выписки из стационара выхаживания
Table 5. Use of various methods of rehabilitation treatment after special care nursery discharge

Методы лечения и абилитации	Ретроспективная группа (n = 115)	Проспективная группа (n = 109)	p
	абс. (%)	абс. (%)	
Кинезиотерапия (лечебная физическая культура, массаж, Войта-терапия)	106 (92,2)	109 (100)	< 0,05
Нейропротекторы (метаболиты, ноотропы)	89 (77,4)	91 (83,5)	< 0,05
Семейно-ориентированное выхаживание с участием психолога и кондуктивного педагога, включающее музыкотерапию и тактильно-кинестетическую стимуляцию	12 (10,4)	99 (90,8)	< 0,01

плаентность по отношению к рекомендуемым мероприятиям была высокой. Некомплаентными оставались родители пациентов, относящиеся к семьям с низким социально-экономическим статусом.

Оценивали также количественную составляющую — этапность и последовательность восстановительного лечения в сравниваемых когортах (табл. 6).

Таким образом, наибольшая интенсивность и последовательность целенаправленной абилитации была значимой в группе проспективного наблюдения, начиная со 2-го полугодия жизни.

В табл. 7 представлены как основные, так и дополнительные исходы перинатальной патологии в сравниваемых когортах пациентов в соответствии с дизайном проведенного исследования и вышеописанными критериями оценки исходов (т.н. реперные точки).

Как видно из представленной таблицы, структура исходов в сравниваемых когортах различна: в группе проспективного наблюдения значимо меньшее число пациентов в 18 мес скорректированного возраста имело негрубые резидуальные проявления перинатальной патологии ЦНС — темповую задержку психомоторного развития, поведенческие и вегето-висцеральные нарушения. В 2,3 раза чаще детям устанавливали диагноз практического здоровья.

Дополнительные результаты исследования

Отдельно для каждой группы определены корреляции частот исходов с наиболее значимыми факторами как повреждения ЦНС, так и саногенеза (прежде всего с факторами абилитации, табл. 8).

Наглядно выявленные закономерности представлены в виде корреляционной матрицы (рис. 2).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Возможности персонализации восстановительного лечения недоношенных младенцев во многом определяются базовыми характеристиками их реабилитационного потенциала: прежде всего степенью зрелости к моменту рождения и тяжестью перинатального поражения органа-мишени (головного мозга), верифицированной при помощи МРТ. Зафиксирована значимая взаимосвязь между минимизацией последствий перинатальной патологии и использованием для абилитационных воздействий сенситивного периода, индивидуального для каждого пациента «окна абилитации», а также с числом курсов абилитации, которые ребенок успевает получить на протяжении первых 18 мес жизни (преимущественно начиная со второго полугодия). Семейно-ориентированное выхаживание и медико-педагогическое сопровождение семьи существенно улучшают прогноз развития младенцев с негрубыми (функциональными) нарушениями, что, безусловно, будет способствовать профилактике негрубых когнитивных расстройств и последующей социализации этих пациентов.

Обсуждение основного результата исследования

Сохранение высокой частоты развития последствий перинатальной патологии у крайне незрелых недоношенных детей обусловило медико-социальную значимость разработки программ их направленной абилитации [9]. Среди факторов, определяющих риск инвалидизирующей

Таблица 6. Среднее число курсов восстановительного лечения в сравниваемых когортах

Table 6. Mean number of rehabilitation treatment courses in compared patient cohorts

Методы лечения и абилитации	Ретроспективная группа (n = 115)	Проспективная группа (n = 109)	p
	Среднее число курсов (M ± m)	Среднее число курсов (M ± m)	
До истечения 6 мес скорректированного возраста	1,8 ± 0,3	2,1 ± 0,2	0,46
В скорректированном возрасте от 6 мес 1 сут до 18 мес	2,7 ± 0,2	4,2 ± 0,4	< 0,05

Таблица 7. Исходы перинатальной патологии у пациентов, достигших 18 мес скорректированного возраста

Table 7. Perinatal pathology outcomes in patients who has reached the corrected age of 18 months

Исходы перинатальной патологии	Ретроспективная группа (n = 115)	Проспективная группа (n = 109)	p
	абс. (%)	абс. (%)	
Грубая органическая патология центральной нервной системы (детский церебральный паралич, выраженная задержка психомоторного развития)	34 (29,6)	31 (28,4)	< 0,05
Негрубые резидуальные проявления перинатальной патологии центральной нервной системы — темповая задержка психомоторного развития, поведенческие и вегето-висцеральные нарушения	68 (59,1)	49 (45,0)	< 0,05
Практически отсутствует резидуальная неврологическая патология (условно здоровые дети)	13 (11,3)	29 (26,6)	< 0,01
Оформлена инвалидность по неврологической патологии	28 (24,3)	26 (23,9)	0,151
Оформлена инвалидность в связи с бронхолегочной дисплазией и ретинопатией	3 (2,6)	2 (1,8)	0,206

Таблица 8. Коэффициенты корреляции (R)* между изучаемыми факторами и исходами перинатальной патологии в двух когортах недоношенных детей

Table 8. Correlation coefficients (R)* between studying factors and perinatal pathology outcomes in two cohorts of premature children

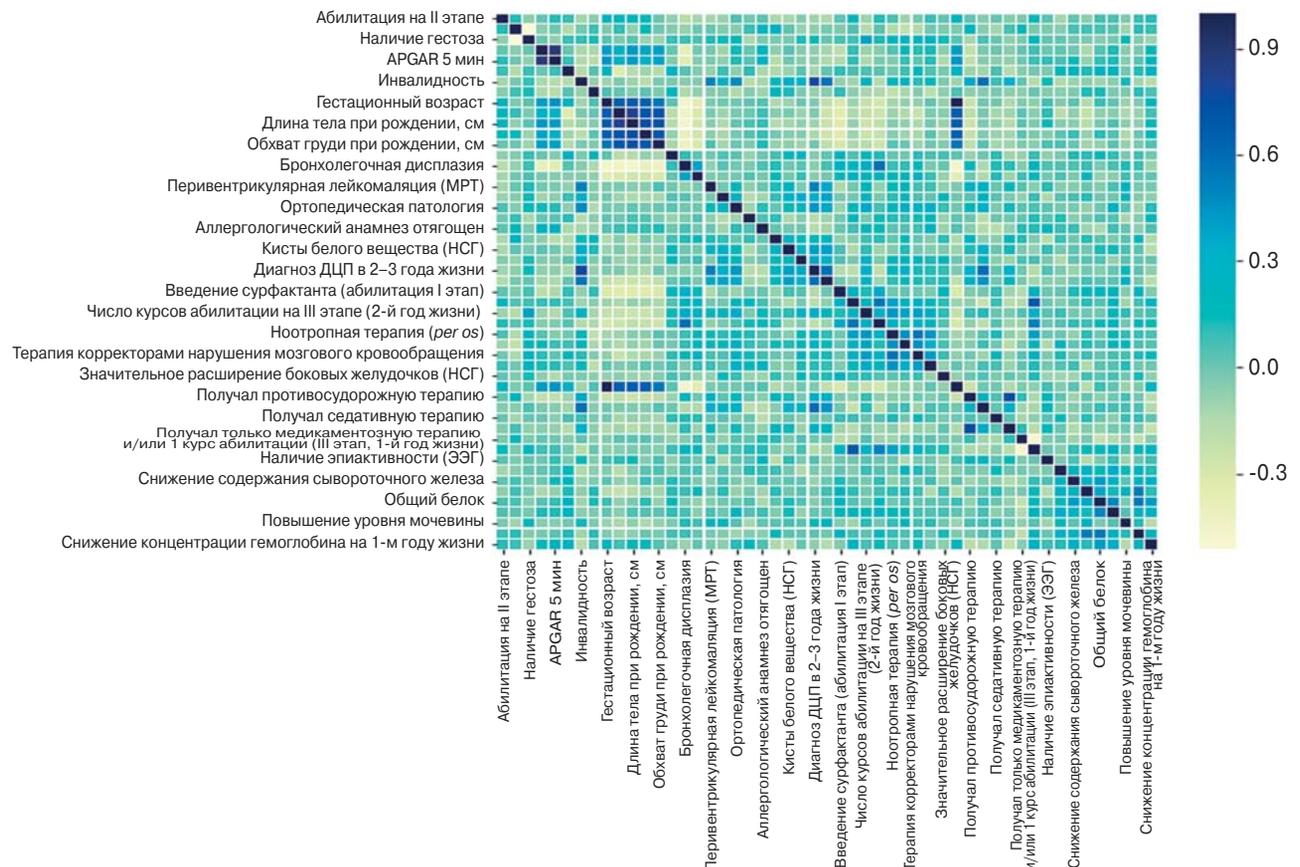
Исходы перинатальной патологии	Ретроспективная группа (n = 115) R ₁	Проспективная группа (n = 109) R ₂	ρ между R ₁ и R ₂
Грубая органическая патология			
Гестационный возраст	-0,68	-0,72	< 0,05
Судорожный синдром в неонатальном периоде	0,59	0,62	< 0,05
Признаки ПВЛ при магнитно-резонансной томографии	0,64	0,61	< 0,05
Число курсов абилитации > 6 мес	-0,43	-0,54	< 0,05
Включение семейно-ориентированного подхода	-0,48	-0,56	0,56
Функциональные нарушения центральной нервной системы			
Гестационный возраст	0,34	0,37	0,77
Судорожный синдром в неонатальном периоде	0,44	0,47	0,34
Признаки ПВЛ при магнитно-резонансной томографии	0,44	0,51	0,58
Число курсов абилитации > 6 мес	- 0,78	-0,80	< 0,01
Включение семейно-ориентированного подхода	-0,48	-0,32	< 0,05
Практически здоровые			
Гестационный возраст	0,62	0,67	< 0,05
Судорожный синдром в неонатальном периоде	-0,57	-0,54	0,64
Признаки ПВЛ при магнитно-резонансной томографии	-0,59	-0,61	< 0,05
Число курсов абилитации > 6 мес	0,64	0,68	< 0,05
Включение семейно-ориентированного подхода	0,74	0,86	< 0,01

Примечание. * Все корреляции скорректированы с учетом социально-экономического статуса семьи. ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция.

Note. * All correlations are adjusted according to the family socio-economic status. PVL (ПВЛ) — periventricular leukomalacia.

Рис. 2. Корреляционные взаимодействия изучаемых факторов

Fig. 2. Correlation interactions between studying factors



шей патологии у недоношенных, важнейшей онтогенетической характеристикой признана степень незрелости к моменту рождения — гестационный возраст. Так, в многоцентровом исследовании [19] установлено, что частота детского церебрального паралича на 100 тыс. родов среди семилетних детей с гестационным возрастом 26 нед достигает 14 тыс. (14%), в то время как при гестационном возрасте в 31 нед она снижается до 4 тыс. (4%).

Проведенный нами анализ подтверждает значимость базового критерия — гестационного возраста — в определении прогноза развития пациентов. В частности, именно для фактора гестационного возраста нами установлен наиболее значимый положительный коэффициент корреляции с удельным весом практически здоровых детей в каждой из изучаемых когорт недоношенных младенцев вне зависимости от использованных программ реабилитации. Значимая отрицательная корреляция (также практически одинаковая по величине в обеих когортах) установлена для связи гестационного возраста с тяжелой органической патологией ЦНС. В то же время достоверных связей между гестационным возрастом и риском развития функциональных нарушений не установлено, что, вероятно, связано с относительно небольшой численностью наших когорт и ограниченным сроком исследования (возрастом наблюдаемых детей). В многоцентровых рандомизированных исследованиях существенная значимость фактора гестационного возраста установлена также для сроков «школьной зрелости» недоношенных детей, не имеющих грубых неврологических нарушений [20], а также для общего уровня когнитивных способностей и способностей к усвоению математики [21]. Помимо этого, недоношенные дети, родившиеся при сроке гестации менее 34 нед, более часто имеют повышенный риск развития поведенческих нарушений в школьном возрасте и в т. ч. агрессивных реакций [22].

Другим важным клиническим предиктором неблагоприятного исхода перинатального поражения ЦНС у недоношенных детей является наличие судорожного синдрома в периоде новорожденности. Так, в лонгитудинальном российском наблюдении младенцев с неонатальными судорогами у 33% наблюдаемых к возрасту 1 года сформировался детский церебральный паралич, у 27% имела место задержка моторного развития; частота формирования симптоматической эпилепсии в зависимости от гестационного возраста составила от 18 до 25% [23]. Таким образом, полученные нами данные — относительно небольшая, но значимая величина коэффициента корреляции между неонатальными судорогами и серьезной резидуальной патологией ЦНС у недоношенных младенцев в обеих когортах — подтверждают закономерность, описанную ранее (вне зависимости от характера полученной пациентами терапии).

Общепринятое объективное доказательство тяжелого перинатального поражения мозга — признаки ПВЛ, в т. ч. с кистозной дегенерацией, обнаруженные при проведении МРТ у недоношенных детей на первом месяце жизни (или в т. н. возрасте доношенности). Частота выявления ПВЛ у недоношенных детей колеблется в зависимости от гестационного возраста и составляет от 7,3 до 39,6% [24]. Установлено также, что наиболее демонстративные признаки тяжелого поражения мозга на МРТ становятся к достижению постконцептуального возраста 30 нед [25]. В нашем сравнительном исследовании

двух когорт недоношенных детей, несмотря на различия в насыщенности терапевтическими (абилитационными) мероприятиями, получены сходные коэффициенты тетракорической корреляции (умеренная по силе статистически значимая связь) для фактора ПВЛ и серьезной резидуальной патологии, а также отрицательная связь с благоприятным исходом перинатальной патологии. Для негрубых резидуальных расстройств связей с факторами ПВЛ не установлено. Возможно, это связано с недлительными (18 мес) сроками наблюдения за пациентами. Помимо этого, в нашем исследовании у всех пациентов МРТ выполнялась не более 1–2 раз по стандартной методике; детального МРТ-исследования формирования нейрональных связей в динамике (МРТ-трактография) не проводилось. Как известно, подобные исследования способны выявить тонкие нарушения формирования структуры белого мозгового вещества, которые у недоношенных могут быть связаны с негрубыми моторными дефектами [26].

К значимым предикторам высокой вероятности неблагоприятного исхода перинатальной патологии относится также потребность ребенка в ИВЛ больше 2 нед. Эти данные коррелируют с аналогичным указанием на связь потребности в продолжительной ИВЛ с органической патологией ЦНС в работах зарубежных специалистов [6]. Поскольку в обеих наших группах подавляющее большинство пациентов получали препараты сурфактантов, значимого влияния этого фактора на отсроченный исход не отмечено, в отличие от зарубежных коллег, сравнивавших когорты маловесных пациентов на разных исторических этапах: до и после широкого внедрения сурфактантов [21].

Таким образом, в отношении предикторов неблагоприятных прогнозов развития недоношенных младенцев наше исследование во многом согласуется с данными российских и зарубежных коллег. Однако в отношении мер реабилитации пациентов и оценки эффективности конкретных методов восстановительного лечения имеются разногласия.

Как известно, у недоношенных практически неприменима такая эффективная методика ургентной нейропротекции, как терапевтическая гипотермия [16]. Эффективность эритропоэтина как нейропротектора у них в последние годы подвергается сомнению [27]. Среди профилактических (антенатальных) способов опережающей нейропротекции наряду с антенатальными глюкокортикостероидами указывают на роль дородового использования сульфата магния в профилактике геморрагических поражений ЦНС у недоношенных [28]. Безусловно, все терапевтические подходы, используемые на этапах выхаживания, лечения, реабилитации недоношенных детей (включая ургентную терапию коморбидных заболеваний), влияя на отдаленные исходы перинатальной патологии. В сравниваемых нами когортах большинство терапевтических методик значимых различий по частоте применения не имело. Однако в одном две когорты пациентов существенно различались, а именно — в частоте применения семейно-ориентированного подхода в восстановительном лечении на II и III этапах реабилитации. Если в когорте ретроспективного контроля работа с семьей пациента (включая психологов и педагогов) носила эпизодический характер, то в группе проспективного наблюдения такой подход целенаправленно использован у подавляющего большинства пациентов

(10,4 и 90,8% соответственно). В связи с относительно небольшим размером выборки не удалось оценить достоверность связей семейно-ориентированной модели абилитации и снижения риска грубых резидуальных последствий перинатальной патологии, однако установлена достоверная связь индивидуализированного использования указанной модели с удовлетворительным уровнем адаптации («практически здоровы») и со снижением рисков развития функциональных нарушений. Специалисты неоднократно подчеркивали значимость активного участия семьи и ее социально-экономического статуса в абилитации недоношенного младенца [21, 29]. Так, в исследовании W. Voss и соавт. установлены связи между недостаточным уровнем образования матерей и риском негрубых поведенческих и речевых нарушений у недоношенных детей не только в возрасте 2, но и в 5, и в 10 лет [6]. Именно при посредничестве семьи, прежде всего — матери, возможно наиболее эффективное проведение педагогической коррекции, музыкотерапии, тактильной стимуляции [30], поэтому в зарубежных исследованиях немаловажное значение уделяют мотивации родителей недоношенного младенца и их активному обучению, в т. ч. кинезиотерапии [5]. В последние годы большинство исследователей говорят о необходимости раннего восстановительного лечения недоношенных детей с перинатальным поражением мозга, поскольку те нарушения, которые сформировались у них к возрасту 18–24 мес, как правило, носят стойкий характер [5, 6]. Однако при этом не указывается на наличие индивидуальных периодов чувствительности — персональных «окон абилитации» — для каждого младенца. В перспективе возможно определение таких индивидуальных временных параметров для отдельных методов восстановительного лечения.

Ограничения исследования

Хотя 88% включенных в исследование маловесных недоношенных детей полностью закончили этап проспективного наблюдения, отсеив из исследования не был случайным. Как сообщалось во многих лонгитудинальных исследованиях, семьи, находящиеся в неблагоприятном социальном положении, имеют меньшую вероятность комплаентного взаимодействия. Однако использование моделирования показало, что в тех случаях, когда отсеив является селективным или даже коррелирует с исследовательскими точками, результаты прогнозирования меняются лишь незначительно. Кроме того, чтобы контролировать возможные отклонения, мы скорректировали показатели корреляции между изучаемыми факторами (гестационный возраст, судорожный синдром в неонатальном периоде, признаки ПВЛ на МРТ, число курсов абилитации во втором полугодии жизни, включение семейно-ориентированного подхода) и исходами перинатальной патологии в когортах недоношенных детей для социально-экономического статуса семьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В двух когортах недоношенных младенцев нами определены наиболее значимые предикторы неблагоприятных исходов перинатальной патологии у недоношенных детей — низкий гестационный возраст, наличие неонатальных судорог и признаков перивентрикулярной лейкомаля-

ции при проведении магнитно-резонансной томографии в «возрасте доношенности». Установлены оптимальные индивидуальные сроки для начала активной абилитации в постконцептуальном возрасте 34–37 нед. Определена необходимость и кратность повторных (этапных) курсов восстановительного лечения. Дети с неблагоприятным прогнозом нуждались в наиболее интенсивной и целенаправленной этапной абилитации, значимость повторных циклов которой возрастала начиная со 2-го полугодия жизни ребенка. Динамическое наблюдение и последовательное применение семейно-ориентированной модели выхаживания и абилитации недоношенных младенцев позволило к достижению ими 18 мес скорректированного возраста значимо улучшить показатели здоровья и развития, прежде всего в отношении коррекции негрубых (функциональных) нарушений. Такая планомерная этапная абилитация приобретает особую значимость в отношении детей, рожденных в социально-неблагополучных семьях, она позволяет, условно говоря, нивелировать неблагоприятное влияние как перинатальных, так и средовых факторов риска. Предполагается продолжить медико-педагогическое сопровождение семей недоношенных детей группы проспективного наблюдения с целью этапной коррекции дизонтогенеза и обеспечения адекватной социализации пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Этап исследования был выполнен в федеральной медицинской организации — ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России — на средства гранта РФФИ № 17-29-02424/17 «Модели и методы расчета "окна абилитации" восстановления психосоматического здоровья детей с патологией перинатального периода».

FINANCING SOURCE

This part of the study was carried out in federal medical facility — National Medical Research Center for Children's Health and was funded by the RFBR grant № 17-29-02424/17 «Models and methods of "abilitation window" calculation of psychosomatic health restoration in children with perinatal pathology».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А. А. Баранов

<http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л. С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

И. А. Беляева

<http://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Т. В. Турти

<http://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

Е. А. Вишнёва

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

А. И. Молодченков

<https://orcid.org/0000-0003-0039-943X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Hintz SR, Poole WK, Wright LL, et al. Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the postsurfactant era. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90(2):F128–F133. doi: 10.1136/adc.2003.046268.
2. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013; 10(Suppl. 1):S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
3. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2017; 358:j3448. doi: 10.1136/bmj.j3448.
4. Moore GP, Lemyre B, Barrowman N, Daboval T. Neurodevelopmental outcomes at 4 to 8 years of children born at 22 to 25 weeks' gestational age: a meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2013; 167(10): 967–974. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.2395.
5. Finch-Edmondson M, Morgan C, Hunt RW, Novak I. Emergent Prophylactic, Reparative and Restorative Brain Interventions for Infants Born Preterm with Cerebral Palsy. *Front. Physiol.* 2019;10:15. doi: 10.3389/fphys.2019.00015
6. Voss W, Hobbiebrunken E, Ungermann U, et al. The development of extremely premature infants — results from the Lower Longitudinal Study of Prematurity. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113: 871–878. doi: 10/3238/arztebl.2016.0871.
7. Wang M, Liu H, Liu C, et al. Prediction of adverse motor outcome for neonates with punctate white matter lesions by MRI images using radiomics strategy: protocol for a prospective cohort multicentre study. *BMJ Open.* 2019;9(4):e023157. doi:10.1136/bmjopen-2018-023157.
8. *Неонатальная неврология* / под ред. В.М. Студеникина, Ш.Ш. Шамансурова. — М.: Медфорум; 2014. — 480 с. [*Neonatal'naya neurologiya.* Studenikin VM, Shamansurov ShSh, eds. Moscow: Medforum; 2014. 480 p. (In Russ).]
9. *Современные медико-социальные проблемы неонатологии* / под ред. А.А. Баранова, Г.В. Яцык. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — 352 с. [*Sovremennye mediko-sotsial'nye problemy neonatologii.* Baranov AA, Yatsyk GV, eds. Moscow: Pediatr; 2015. 352 p. (In Russ).]
10. Vesoulis ZA, El Ters NM, Herco M, et al. A Web-Based Calculator for the Prediction of Severe Neurodevelopmental Impairment in Preterm Infants Using Clinical and Imaging Characteristics. *Children.* 2018;5(11):151. doi:10.3390/children5110151.
11. *Принципы этапного выхаживания недоношенных детей* / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 240 с. [*Printsipy etapnogo vykhazhivaniya nedonoshennykh detej.* Namazova-Baranova LS, ed. Moscow: Pediatr; 2013. 240 p. (In Russ).]
12. *Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей* / под ред. Г.В. Яцык. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 156 с. [*Diagnostika i kompleksnaya reabilitatsiya perinatal'noj patologii novorozhdennykh detej.* Yatsyk GV, ed. Moscow: Pediatr; 2012. 156 p. (In Russ).]
13. Laptook AR. Therapeutic Hypothermia for Preterm Infants With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: How Do We Move Forward? *Editorial J Pediatr.* 2017;183:8–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.12.074.
14. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD005495. doi: 10.1002/14651858.CD005495.pub4.
15. Morgan C, Darrah J, Gordon AM, et al. Effectiveness of motor interventions in infants with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(9):900–909. doi: 10.1111/dmcn.13105.
16. Nair J, Kumar V.H.S. Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Children.* 2018;5(7):99. doi: 10.3390/children5070099.
17. Приказ от 21 декабря 2012 г. N 1346н «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них». Приложение N 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 декабря 2012 г. N 1346н. [Приказ от 21 dekabrya 2012 N 1346n “O poriyadke prokhozhdeniya nesovershennoletnimi meditsinskikh osmotrov, v tom chisle pri postuplenii v obrazovatel'nye uchrezhdeniya i v period obucheniya v nih”. Prilozhenie N 1 k prikazu Ministerstva zdoravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 21 dekabrya 2012. N 1346n. (In Russ).]
18. Козловская Г.В., Калинина М.А., Горюнова А.В. *Определение отклонений в психическом развитии детей раннего возраста: психодиагностический тест «Гном».* — М.: МНИУ; 2012. — 89 с. [Kozlovskaya GV, Kalinina MA, Goryunova AV. *Opreделение otklonenii v psikhicheskom razvitiit detei rannego vozrasta: psikhodiagnosticheskii test “Gnom”.* Moscow: MNIU; 2012. 89 p. (In Russ).]
19. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, et al. Cerebral Palsy Among Children Born Moderately and Late Preterm. *Pediatrics.* 2014; 134(6):e1584–e1593. doi: 10.1542/peds.2014-0945.
20. Shah PE, Kaciroti N, Richards B, Lumeng JC. Gestational Age and Kindergarten School Readiness in a National Sample of Preterm Infants. *J Pediatr.* 2016;178:61–67. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.062
21. Wolke D, Strauss VYC, Johnson S, et al. Universal gestational age effects on cognitive and basic mathematic processing: 2 cohorts in 2 countries. *J Pediatr.* 2015;166(6):1410–1416.e1–2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.065.
22. Higa DM, Yorifuji T, Kado Y, et al. Preterm birth and behavioural outcomes at 8 years of age: a nationwide survey in Japan. *Arch Dis Child.* 2016;101(4):338–343. doi: 10.1136/archdischild-2015-309272.
23. Заваденко А.И., Дегтярева М.Г., Медведев М.И. и др. Динамическое клинико-нейрофизиологическое наблюдение детей различного гестационного возраста с неонатальными судорогами // *Педиатрия.* — 2017. — Т. 96. — № 1. — С. 23–28. [Zavadenko AN, Degtyareva MG, Medvedev MI, et al. Clinical and neurophysiological follow up of children of different gestational age with neonatal seizures. *Pediatrics.* 2017;96(1):23–28. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-23-28.
24. Agut T, Alarcon A, Cabanas F, et al. Preterm white matter injury: ultrasound diagnosis and classification. *Pediatr Res.* 2020;87 (Suppl 1):37–49. doi: 10.1038/s41390-020-0781-1.
25. Kersbergen KJ, Makropoulos A, Aljabar P, et al. Longitudinal regional brain development and clinical risk factors in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2016;178:93–100.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.024.
26. Pecheva D, Kelly C, Kimpton J et al. Recent advances in diffusion neuroimaging: applications in the developing preterm brain. *F1000Res.* 2018;7:F1000. doi: 10.12688/f1000research.15073.1.
27. Natalucci G, Latal B, Koller B, et al. Effect of early prophylactic high-dose recombinant human erythropoietin in very preterm infants on neurodevelopmental outcome at 2 years: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(19):2079–2085. doi: 10.1001/jama.2016.5504.
28. Gano D, Ho M-L, Partridge JC, Glass HC, et al. Antenatal exposure to magnesium sulfate is associated with reduced cerebellar hemorrhage in preterm newborns. *J Pediatr* 2016;178:68-74
29. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А. и др. Неонатальный стационар II этапа «Мать и дитя» как медико-организационная технология совершенствования системы медицинской помощи новорожденным // *Российский педиатрический журнал.* — 2014. — Т. 17. — № 6. — С. 16–22. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, et al. Stage ii neonatal hospital “Mother and child” as a health organizational technology for the improvement of the system of medical care for newborns *Rossiiskij pediatrieskij zurnal — Russian Pediatric Journal.* 2014;17(6): 16–22. (In Russ).]
30. Беляева И.А., Бомбардинова 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. [Belyaeva IA, Bombardirova EP, Tokovaya EI, et al. Non-Drug Habilitation of Children With Perinatal Affections of the Nervous System. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2017;16(5):383–391. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v16i5.1802.