

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Амирханова Дженнета Юнусовна

**Предикторы и динамика неврологических нарушений у
глубоконедоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой
массой тела при рождении**

14.01.11 – Нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
кафедры неврологии детского возраста
Милованова Ольга Андреевна

Москва

2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1. Определение понятия «Недоношенность». Современные классификации степени недоношенности и преждевременных родов	18
1.2. Современные представления о значимости этиопатогенетических факторов развития неврологических нарушений у недоношенных детей	19
1.3. Классификация перинатальных поражений ЦНС, включая ведущие неврологические синдромы.....	22
1.4. Неврологические нарушения, связанные с недоношенностью..	27
1.4.1. Двигательные нарушения у недоношенных детей	27
1.4.2. Эпилепсия у недоношенных детей.....	29
1.4.3. Когнитивные нарушения у недоношенных детей	30
1.4.4. Нарушения поведения у недоношенных детей	32
1.4.5. Нейросенсорные расстройства у недоношенных детей.....	33
1.5. Значимость методов нейровизуализации в предикации неврологических нарушений у недоношенных детей.....	34
1.6. Роль нейрофизиологических методов (ЭЭГ, аЭЭГ) в предикации неврологических нарушений	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	39
2.1. Материалы исследования.....	39
2.2. Дизайн исследования.....	41
2.3. Клинико-anamnestическая характеристика детей, включенных в исследование.....	42
2.4. Методы исследования	46
2.4.1. Стандартные методы исследования	46
2.4.2. Общеклинические методы исследования	47
2.4.3. Специальные инструментальные методы исследования	47
2.5. Методы статистической обработки данных	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
3.1. Факторы риска развития детского церебрального паралича у обследованных детей	49

3.2. Факторы риска развития эпилепсии у обследованных детей	60
3.3. Динамика неврологических исходов и особенности моторного и психо-речевого развития у обследованных детей в постконцептуальном возрасте 40 недель, в скорректированном возрасте 6, 12, 18 и 24 месяцев жизни	74
3.3.1. Динамика неврологических исходов	74
3.3.2 Особенности моторного и психо-речевого развития	79
3.4. Нейровизуализационные и нейрофизиологические особенности формирования головного мозга у обследованных детей в динамике в 6, 12, 18 и 24 скорректированных месяцев жизни	85
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	101
4.1. Факторы риска развития детского церебрального паралича у обследованных детей	101
4.2. Факторы риска развития эпилепсии у обследованных детей	105
4.3. Динамика неврологических исходов и особенности моторного и психо-речевого развития у обследованных детей в возрасте 6, 12, 18 и 24 скорректированных месяцев жизни	110
4.3.1. Динамика неврологических исходов	110
4.3.2 Особенности моторного и психо-речевого развития	111
4.4. Нейровизуализационные и нейрофизиологические особенности формирования головного мозга у обследованных детей в динамике в возрасте 6, 12, 18 и 24 скорректированных месяцев жизни	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	124

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- аЭЭГ – амплитудно-интегрированная ЭЭГ;
- БЛД – бронхо-легочная дисплазия;
- БЭА – биоэлектрическая активность;
- ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния;
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
- ВЧОВЛ – высокочастотная осцилляторная вентиляция легких;
- ВМА – Всемирная медицинская ассоциация;
- ВЭМ – видео-ЭЭГ мониторинг;
- ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия;
- ГВ – гестационный возраст;
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови;
- ДИ – доверительный интервал;
- ДЦП – детский церебральный паралич;
- ЗНМТ – запредельно низкая масса тела;
- ЗРП – задержка роста плода;
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких;
- МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра;
- МРТ – магнитно-резонансная томография;
- НМТ – низкая масса тела;
- НСГ – нейросонография;
- НК – недостаточность кровообращения;
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
- ОНМТ – очень низкая масса тела;
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция;
- ОШ – отношение шансов;
- ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция;
- ПКВ – постконцептуальный возраст;
- ППП ЦНС – последствия перинатального поражения ЦНС;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

РАСПМ – Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины;

РДС – респираторный дистресс-синдром;

РКД – расстройства координации движений;

СВ – скорректированный возраст;

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности;

СПР – союз педиатров России;

ССС – сердечно-сосудистая система;

ТКДГ – транскраниальная доплерография;

ЦИ – церебральная ишемия;

ЦМВ – цитомегаловирус;

ЦНС – центральная нервная система;

ЦФМ – мониторинг церебральных функций;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела;

ЭЭГ – электроэнцефалография;

AAMR – American Association on Mental Retardation, Американская ассоциация по изучению задержки умственного развития;

AUC – area under ROC curve, площадь под ROC-кривой;

DQ – developmental quotient, коэффициент развития;

FLAIR – Fluid Attenuated Inversion Recovery, импульсная последовательность инверсия-восстановление;

IQ – intelligence quotient – коэффициент интеллектуальности;

GMFCS – Gross Motor Function Classification System – классификация оценки двигательных функций;

MQ – motor quotient, моторный коэффициент;

ICHGCPE6 – International Council on Harmonisation Good Clinical Practice – стандарты надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации;

ROC-анализ – статистический анализ с применением ROC-кривых (receiver operating characteristic, кривая ошибок).

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Конец 20-го века охарактеризовался повышением показателей детской заболеваемости, начало 21-го века – их снижением [1–4]. Недоношенность является первой по значимости причиной смерти новорожденных детей во всем мире и второй по значимости причиной детской смертности после пневмонии [5].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно рождается около пятнадцати миллионов недоношенных детей, что составляет более 10% детей, рожденных во всех странах мира [5].

На долю преждевременных родов с 22 до 28 недель гестации приходится 5–7%; с 29 до 34 недель – 33–42%; с 35 до 37 недель – около 50–60% [6].

Ежегодно от осложнений, связанных с преждевременными родами, погибает более одного миллиона детей, многие из выживших детей становятся глубокими инвалидами [7].

Выхаживание недоношенных детей является одной из главных проблем современной неонатологии, более того, дети с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении составляют группу высокого риска по развитию неврологических нарушений [8, 9]. Стойкая тенденция к увеличению выживаемости глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении (85% и 100% соответственно), в первую очередь связана с совершенствованием всех этапов неонатальной медицинской помощи, улучшением работы медицинского персонала в отделениях реанимации и интенсивной терапии [10–12].

Как известно, головной мозг глубоконедоношенного ребенка имеет ряд анатомо-физиологических особенностей: терминальный тип кровоснабжения, отсутствие ауторегуляции мозгового кровотока, низкую скорость кровотока в белом веществе, которые, при наличии

воздействующего повреждающего фактора, способствуют формированию выраженного структурного церебрального дефекта [13, 14].

К ведущим факторам риска развития патологических состояний у глубоконедоношенных детей со стороны нервной системы, влияющих на отдаленный прогноз заболевания, относится: осложнённое течение беременности, оппортунистические инфекции матери, врожденная инфекция, тяжелая асфиксия, функционирующий артериальный проток, дыхательные нарушения, совокупность ятрогенных факторов (переливания препаратов группы крови, болезненные терапевтические манипуляции, длительность и инвазивность искусственной вентиляции легких и др.) [15].

В последние годы в формировании поражения ЦНС в неонатальном периоде большое внимание стали уделять наличию инфекционного процесса. Одной из ключевых особенностей функционирования иммунной системы у глубоконедоношенных детей является доминирование провоспалительных процессов над противовоспалительными, что приводит к генерализации инфекционного процесса и дальнейшему формированию системной воспалительной реакции, которая, в конечном итоге, способствует поражению головного мозга и дополнительно других систем организма [16–18].

В последние годы в отечественной и зарубежной научной литературе появились данные о возможной взаимосвязи между структурным повреждением головного мозга и сывороточным уровнем провоспалительных цитокинов [19–22].

По данным К.М. Rand (2016), глубоконедоношенные дети, перенесшие поздний неонатальный сепсис, составляют группу риска по формированию детского церебрального паралича (ДЦП) [23]. Кроме того, у детей, перенесших сепсис в неонатальном периоде, повышается риск формирования внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) 3-й и 4-й степени [24, 25]. Не все исследователи подтверждают данную точку зрения. В одних научных

публикациях показано, что когнитивные и поведенческие нарушения в школьном возрасте диагностируются у 50% недоношенных детей [26], ДЦП – в 10% случаев [27]; по данным других авторов, риск формирования ДЦП превышает риски формирования когнитивных нарушений и умственной отсталости [28].

Относительно этиологических и патогенетических аспектов ДЦП в ведущих научных исследованиях нет единого мнения. По данным J.Y Lee и соавт, в 15–40% случаев причиной, вызывающей развития ДЦП, является ВЖК [29]. По данным А. Mukerji (2015) ВЖК диагностируются у 60–70% новорожденных с ЭНМТ и у 10–20% у глубоконедоношенных с ОНМТ [30]. По данным J. Heather McCrea, в 20–25% случаев ВЖК у детей с ЭНМТ при рождении осложняются постгеморрагической гидроцефалией [31]. Установлено, что у глубоконедоношенных детей с негеморрагической вентрикулодилатацией доминируют нарушения психо-моторного развития [32].

По данным S.R Hintz, с помощью ранней постнатальной нейровизуализации у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении прогнозировать неврологические исходы практически невозможно [33]. Более того, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга у глубоконедоношенных детей является диагностически более значимым методом по сравнению с нейросонографией (НСГ), однако к настоящему времени единые стандарты МР-диагностики головного мозга не разработаны [34, 35].

В настоящее время раннее выявление факторов риска неблагоприятного неврологического исхода у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, включая изучение клинических, нейрофизиологических и нейровизуализационных особенностей представляется актуальным для обоснования проведения диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий.

Таким образом, перинатальные повреждения головного мозга играют ведущую роль в педиатрической неврологии, демонстрируя колоссальные трудности в проведении постнатальной адаптации недоношенных детей и, как результат, их высокую инвалидизацию. Представленные сведения относительно частоты отдаленных неврологических последствий у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в первые 2 года жизни фрагментарны, что диктует необходимость их дальнейшего изучения.

Степень разработанности

Несмотря на то, что в настоящее время интенсивно ведется выявление факторов риска неврологических нарушений у глубоконедоношенных детей (Rand et al., 2016; Malova et al., 2016; Neubauer et al., 2017; Coskun et al., 2018; Roberts et al., 2018), остается неразрешенным ряд вопросов. Так, относительно этиопатогенетических аспектов ДЦП отсутствует единое мнение. Установлено, что в 15–40% случаев ВЖК является причиной ДЦП [29]; ВЖК диагностируются у 60–70% новорожденных с ЭНМТ и 10–20% с ОНМТ (Mukerji A, 2015); около 25% случаев ВЖК у детей с ЭНМТ при рождении осложняются постгеморрагической гидроцефалией (J. Heather McCrea, 2008). Динамика неврологических нарушений у глубоконедоношенных детей интенсивно изучается (Пальчик А.Б., 2014), исследуются электроэнцефалографические показатели биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга у детей различного гестационного возраста (ГВ) (Дегтярева М.Г., 2009), разрабатываются единые стандарты МР-диагностики головного мозга для данного контингента пациентов [34, 35].

Представляет несомненный интерес для практической неврологии и особую значимость в плане прогноза и определения тактики ведения таких пациентов оценка предикторов неблагоприятного неврологического исхода и сравнения показателей моторного и психоречевого развития глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в

постконцептуальном возрасте (ПКВ) 40 недель, в скорректированном возрасте (СВ) 6, 12, 18, 24 месяцев жизни.

Цель исследования: определение значимости анте-, интра- и постнатальных предикторов неврологических нарушений и оценка возможных неблагоприятных неврологических исходов у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в первые два года жизни.

Задачи исследования:

1. Выявить факторы риска развития ДЦП у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.
2. Определить факторы риска развития эпилепсии у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.
3. Сравнить показатели моторного, психо-речевого развития и неврологические исходы у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в постконцептуальном возрасте 40 недель, в скорректированном возрасте 6, 12, 18 и 24 месяцев жизни.
4. Оценить в динамике нейровизуализационные и нейрофизиологические особенности головного мозга у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в первые два года жизни.
5. Разработать шкалу оценки риска формирования ДЦП у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Научная новизна

Полученные результаты диссертационной работы сопоставимы с ранее опубликованными данными (Rand et al., 2016; Malova et al., 2016; Neubauer et al., 2017; Coskun et al., 2018; Roberts et al., 2018). Определенной научной новизной характеризуются следующие положения:

установлено, что у обследованных детей с ДЦП ведущим антенатальным предиктором является угроза прерывания беременности; интранатальные предикторы – низкий срок гестации, тяжелая асфиксия при

рождении; постнатальные – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), бронхо-легочная дисплазия (БЛД), врожденный сепсис;

доказано, что у обследованных детей с эпилепсией ведущими антенатальными предикторами являются мужской пол и одноплодная беременность; интранатальные факторы – низкий срок гестации и низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни; постнатальные предикторы – БЛД, ДВС-синдром, врожденный сепсис;

выявлена более частая задержка моторного и психо-речевого развития средней степени тяжести в СВ 6, 12, 18, 24 месяцев у детей с ЭНМТ в сравнении с детьми с ОНМТ при рождении ($p < 0,05$);

определены неврологические исходы при катамнестическом наблюдении: у детей с ЭНМТ при рождении в сравнении с ОНМТ чаще диагностированы ДЦП (26,9% и 4,5%), эпилепсия (9,6% и 1,5%), постгеморрагическая окклюзионная гидроцефалия (3,8% и 1,5%); у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в 76,5% случаев ДЦП выявлялся в СВ 12 месяцев, в 23,5% случаев диагноз ДЦП устанавливался не ранее СВ 18 месяцев; структурная эпилепсия у 85% обследованных детей дебютировала с неонатальных судорог;

установлены значимые факторы неблагоприятного прогноза: по результатам аЭЭГ в неонатальном периоде доминировал приступный паттерн в группе детей со структурной эпилепсией; по данным НСГ у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ при рождении достоверно чаще верифицирована вентрикулодилатация, по данным МРТ – вентрикуломегалия, являющаяся маркером тяжести поражения головного мозга; по данным ЭЭГ задержка формирования корковых ритмов преобладала у детей с ЭНМТ при рождении в сравнении с ОНМТ в СВ 6, 12, 18 и 24 месяцев жизни ($p < 0,05$).

Теоретическая значимость работы

Выявлены математически подтвержденные закономерности динамики неврологических нарушений у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, позволяющие оценить при катамнестическом наблюдении их неврологические исходы.

Установлено, что вентрикуломегалия, верифицированная по данным МРТ головного мозга в СВ 12-24 месяцев, является значимым фактором неблагоприятного неврологического прогноза в виде формирования ДЦП/эпилепсии/ гидроцефалии.

Дополнены имеющиеся сведения о клинических, нейровизуализационных, нейрофизиологических проявлениях и неврологических исходах перинатальных поражений ЦНС у глубоконедоношенных детей у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Практическая значимость работы

Выявлены факторы риска тяжелой неврологической заболеваемости у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении – угроза прерывания беременности, срок гестации 27 и менее недель, масса тела при рождении 999 и менее грамм, тяжелая асфиксия, ДВС-синдром, БЛД, врожденный сепсис.

Установлена динамика неврологической заболеваемости и становление моторных и психо-речевых навыков у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. При катамнестическом наблюдении глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении пациенты в СВ до 18 месяцев составляют группу риска по формированию ДЦП; обследованные дети с неонатальными судорогами - угрожаемы по структурной эпилепсии.

Разработана шкала оценки риска формирования ДЦП у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, позволяющая

прогнозировать в неонатальном периоде вероятность формирования двигательных нарушений и определять сроки начала реабилитационных мероприятий.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В формировании ДЦП значимую роль играют: угроза прерывания беременности, срок гестации 27 и менее недель, масса тела при рождении 999 и менее грамм, тяжелая асфиксия, системный воспалительный ответ на фоне врожденной инфекции и морфо-функциональной незрелости. Значимыми для формирования структурной эпилепсии являются: мужской пол, преэклампсия, срок гестации 27 и менее недель, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, системная воспалительная реакция ($p < 0,05$).
2. Сравнительный анализ моторного и психо-речевого развития с использованием шкалы ментального развития Гриффитс и календарного метода выявил более низкие показатели развития в группе детей с ЭНМТ в сравнении с ОНМТ при рождении в СВ 6, 12, 18 и 24 месяцев жизни ($p < 0,05$). У детей группы ЭНМТ в сравнении с ОНМТ в течение всего катамнестического наблюдения достоверно чаще выявлялась задержка моторного и психо-речевого развития средней степени тяжести ($p < 0,05$). Легкая задержка развития, выявленная у 21% глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в СВ 6 и 12 месяцев, в СВ 18 и 24 месяцев диагностирована у 2,5% и 0,8% обследованных детей; средне-тяжелая и тяжелая задержка, выявленная у 16% пациентов, сохранялась в течение первых двух лет жизни.
3. При сравнительном анализе ДЦП диагностирован у 14,3% детей (26,9% детей с ЭНМТ и 4,5% детей с ОНМТ при рождении); у 10% детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении – структурная эпилепсия; у 2,5% – постгеморрагическая окклюзионная гидроцефалия. У 95%

глубоко недоношенных детей с ОНМТ и 67% детей с ЭНМТ при рождении в СВ 24 месяца неврологический статус соответствовал возрастной норме.

Апробация работы

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ 10.12.2019 года, протокол № 14.

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 16 от 29.10.2020 г.

Основные положения диссертации доложены в виде тезисов и научных докладов на IX, X, XI и XII Всероссийских образовательных конгрессах «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2016, 2017, 2018, 2019), XVII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2016), VI Международном конгрессе неонатальных и перинатальных ассоциаций Европейского Союза (Валенсия, 2016), II Конгрессе «Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации» (Москва, 2019).

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс

Результаты диссертационного исследования применяются в работе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделения патологии новорожденных, консультативных отделений Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Акт внедрения в практику от 23.10.2020 г).

Основные результаты, положения и выводы диссертации включены в разделы «Перинатальные заболевания и их последствия», «Перинатальная энцефалопатия», «Методы исследования в неврологии» основной образовательной программы высшего образования по подготовке кадров высшей квалификации в ординатуре и дополнительной профессиональной

программы повышения квалификации по специальности «Неврология», реализующейся на кафедре неврологии детского возраста (Акт внедрения в учебный процесс результатов диссертационной работы от 08.09.2020 г).

Научные публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 8 статей в ведущих рецензируемых журналах, включенных ВАК РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов на соискание ученой степени доктора и кандидата наук; одно учебное пособие.

Личный вклад автора

Личное участие автора в получении научных результатов диссертации заключалось в проведении анализа современной литературы по теме диссертации, формулировке проблемы, требующей разрешения, обосновании степени ее разработанности, разработке концепции и научной идеи работы, участии в постановке цели и задач диссертации, статистической обработке и интерпретации результатов, подготовке публикаций по теме диссертации и апробации результатов исследования. Автором лично производился набор пациентов для исследования, сбор анамнеза и объективных данных, клиническое наблюдение за пациентами и электроэнцефалографические исследования на всех этапах наблюдения.

Соответствие диссертации Паспорту специальности

Диссертационное исследование «Предикторы и динамика неврологических нарушений у глубоконедоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении» соответствует формуле специальности 14.01.11 – Нервные болезни и областям исследования п. № 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии нервной системы с использованием клинических, лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и

других методов исследований» и п. № 3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования пациентов, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней нервной системы».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 36 рисунками. Список литературы включает 195 источников, из них 11 работ отечественных и 184 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение понятия «Недоношенность». Современные классификации степени недоношенности и преждевременных родов

Согласно определению, недоношенный ребенок – это ребенок, родившийся на сроке менее 37 полных недель гестации [36].

По степени недоношенности в зависимости от срока гестации дети делятся на следующие группы [37]:

- крайне недоношенный (менее 28 недель);
- сильно недоношенный: от 28 до 31 недель 6 дней;
- умеренно недоношенный: от 32 до 33 недель 6 дней;
- слегка недоношенный: от 34 до 36 недель 6 дней;

Дети из группы крайне недоношенных и сильно недоношенных объединяются в группу глубоконедоношенных детей [13, 38, 39].

Недоношенность определяется гестационным возрастом, в котором рождается ребенок. Раньше любой ребенок, родившийся с весом $< 2,5$ кг, считался недоношенным. Хотя недоношенные дети, как правило, маленькие, определение недоношенности на основании веса неуместно, потому что многие младенцы, весящие $< 2,5$ кг, являются доношенными или переносными но маленькими для ГВ; у них другой внешний вид и другие проблемы [37].

Крайне важным при преждевременных родах является разделение недоношенных детей по массе тела: с низкой массой тела (НМТ) – от 1500 до 2500 г; очень низкой массой тела (ОНМТ) – от 1000 до 1499 г и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) – от 500 до 999 г [36].

В настоящее время существует несколько классификаций преждевременных родов.

Согласно классификации преждевременных родов, разработанной ВОЗ, выделяют [5]:

- экстремально ранние преждевременные роды (менее 28 недель);
- очень ранние преждевременные роды (от 28 до 31 недель 6 дней);
- ранние и поздние преждевременные роды (от 32 до 36 недель 6 дней).

В современной отечественной классификации преждевременные роды дифференцируют в зависимости от срока гестации:

- очень ранние преждевременные роды (менее 28 недель);
- ранние преждевременные роды (от 28 до 30 недель 6 дней);
- преждевременные роды (от 31 до 33 недель 6 дней);
- поздние преждевременные роды (от 34 до 36 недель 6 дней).

По механизму возникновения преждевременные роды бывают:

- индуцированные роды (~30–40%), вызванные по медицинским показаниям со стороны матери или плода;
- спонтанные роды (~60–70%), в 30–40% начинающиеся с преждевременного излития околоплодных вод [6].

Важно отметить, что деление детей только по сроку гестации или только по весу при рождении может быть недостаточным. Это связано с наличием индивидуальных особенностей внутриутробного развития детей, обусловленных как наследственными, так и внешними факторами. В связи с этим, во многих научных исследованиях отбор детей проводится с учетом обоих факторов [40–43].

1.2. Современные представления о значимости этиопатогенетических факторов развития неврологических нарушений у недоношенных детей

Среди различных факторов, ассоциированных с развитием поражений ЦНС у детей, основным из них по-прежнему, остается недоношенность.

Изучение данного вопроса активно развивается с середины прошлого столетия. Ключевым исследованием этой области стала ранняя научная

работа, проведенная в национальном институте неврологических расстройств и инсульта в США (англ. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*).

Участниками масштабного научного проекта были 35 000 детей, среди них 177 выживших детей были рождены на сроке беременности до 34 недели гестации. Практически все выжившие дети имели выраженные двигательные и когнитивные расстройства [1, 44, 45]. В дальнейшем полученные результаты легли в основу научной концепции скорректированного возраста [46].

Скорректированный возраст (СВ) представляет собой сумму постнатального возраста и гестационного возраста за вычетом 40 недель (нормальная продолжительность беременности). СВ позволяет максимально точно оценить развитие недоношенных детей, поэтому его использование для описания развития недоношенных детей рекомендуется большинством исследователей [47–50].

Большую роль в развитии поражений ЦНС у недоношенных детей играет инфекционно-воспалительный фактор. Согласно данным мета-анализа, проведенного Н-Ү. Jiang и соавт.,(2016), инфекционные заболевания матери во время беременности повышают риск развития заболеваний аутистического спектра (ОШ = 1,13; 95% ДИ = 1,03 – 1,23), особенно в случае, если заболевание требовало госпитализации (ОШ = 1,30; 95% ДИ = 1,14 – 1,50) [51].

Одним из наиболее значимых инфекционных агентов у недоношенных детей является цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция), оказывающая негативное влияние на неврологические исходы у детей в пре- и постнатальном периодах развития [52–56]. Доказано, что стрептококк группы А имеет критическое значение при беременности, поскольку может способствовать появлению психосоматических заболеваний, дискинезии различного характера и других нарушений [57–61].

Неблагоприятный неврологический исход у недоношенных детей вне зависимости от типа инфекционного агента имеет место при врожденном неонатальном сепсисе [62–66]. Неонатальный сепсис приводит к двигательным (ДЦП) и когнитивным нарушениям в различном возрасте (ОШ = 2,09; 95% ДИ = 1,78 – 2,45)[62], задержке психо-речевого развития (ОШ = 1,48; 95% ДИ = 1,05 – 2,09) [64] и моторного развития (ОШ = 6,0; 95% ДИ = 1,6 – 21,8) [65].

Недоношенность и низкий вес при рождении – важные факторы риска для формирования ВЖК. Другими не менее важными факторами риска развития ВЖК являются отсутствие пренатальной стероидной терапии у женщин, подверженных риску преждевременных родов, симптомы внутриутробной инфекции у новорожденных, инфузионная терапия и введение катехоламинов при гипотензии и лечении метаболического ацидоза, нарушения системы свертывания крови, тромбоцитопения и гипогликемия.

Большинство указанных факторов риска связаны с системной воспалительной реакцией, отвечающей за высвобождение цитокинов [67]. Исследования последних лет показывают особенную значимость в формировании ВЖК у глубоконедоношенных детей тромбоцитопении и проведение сердечно-легочной реанимации [68]. Однако есть данные о том, что глубоконедоношенные дети, нуждающиеся в интубации и механической вентиляции, не имели существенных различий в результатах развития нервной системы в течение первых 2 лет жизни [69].

При планировании и вынашивании беременности важное значение имеет окружающая среда и образ жизни матери [70–73]. Ряд исследователей подтверждают тот факт, что сахарный диабет матери недоношенного ребенка ассоциирован с неблагоприятным исходом развития плода, в отличие от относительно благоприятно протекающих последствий преэклампсии у беременной женщины [1].

В отдельную группу выделены недоношенные дети с генетическими и эпигенетическими факторами риска [74, 75]. Наследственный компонент подтвержден при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [76, 77], аутизме [78–80], других заболеваниях [81, 82].

Возвращаясь к вопросам патогенеза, согласно одной из научных гипотез ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных вызывает вазоспазм и дальнейшее развитие нарушений нервной системы в результате развития гемоиндуцированной воспалительной реакции в тканях головного мозга (синтез ИЛ-1,6) и снижения концентрации оксида азота [20, 83]. Согласно научной гипотезе, продукты распада экстравазированных эритроцитов вызывают сужение кровеносных сосудов артериального русла, вызывая вазоспазм, в результате которого происходит обеднение кровоснабжения, в дальнейшем приводящее к гибели нейронов, вызывая повреждение тканей головного мозга и стойкие неврологические нарушения.

Так как вазоспазм является обратимой причиной ишемии, необходимо разработать оптимальные профилактические и терапевтические методы его ранней диагностики и лечения. Доказанная мультифакторная природа неблагоприятных неврологических исходов у недоношенных детей [74, 84, 85], не вызывает сомнения, однако, тщательный анализ ведущих этиологических факторов у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ требует дальнейшего углубленного изучения.

1.3. Классификация перинатальных поражений ЦНС, включая ведущие неврологические синдромы

Современные подходы к классификации перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей были сформулированы под эгидой Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) и утверждены конгрессом союза педиатров России (СПР).

Единые подходы к классификации перинатальных поражений нервной системы и их последствий в течение 1-го года жизни позволяют объективно оценивать тяжесть перинатальных поражений нервной системы и различные варианты ведущих клинических синдромов, начиная с периода новорожденности [86].

Согласно данной классификации, неврологические нарушения периода новорожденности разделены на четыре группы в зависимости от ведущего механизма повреждения (гипоксические, травматические, токсико-метаболические и инфекционные) (табл. 1).

Таблица 1

Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни (РАСПМ, 2005)

Этиология и патогенетическая основа	Варианты клинических форм	Клинические синдромы	Исходы
Последствия гипоксических поражений ЦНС			
Последствия церебральной ишемии-гипоксии I-II степени	Перинатальная транзиторная постгипоксическая ишемическая энцефалопатия	• Гидроцефалия неуточненная • Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное • Гиперактивное поведение, гипервозбудимость	Полная компенсация неврологических отклонений на первом году жизни
Последствия гипоксических внутримозговых кровоизлияний I-II степени	Перинатальная транзиторная постгеморрагическая энцефалопатия	• Нарушение (задержка) моторного развития • Сочетанные формы задержки • Симптоматические судороги и ситуационно обусловленные пароксизмальные расстройства (курабельные эпилептические синдромы)	Могут сохраняться негрубые функциональные нарушения
Последствия церебральной ишемии-гипоксии и/или внутримозгового кровоизлияния II-III степени	Перинатальное стойкое (органическое) постгипоксическое и постгеморрагическое поражение ЦНС	• Различные формы гидроцефалии • Тяжелые органические формы нарушения психического развития • Тяжелые формы нарушения моторного развития (формирующиеся и сформированные ДЦП) • Симптоматические эпилепсии и эпилептические синдромы раннего детского возраста • Поражения ЧМН	Неврологические отклонения не компенсированы к 1 году, сохраняется тотальный или парциальный неврологический дефицит

Последствия родовой травмы нервной системы			
Последствия внутричерепной родовой травмы	Перинатальная посттравматическая энцефалопатия	• Различные формы гидроцефалии • Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы (вегетативно-сосудистая дисфункция) • Гиперактивное поведение, гипервозбудимость • Курабельные и резистентные формы симптоматической эпилепсии раннего детского возраста • Очаговые нарушения (парезы и параличи) • Поражения ЧМН	Зависят от ранней диагностики, адекватности терапии и в отдельных случаях определяются своевременностью нейрохирургической коррекции
Последствия родовой травмы спинного мозга	Перинатальная посттравматическая миелопатия	• Двигательные (парезы, параличи) и чувствительные нарушения зависят от локализации повреждения • Другие болезни спинного мозга • Нарушения функции сфинктеров («спинальный» мочевой пузырь) • Вегетативно-висцеральные расстройства	Выраженность нарушений варьирует от грубых двигательных и сенсорных дефектов до минимальной моторной недостаточности
Последствия родовой травмы периферической нервной системы	Перинатальная посттравматическая невропатия	• Периферические парезы и параличи • Поражения нервных корешков и сплетений	
Последствия перинатальных дисметаболических и токсико-метаболических нарушений функций ЦНС			
Последствия преходящих перинатальных дисметаболических нарушений	Перинатальная дисметаболическая энцефалопатия (форма выделяется в зависимости от дисметаболического фактора, например, постгипогликемическая) Билирубиновая энцефалопатия	• Курабельные и резистентные формы симптоматической эпилепсии раннего детского возраста • Тяжелые органические формы нарушения психического развития • Гиперактивное поведение, гипервозбудимость • Нарушение (задержка) моторного развития	Кратковременные дисметаболические нарушения, вовремя скорректированные, не приводят к стойким неврологическим дефектам, длительно сохраняющиеся (72 ч и более) дисметаболические нарушения могут приводить к стойким психоневрологическим дефектам
Последствия токсико-метаболических	Токсико-метаболическая энцефалопатия	• Различные формы симптоматической эпилепсии раннего детского возраста	Микроцефалия, пороки развития головного мозга,

повреждений ЦНС	(форма уточняется в зависимости от повреждающего фактора. Например, наркотическая, алкогольная, гидантоиновая и др.)	• Тяжелые органические формы нарушения психического развития • Умственная отсталость	различные формы нарушения психического и двигательного развития
Последствия перинатальных инфекционных заболеваний ЦНС			
Поражение ЦНС вследствие перенесенного (врожденного) энцефалита, менингита, менинго-энцефалита (TORCH-синдром) (цитомегаловирусная инфекция, герпетическая инфекция, токсоплазмоз, врожденная краснуха, ЕСНО-вирусы и др., сифилис)	Перинатальное постинфекционное (врожденное) органическое поражение ЦНС	• Различные формы гидроцефалии • Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы • Курабельные и резистентные формы симптоматической эпилепсии раннего детского возраста • Очаговые нарушения (парезы и параличи) • Поражения ЧМН	Могут варьировать от легких до тяжелых форм умственной отсталости, ДЦП, симптоматических резистентных эпилепсий
Поражение ЦНС вследствие перенесенного неонатального сепсиса (менингит, менингоэнцефалит, вентикулит, энцефалит)	Постинфекционная энцефалопатия Постинфекционное органическое поражение ЦНС	• Гидроцефалия неуточненная • Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы • Гиперактивное поведение, гипервозбудимость • Нарушение (задержка) моторного развития • Различные формы гидроцефалии • Курабельные и резистентные формы симптоматической эпилепсии раннего детского возраста • Очаговые нарушения (парезы и параличи) • Поражения ЧМН • Тяжелые формы нарушения моторного развития (формирующиеся и сформированные ДЦП)	Зависят от ранней диагностики и определяются своевременностью адекватной терапии, могут варьировать от легких функциональных до тяжелых психоневрологических нарушений

Гипоксические повреждения ЦНС разделены на ишемические и геморрагические, отражая следующие аспекты:

- этиология и патогенетическая основа поражений ЦНС;
- варианты клинического течения:
 - преходящие (транзиторные);
 - стойкие (органические);
- основные клинические синдромы;
- исходы:
 - полная компенсация;
 - функциональные нарушения;
 - стойкий дефицит, сформированный к концу первого года жизни.

В зарубежной научной литературе для оценки тяжести гипоксически-ишемического поражения ЦНС применяется классификация M.I. Levene [87], описывающая степень тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии (табл. 2).

Таблица 2.

Классификация гипоксически-ишемической энцефалопатии
(M.I. Levene, 1995)

Клинический признак	ГИЭ легкой степени	ГИЭ средней степени	ГИЭ тяжелой степени
Степень нарушения сознания	Возбуждение	Летаргия	Кома
Мышечный Тонус	Гипотония	Заметная гипотония	Тяжелая гипотония
Судороги	Нет	Есть	Продолжительные
Сосание/дыхание	Плохо сосет	Не сосет	Не способен самостоятельно поддерживать дыхание

Использование в рутинной клинической практике единой классификации последствий перинатального поражения ЦНС, классификации ГИЭ (табл. 1, 2) необходимо для унификации подходов к

ведению глубоконедоношенных детей с целью предотвращения гипердиагностики и выбора необходимой терапии [86].

1.4. Неврологические нарушения, связанные с недоношенностью

1.4.1. Двигательные нарушения у недоношенных детей

Американская академия педиатрии (англ. *American Academy of Pediatrics*), провела серию исследований, направленных на стандартизацию оценки неврологических исходов у недоношенных детей [1, 88, 89].

Навыки двигательного развития можно оценить с помощью различных показателей моторного развития ребенка, используя специальные шкалы. При сопоставлении оценочного моторного возраста ребенка с его хронологическим возрастом вычисляется моторный коэффициент (англ. *MQ – motor quotient*). MQ – возраст моторного развития (месяцы), разделенный на хронологический возраст ребенка (месяцы). Определение возраста моторного развития ребенка проводится при помощи стандартизированных шкал (шкала умственного и моторного развития Бейли (англ. *Bayley*), шкала развития Гриффитса (англ. *Griffiths*) и другие) [90]. Приняты следующие параметры:

- MQ более 70% считается нормальным показателем,
- MQ от 50 до 70% позволяет заподозрить задержку моторного развития и требует дальнейшего обследования,
- MQ менее 50% свидетельствует о выраженной задержке моторного развития.

Среди двигательных расстройств при оценке ранних неврологических исходов у недоношенных детей (18 – 30 месяцев скорректированного возраста) наиболее значимым состоянием, приводящим к инвалидизации и социальной дезадаптации ребенка является ДЦП, расстройства координации движений (РКД) [1].

Частота развития ДЦП с улучшением качества оказания перинатальной медицинской помощи и развитием технологий выхаживания недоношенных

детей существенно изменилась за последние годы. Если конец 20-го века характеризовался повышением заболеваемости, ассоциированным со снижением смертности недоношенных детей, то в начале 21-го века показатель заболеваемости вначале стабилизировался на одном уровне, затем стал постепенно снижаться [26, 74–76].

К значимым факторам риска развития ДЦП у недоношенных детей относятся: ранний гестационный возраст, ЭНМТ при рождении, мужской пол ребенка, задержка роста плода (ЗРП), многоплодие, инфекционные осложнения неонатального периода (в первую очередь, сепсис), потребность в хирургическом лечении, необходимость приема стероидных препаратов после рождения, необходимость применения высокочастотной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1, 91, 92].

Существует несколько классификаций ДЦП: ранняя классификация К. А. Семеновой (1978) по типу нарушений мышечного тонуса (спастический, атонически-астатический и дискинетический), классификации по паттерну функциональных нарушений (Winters и соавт. 1987, Rodda и Graham 2001), ранняя классификация двигательных нарушений Л.О. Бадаляна (1988).

Наибольший интерес представляет специализированная шкала GMFCS (англ. *Gross Motor Function Classification System, система классификации больших моторных функций*), оценивающая возрастные особенности и моторные навыки детей в развитии: возможность сидения, вставания, ходьбы, необходимость в применении при передвижении вспомогательных инструментов [73].

Согласно данным мета-анализа А. Pascal и соавт., (2018), в группе детей, рожденных преждевременно и/или с ОНМТ при рождении, частота развития ДЦП составляет 6,8% (95% ДИ = 5,5 – 8,4) [93].

Наибольший риск развития ДЦП имеют недоношенные дети с паренхиматозным кровоизлиянием или повреждением белого вещества головного мозга [94–96].

1.4.2. Эпилепсия у недоношенных детей

Наиболее изученными факторами риска манифестации эпилепсии у недоношенных детей являются отягощенный по эпилепсии семейный анамнез, перенесенные инфекционные поражения ЦНС, травмы головного мозга, перинатальный инсульт, фетальный алкогольный синдром и некоторые генетические факторы.

Согласно другим исследованиям, к ведущим факторам развития эпилепсии относятся: судороги новорожденных, врожденные церебральные повреждения, верифицированные методами визуализации (чаще церебральные атрофии, корковые дисгенезии), а так же тазовое предлежание плода и низкая оценка по шкале Апгар при рождении [97, 98].

Неонатальные судороги являются наиболее распространенным неврологическим нарушением у новорожденных, причем у недоношенных детей они встречаются чаще, чем у доношенных [99, 100]. В большинстве случаев неонатальные судороги представляют собой острые симптоматические проявления, основными причинами которых являются ВЖК, ГИЭ, инфекции ЦНС и преходящие метаболические или ишемические нарушения.

Согласно данным национального регистра Японии, эпилепсия в первые три года жизни развивается у 1,7% детей, рожденных с ОНМТ, что, по-видимому, в первую очередь связано с развитием сепсиса, тяжелыми ВЖК и кистозной перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ) [99]. Сходные данные были получены и в других исследованиях [100–102]. При рождении детей с ЭНМТ риск возникновения эпилепсии в возрасте до 7 лет жизни возрастает до 8,6% [103].

По данным ряда авторов, недоношенность является одним из факторов риска развития структурной эпилепсии, однако это утверждение все еще остается недостаточно изученным и требует проведения дальнейших клинических исследований [104]. Отсутствует клинический алгоритм,

позволяющий с высокой точностью предположить развитие эпилепсии у глубоконедоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ в детском или более позднем возрасте. Неонатальные судороги демонстрируют низкую терапевтическую эффективность современных противоэпилептических препаратов [105].

Таким образом, все вышеперечисленное требует проведение дополнительных исследований.

1.4.3. Когнитивные нарушения у недоношенных детей

Результаты многочисленных научных исследований показали, что дети, рожденные преждевременно, в большинстве наблюдений имеют не только двигательные, но и когнитивные нарушения [1, 44, 45].

Задержка психического развития у недоношенных детей выражается значительным снижением уровня интеллекта в сочетании с ограничением адаптивных сфер поведения (коммуникабельность, самообслуживание, бытовое обеспечение, физическое здоровье и безопасность, успехи в обучении, трудовые навыки и другие) [90].

Согласно критериям Американской ассоциации по изучению задержки умственного развития (англ. AAMR – American Association on Mental Retardation) для определения задержки психического развития принято использовать коэффициент интеллектуальности (англ. IQ *intelligence quotient*). Общепринятые параметры коэффициента интеллектуальности представлены ниже:

- снижение IQ от 51 до 70 баллов свидетельствует о легкой степени задержки психического развития,
- IQ менее 50 баллов – тяжелая степень.
- IQ от 40 до 54 баллов – умеренная степень,
- IQ от 25 до 39 – тяжелая степень,
- IQ менее 24 баллов – глубокое нарушение психического развития [106].

При оценке когнитивных функций в раннем детском возрасте используется коэффициент развития (англ. DQ – *developmental quotient*), который учитывает возраст психического и речевого развития (месяцы), разделенный на хронологический возраст ребенка (месяцы).

Возраст психического, речевого и моторного развития определяют с помощью стандартизированных шкал [90]:

- DQ более 75% считается нормальным;
- DQ от 55 до 75% позволяет заподозрить задержку психического и/или речевого развития;
- DQ менее 50% свидетельствует о выраженной задержке психического и речевого развития.

Недоношенность любой степени выраженности влияет на когнитивные способности детей, являясь одним из факторов риска задержки речевого развития [107]. Когнитивные нарушения прослеживаются в различных возрастных группах [108, 109]. В среднем, по сравнению со сверстниками, дети с ОНМТ при рождении в младшем школьном возрасте имеют сниженные показатели общего речевого развития экспрессивной и импрессивной речи. Кроме того, у них чаще выявляются фонофонематические нарушения и речевые аграмматизмы [110–112].

В настоящее время распространенность и степень выраженности нарушения речевых функций изучены недостаточно и требуют дополнительного изучения. Отечественные и зарубежные авторы, как правило, ограничиваются фрагментарным изучением когнитивного дефицита, не уделяя должного внимания полной клинической картине заболевания.

Снижение когнитивной функции может быть прослежено у детей различного возраста, однако, дальнейшее прогнозирование является непростой задачей и требует проведения дополнительных исследований.

Использование различных шкал для оценки когнитивной функции, а также неоднородность клинических групп по возрасту обследования и перинатальным факторам затрудняет дифференциацию и обобщение клинических результатов, полученных различными авторами [108].

1.4.4. Нарушения поведения у недоношенных детей

Обследование детей дошкольного, школьного и подросткового возраста позволяет выявить некоторые особенности поведения детей, рожденных глубоконедоношенными [1].

В дошкольном и младшем школьном возрасте преобладают: снижение внимания, гиперактивность, быстрое утомление, повышенная тревожность, снижение возможности общей обработки данных; в более позднем возрасте на первый план выходят расстройства эмоциональной сферы [113].

Недоношенность повышает вероятность развития расстройств аутистического спектра в 4–10 раз. По мнению различных авторов, дети, рожденные преждевременно в большей степени подвержены развитию аутизма [92, 93, [114, 115].

Согласно данным мета-анализа S. Agrawal и соавт., (2018), частота развития аутизма составила 7% (95% ДИ = 4 – 9) у детей, рожденных в сроке от 25,1 до 31,3 недель беременности (медиана срока родоразрешения равна 28 неделям) с массой от 719 до 1565 г (медиана массы при рождении равна 1055 г) [116].

Недоношенные дети находятся в группе риска по развитию СДВГ, что подтверждают данные мета-анализа A.P. Franz и соавт., (2018), согласно которым, у детей с ОНМТ и/или очень ранними преждевременными родами риск развития СДВГ повышается в 2,25 раза (95% ДИ = 1,56 – 3,27), по сравнению с группой здоровых детей, а у детей с ЭНМТ и/или экстремально ранними преждевременными родами – в 4,05 раза (95% ДИ = 2,38 – 6,87) [41].

Такие эмоциональные расстройства как депрессия и повышенная тревожность чаще встречаются у детей, рожденных недоношенными, однако они проявляются в более старшем возрасте.

Так, в исследование, опубликованное S. Johnson и соавт., (2010), были включены дети 11-летнего возраста, рожденные на сроке гестации менее 26 недель и их здоровые сверстники (EPICure Study) [113]. Согласно полученным данным, глубокая недоношенность повышает риск развития психиатрических нарушений в 3,2 раза (95% ДИ = 1,7 – 6,2); СДВГ – в 4,3 раза (95% ДИ = 1,5 – 13,0); эмоциональных расстройств – в 4,6 раза (95% ДИ = 1,3 – 15,9), тревожных расстройств – в 3,5 раза (95% ДИ = 1,0 – 12,4); расстройств аутистического спектра – от 0 до 8%. Крайне интересным оказался тот факт, что отмеченные родителями поведенческие нарушения в возрасте 2,5 и 6 лет являлись независимыми предикторами психиатрических нарушений у детей в возрасте 11 лет [113].

Распространенность и степень выраженности расстройств поведения у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении к настоящему времени изучена недостаточно, что требует проведения дополнительных исследований в этой области.

1.4.5. Нейросенсорные расстройства у недоношенных детей

Согласно различным научным источникам у недоношенных детей чаще встречаются нарушения органов зрения и патология органов слуха [1]. Причиной нарушений зрительного анализатора могут быть: поражение зрения в следствии ретинопатии недоношенных; повреждение зрительного нерва из-за неблагоприятных воздействий инфекционного агента. В зависимости от выборки пациентов и качества оказания медицинской помощи частота выраженных нарушений зрения у глубоконедоношенных детей по данным различных авторов может достигать от 4,6% [117–120] до 25% [121].

Нарушения органов слуха в среднем варьирует от 0,9 до 2,5%, суммарная частота нарушений слуха тяжелой и средней тяжести достигает 5% [1, 122].

Несмотря на кажущуюся невысокую распространенность функциональных нарушений органов зрения и слуха, важно учитывать, что недоношенность является одной из главных причин развития данных состояний, значительно снижающих не только социальную адаптацию детей, но и качество жизни. Так, в США преждевременные роды ассоциированы с 35% нарушениями органов зрения и 25% расстройствами органов слуха в детском возрасте [123].

В настоящее время в отечественной медицинской литературе данные о нейросенсорных нарушениях у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ представлены недостаточно и требуют проведения дополнительных исследований.

1.5. Значимость методов нейровизуализации в предикации неврологических нарушений у недоношенных детей

В ряде клинических наблюдений отмечено, что у недоношенных детей встречаются повреждения серого и белого вещества головного мозга, приводящие к двигательным, когнитивным и нейросенсорным нарушениям [124]. Согласно различным источникам, известно, что незначительные диффузные повреждения белого вещества головного мозга могут быть обнаружены у 50 – 80% детей, рожденных на сроке до 32 недель гестации [125, 126].

Для диагностики локализации, распространенности и выраженности повреждения вещества головного мозга в клинической практике применяют ультразвуковое исследования (НСГ) и МРТ. Как известно, эти методы являются неинвазивными. НСГ является простым и экономически не обременительным методом, не требующим транспортировки ребенка и создания специальных условий для его проведения (наркоз). Эффективность

обоих методов диагностики во многом зависит от качества оборудования и практических навыков оператора.

НСГ позволяет диагностировать: повреждения белого вещества головного мозга, кровоизлияния в герминативный матрикс, внутрижелудочковые кровоизлияния [124, 127, 128].

Из-за ограничений визуализации диагностика повреждений другой локализации, таких как изменения в стволе мозга и гиппокампе, геморрагические и ишемические поражение мозжечка, некистозная форма ПВЛ, диффузные изменения серого вещества головного мозга затруднительна или практически невозможна [129].

Кроме того, НСГ обладает невысокой чувствительностью в отношении предикации нарушений когнитивного развития у детей [33].

МРТ, в отличие от НСГ, позволяет провести более полную оценку и практически детальную визуализацию всех структур головного мозга у глубоконедоношенных новорожденных [124, 130].

С учетом определенной специфики режимов МР сканирования можно оценить [124]:

- зону границы серого и белого вещества головного мозга (T1-взвешенное изображение);
- миелинизацию нейронов головного мозга (продольное сканирование, T1- и T2-взвешенное изображение);
- ишемическую патологию сосудистого генеза (диффузионно-взвешенное изображение);
- поражения сосудов Вилизиева круга и его эфферентных ветвей (3D МР-ангиография);
- кровоизлияния в вещество головного мозга (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости);
- очаговые (более 1 мм) и диффузные поражения белого вещества головного мозга (T2-взвешенные изображения и FLAIR (англ.

Fluid Attenuated Inversion Recovery) – импульсная последовательность инверсия-восстановление с длинным временем инверсии для получения изображений со сниженным сигналом свободной воды, используемая для устранения влияния жидкости в получаемом изображении) [124].

Изучению информативности НСГ и МРТ в связи с возможными причинами неврологических исходов у недоношенных детей посвящены различные исследования [131]. Так, вентрикуломегалия, выявляемая при НСГ, ассоциирована с повышением риска развития двигательных и когнитивных нарушений. Это обусловлено развитием ишемии, гипоксии и воспалительных изменений близлежащих и отдаленных структур белого вещества головного мозга [132–134].

Тем не менее, в большинстве случаев МР-исследование обладает большей информативностью в отношении развития неблагоприятных отдаленных неврологических исходов. Например, в исследовании М. Mirmiran и соавт. (2004) чувствительность и специфичность МРТ в предикации ДЦП составили 71 и 91% в возрасте 20 месяцев жизни; 86 и 89%, соответственно, в возрасте 31 месяца жизни. В том же исследовании, чувствительность и специфичность метода НСГ составили 29 и 86% в возрасте 20 месяцев жизни; 43 и 82%, соответственно, в возрасте 31 месяца жизни [135].

Согласно данным мета-анализа J.M. George (2018), раннее проведение МРТ головного мозга позволяет прогнозировать развитие ДЦП с чувствительностью 100% и специфичностью 93%; двигательные нарушения – с чувствительностью 89% и специфичностью 98% [136].

Причины развития ДЦП в зависимости от данных УЗИ и МРТ головного мозга новорожденных различаются по данным разных исследований, что диктует необходимость дальнейшего научного поиска [94–96].

Дальнейшие клинические исследования должны быть направлены на сравнительный анализ чувствительности (эффективности) МРТ и НСГ в предикации различных неврологических нарушений у детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ [34, 35].

Транскраниальная доплерография (ТКДГ) – методика ультразвукового исследования кровоснабжения головного мозга, позволяющая оценить кровотоки по внутричерепным сосудам. Метод часто используется совместно с другими исследованиями. По данным J.U. Regula (2014) транскраниальная доплерография (ТКДГ) подтверждает наличие церебрального вазоспазма при всех формах ВЖК, в том числе возникающих при гипертензии, под влиянием антикоагулянтных и антитромботических средств, артериовенозных мальформаций, что согласуется с гипотезой о том, что не процесс, вызывающий кровотечение, а сама кровь способствует возникновению вазоспазма [137]. Необходима оценка отдаленных неврологических исходов у недоношенных детей с диагностированным вазоспазмом и без него. В настоящий момент не известны показатели кровотока, насыщения кислородом и углекислым газом у недоношенных детей, при которых наступают необратимые изменения в веществе головного мозга [138].

1.6. Роль нейрофизиологических методов (ЭЭГ, аЭЭГ) в предикации неврологических нарушений

Электроэнцефалография (ЭЭГ) – неинвазивный метод исследования функционального состояния головного мозга путём регистрации его биоэлектрической активности. ЭЭГ позволяет оценить степень функциональных изменений ЦНС как в целом, так и отдельных систем [139]. Особую значимость результаты ЭЭГ имеют у детей с неонатальными судорогами [140, 141]. Для подтверждения судорог у новорожденных требуется выявление пароксизмальных изменений ЭЭГ. У недоношенных

новорожденных высока частота судорог, выявляющихся только по данным ЭЭГ без клинических проявлений, что подчеркивает важную роль видео-ЭЭГ мониторинга (ВЭМ) [105].

По данным М. Périvier и соавт., (2016), степень тяжести нарушений, выявленных на ЭЭГ, а также их перманентный характер, являются независимыми предикторами нарушений самостоятельной ходьбы в возрасте 2-х лет жизни. Так, после коррективки на ГВ новорожденного, отношение шансов (ОШ) нарушений ходьбы при приходящих изменениях ЭЭГ средней тяжести составило 1,72 (95% ДИ = 1,27 – 2,33), при тяжелых перманентных изменениях – 36,82 (95% ДИ = 4,52 – 299,8) [142].

По данным М.Г. Дегтяревой (2009), основными критериями оценки степени тяжести нарушения функционального состояния ЦНС у новорожденных, в том числе, с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, являются характеристики фонового ЭЭГ-паттерна, тогда как наличие патологических видов активности, является дополнительным критерием [140]. Основным инструментом для анализа записанных данных при ВЭМ церебральных функций является амплитудно-интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ). Тренд аЭЭГ рассчитывается по всем записанным ЭЭГ-отведениям или по каждому отведению в отдельности.

С целью предикации различных неврологических состояний у новорожденных разработаны специальные шкалы [143]; Х. Zhu и соавт., (2018) была показана высокая специфичность и чувствительность аЭЭГ в прогнозировании развития ГИЭ у недоношенных новорожденных [144].

Согласно данным систематического обзора Е.Р. Fogtmann и соавт., (2017), общая чувствительность предикации неблагоприятного неврологического исхода средней или высокой тяжести, по данным аЭЭГ, составляет 83% (95% ДИ = 69% – 92%), специфичность – 83% (95% ДИ = 77% – 87%) [145].

Согласно данным научных исследований, проведенных в Германии, параметры аЭЭГ, наблюдаемые в течение первых 72 ч жизни, были связаны с изменением объема серого вещества головного мозга, бипариетальным размером головного мозга и трансцереbellарным диаметром, по данным МРТ [146]. Тем не менее, не все верифицированные на МРТ изменения нашли свое отражение при оценке аЭЭГ [147]. Сочетание нейрофизиологических методов и методов нейровизуализации позволяет более точно прогнозировать неврологические исходы у детей двух лет жизни скорректированного возраста [146].

Таким образом, не смотря на то, что особенности результатов записи ЭЭГ недоношенных новорожденных достаточно подробно описаны в медицинской литературе, анализ связи результатов ЭЭГ с отдаленными неврологическими исходами в настоящее время остается открытым и требует проведения дополнительных исследований [148].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих).

В рамках работы с 2015 по 2020 годы обследовано 297 недоношенных детей, из которых 123 детей были включены в исследование: 52 ребенка (43,7%) с массой тела при рождении 500-999 г составили группу ЭНМТ, 67 детей (56,3%) с массой тела при рождении 1000-1499 г – группу ОНМТ и 4 детей, рожденных с массой тела менее 500 грамм (450-495 граммов), составили группу детей с запредельно низкой массой тела при рождении (ЗНМТ) и были описаны как серия клинических наблюдений.

Родители или законные представители обследованных пациентов подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол, брошюра пациента, текст информированного согласия одобрены комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава Российской Федерации (Протокол № 14 от 10.12.2019 года).

Обследование пациентов состояло из нескольких этапов. В рамках стационарного наблюдения клинико-лабораторное обследование в неонатальном периоде проведено в соответствии с приказом Минздрава Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология». В консультативном педиатрическом отделении проведено катamnестическое наблюдение детей в ПКВ 40 недель, в СВ 6, 12, 18 и 24 месяцев жизни.

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами были выделены следующие клинические группы:

группа ЭНМТ – обследованные дети с весом при рождении 500-999 грамм (n = 52);

группа ОНМТ – обследованные дети с весом при рождении 1000-1499 грамм (n = 67).

Описана серия клинических наблюдений детей с запредельно низкой массой тела при рождении (ЗНМТ), рожденных с весом 450 – 495 г, на сроке гестации менее 27 недель (n=4).

Для решения задач 1 и 2 проведено проспективное исследование случай-контроль. Для решения задачи 1 группу детей с ДЦП составили 17 пациентов. Группу контроля составили 102 ребенка без ДЦП. Для решения задачи 2 группу детей со структурной эпилепсией составили 12 детей. Группу контроля составили 107 детей без эпилепсии. Для решения задач 3 и 4 проведено проспективное когортное исследование. Осуществлен

сравнительный анализ показателей моторного и психо-речевого развития, неврологических исходов и данных инструментального обследования у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. Для решения задачи 5 проведен сравнительный анализ ante-, intra- и постнатальных факторов риска развития неврологического дефицита у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Предложенная шкала оценки риска формирования ДЦП основана на анализе выявленных факторов риска с учетом их значимости. Для проверки чувствительности и специфичности шкалы проведен ROC-анализ.

2.2. Критерии включения в исследование и исключения из него

Критерии включения в исследование:

- Дети, родившиеся с ЭНМТ и ОНМТ, на сроке гестации 32 и менее недель, в возрасте от 0 до 24 скорректированных месяцев;
- Первый осмотр врача-невролога до 40 недель ПКВ;
- Добровольное информированное согласие родителей или официальных представителей ребенка на включение в исследование.

Критерии невключения в исследование:

- Пороки развития головного мозга и другие врожденные аномалии развития новорожденного;
- Генетически подтвержденная синдромальная форма патологии;
- Первый осмотр врача-невролога позже 40 недель ПКВ;
- Дети старше 24 скорректированных месяцев жизни.

Критерии исключения из исследования:

- Отсутствие возможности со стороны пациента или официальных представителей продолжить проведение всех запланированных в исследовании мероприятий.

2.3. Клинико-анамнестическая характеристика детей, включенных в исследование

Из 123 детей, включенных в исследование, 52 ребенка (43,7%) родились с массой от 500 до 999 г – группа ЭНМТ, 67 детей (56,3%) родились с массой от 1000 до 1499 г – группа ОНМТ, 4 детей с массой тела при рождении от 450 до 495 грамм были выделены в группу ЗНМТ и описаны как серия клинических наблюдений.

Особенности течения беременности пациенток, включенных в исследование, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Особенности течения беременности пациенток, включенных в исследование

Осложненное течение беременности	ЭНМТ n, (%)	ОНМТ n, (%)	p-value
Многоплодная беременность	22 (42,3)	38 (56,7)	0,085
Фето-фетальный синдром	3 (5,8)	0	0,081
Фето-плацентарная недостаточность	18 (34,6)	13 (19,4)	0,048
Маточно-плацентарная недостаточность	10 (19,2)	4 (6,0)	0,026
Задержка внутриутробного развития плода	17 (32,7)	10 (14,9)	0,019
Угроза прерывания беременности	47 (90,4)	52 (77,6)	0,053
Гестационная артериальная гипертензия	10 (19,2)	7 (10,4)	0,137
Презекламсия	12 (23,1)	14 (20,9)	0,473
Гестационный сахарный диабет	5 (9,6)	4 (6,0)	0,343
Маловодие	0	10 (14,9)	0,002
Амниоцентез	4 (7,7)	0	0,034
ОРВИ	13 (25,0)	8 (11,9)	0,054
Хориоамнионит	3 (5,8)	0	0,081
Наследственные тромбофилии	9 (17,3)	2 (3,0)	0,009

Частота преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии и гестационного сахарного диабета не различалась в группах сравнения. Частота многоплодной беременности была несколько ниже в группе ЭНМТ – она составила 42,3% в группе ЭНМТ и 56,7% в группе ОНМТ ($p = 0,085$). Фето-фетальный синдром был отмечен у 3 (5,8%) беременных женщин группы ЭНМТ.

Фето-плацентарная недостаточность, маточно-плацентарная недостаточность и задержка внутриутробного развития плода значимо чаще встречались в группе ЭНМТ. Частота фето-плацентарной недостаточности составила 34,6% в группе ЭНМТ и 19,4% в группе ОНМТ ($p = 0,048$); частота маточно-плацентарной недостаточности составила 19,2% и 6,0%, соответственно ($p = 0,026$); частота задержки внутриутробного развития плода составила 32,7% и 14,9%, соответственно ($p = 0,019$). Угроза прерывания беременности была частым осложнением в обеих группах и несколько чаще встречалась в группе ЭНМТ (90,4%), чем в группе ОНМТ (77,6%), $p = 0,053$.

Маловодие отмечено у 10 (14,9%) беременных женщин группы ОНМТ, что связано с особенностями возникновения данного состояния и спецификой постановки диагноза на более поздних сроках беременности. Потребность в проведении амниоцентеза возникла у 4 (7,7%) беременных женщин группы ЭНМТ ($p = 0,034$).

ОРВИ несколько чаще выявлено у беременных в группе ЭНМТ (25,0%), чем в группе ОНМТ (11,9%), $p = 0,054$, а хориоамнионит был диагностирован у 3 (5,8%) беременных пациенток группы ЭНМТ ($p = 0,081$).

Примечательно, что наличие наследственных тромбофилий ассоциировано с рождением детей с ЭНМТ. Наследственные тромбофилии выявлены у 17,3% беременных женщин группы ЭНМТ и у 3,0% - группы ОНМТ ($p = 0,009$).

В группе ЗНМТ все беременности были одноплодными, особенности течения беременности представлены в табл. 4.

Таблица 4

Особенности течения беременности пациенток группы ЗНМТ

Осложненное течение беременности	Пациент И.	Пациент Б.	Пациент Е.	Пациент А.
Фето-плацентарная недостаточность	+	-	+	+
Маточно-плацентарная недостаточность	-	-	+	+
Угроза прерывания беременности	+	-	+	-
Гестационная артериальная гипертензия	-	+	-	-
Преэклампсия	-	+	+	+
Маловодие	-	+	-	-
ОРВИ	-	-	+	-

Как показано в табл. 4, осложнениями течения беременности у данных пациенток были: фето-плацентарная недостаточность (n=3), маточно-плацентарная недостаточность (n=2), угроза прерывания беременности (n=2), гестационная артериальная гипертензия (n=2), преэклампсия (n= 2), маловодие (n=1), ОРВИ (n=1), возможно их сочетание.

Особенности родоразрешения и состояния новорожденного при рождении представлены в табл. 5.

Таблица 5

Особенности родоразрешения и оценка состояния новорожденных, включенных в исследование

Показатель	ЭНМТ (n = 52)	ОНМТ (n = 67)	p-value
Роды путем операции кесарева сечения	51 (98,1%)	56 (83,6%)	0,008
Роды через естественные родовые пути	1 (1,9%)	11 (16,4%)	
Пол (мужской)	29 (55,8%)	30 (44,8%)	0,157
Гестационный возраст, недель	27,7 ± 2,0	29,9 ± 1,7	<0,001

Вес при рождении, г	892,5 (717,5 – 979)	1370 (1200 – 1485)	<0,001
Длина тела при рождении, см	33 (31,5 – 34,75)	38 (37 – 41)	<0,001
Оценка по шкале Апгар (1 минута жизни), баллов	5 (4 – 6)	6 (5 – 6)	0,008
Оценка по шкале Апгар (5 минута жизни), баллов	7 (6 – 7)	7 (7 – 7)	0,002
Тяжелая асфиксия при рождении	9 (17,3%)	1 (1,5%)	0,002
Преждевременное излитие околоплодных вод	5 (9,6%)	2 (3,0%)	0,129
Раннее излитие околоплодных вод	21 (40,4%)	22 (32,8%)	0,255
Отслойка плаценты	0	3 (4,5%)	0,175

Как показано в табл. 5, частота родоразрешения путем операции кесарева сечения была выше в группе ЭНМТ (98,1%), чем в группе ОНМТ (83,6%) ($p = 0,008$). Срок родоразрешения составил $27,7 \pm 2,0$ недель в группе ЭНМТ и $29,9 \pm 1,7$ недель в группе ОНМТ ($p < 0,001$). Вес при рождении – 892,5 (717,5 – 979) и 1370 (1200 – 1485) г в группах ЭНМТ и ОНМТ соответственно ($p < 0,001$). Длина тела при рождении – 33 (31 – 34,75) см в группе ЭНМТ и 38 (37 – 41) см в группе ОНМТ ($p < 0,001$). Число рожденных мальчиков было на 11% выше в группе ЭНМТ, однако статистический анализ данных не выявил значимых различий по этому показателю ($p = 0,157$).

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила 5 (4 – 6) баллов в группе ЭНМТ и 6 (5 – 6) баллов в группе ОНМТ ($p = 0,008$); оценка по шкале Апгар на пятой минуте жизни составила 7 (6 – 7) баллов в группе ЭНМТ и 7 (7 – 7) баллов в группе ОНМТ ($p = 0,002$). Тяжелая асфиксия при рождении была диагностирована в 17,3% наблюдений группы ЭНМТ и в 1,5% наблюдений группы ОНМТ ($p = 0,002$).

Частота преждевременного излития околоплодных вод и раннего излития околоплодных вод была сопоставима в группах сравнения. Отслойка плаценты была диагностирована у 3 (4,5%) пациенток группы ОНМТ, что

связано с особенностями постановки данного диагноза на более поздних сроках беременности.

Особенности родоразрешения и состояния новорожденных детей с ЗНМТ при рождении представлены в табл. 6.

Таблица 6

Особенности родоразрешения и оценка состояния новорожденных с ЗНМТ, включенных в исследование

Показатель	Пациент И.	Пациент Б.	Пациент Е.	Пациент А.
Роды путем операции кесарева сечения	+	+	+	+
Пол	Ж	Ж	Ж	Ж
Гестационный возраст, недель	26	25	28	27
Вес при рождении, г	490	495	485	450
Длина тела при рождении, см	31	30	28	30
Оценка по шкале Апгар (1 минута жизни), баллов	5	6	1	5
Оценка по шкале Апгар (5 минута жизни), баллов	6	7	5	6
Тяжелая асфиксия при рождении	-	-	+	+

Все дети группы ЗНМТ были рождены путем операции кесарева сечения, пол всех детей – женский (табл. 6). ГВ от 25 до 28 недель, вес при рождении – от 450 до 495 г, длина тела – от 28 до 31 см. Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни – от 1 до 6 баллов, на 5 минуте жизни – от 5 до 7 баллов. Тяжелая асфиксия при рождении была диагностирована в двух случаях.

2.4. Методы исследования

2.4.1. Стандартные методы исследования

Полное клинико-лабораторное обследование в неонатальном периоде проведено в соответствии с приказом Минздрава Российской Федерации от

15 ноября 2012 г. № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология». В консультативном педиатрическом отделении проведено катamnестическое наблюдение детей в ПКВ 40 недель, в СВ 6, 12, 18 и 24 месяцев жизни.

2.4.2. Общеклинические методы исследования

- Опрос родителей ребенка, сбор анамнестических данных;
- Оценка неврологического статуса в зависимости от возраста проводилась по методикам Балард (1991), Л.О. Бадаляна (1998), с выявлением и детальным описанием отклонений от возрастной нормы;
- Двигательные нарушения оценивались с помощью шкалы глобальных моторных функций GMFCS (Gross Motor Function Classification System, Palisano et al., 1997);
- Оценка моторного и психо-речевого развития ребенка проводилась с использованием шкалы ментального развития Гриффитс (1996) и календарного метода (2012);
- Неврологический диагноз сформулирован в соответствии с классификацией последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни, разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) и Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10).

2.4.3. Специальные инструментальные методы исследования

- НСГ с доплерографией проведена всем пациентам в возрасте 40 недель ПКВ, в СВ 6 и 12 месяцев. Исследования выполнены на аппаратах Vivid q GE, Mindray M7, Siemens ACUSON S2000 с использованием секторных датчиков с частотой 5-10 МГц и линейных датчиков 7-14 МГц. Всего проведено 375

исследований. По данным НСГ были выявлены незрелость структур головного мозга, последствия ВЖК, паренхиматозное кровоизлияние, расширение наружных и внутренних ликворных пространств, ПВЛ, повышение или снижение скорости кровотока в передней мозговой артерии, средней мозговой артерии, внутренней мозговой вене, повышение или снижение индекса резистентности в передней мозговой артерии, средней мозговой артерии, внутренней мозговой вене;

- МРТ головного мозга проведена всем пациентам в возрасте 12, 18 и 24 скорректированных месяцев жизни на аппарате Siemens Magnetom Verio с индукцией магнитного поля 3 Тл, оснащенный специализированной педиатрической катушкой и МР-совместимым аппаратом ИВЛ. В ходе исследования были использованы режимы T1, T2, DWI, FLAIR, SWI (susceptibility weighted imaging), спектроскопия. Всего проведено 369 исследований. По результатам выявлены структурные изменения: последствия ВЖК, паренхиматозное кровоизлияние, расширение наружных и внутренних ликворных пространств, перивентрикулярный глиоз, ПВЛ);
- ЭЭГ проводилась всем пациентам в возрасте 40 недель ПКВ, в СВ 6, 12, 18 и 24 месяцев. Исследования проведены на аппарате Электроэнцефалограф-регистратор «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» с использованием 13- и 19-канальной электродной системы. Всего сделано 615 исследований. По результатам оценивались: основная корковая ритмика и ее соответствие возрастной норме, наличие икctalьной и/или межикctalьной эпилептиформной активности.
- Амплитудно-интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ) проведена пациентам при достижении ПКВ 38-40 недель. Исследование проведено на

аппаратах Olympic CFM 6000, версия 2.0, Natus Olympic Brainz Monitor, с использованием 5-канальной записи. Всего проведено 375 исследований.

2.5. Методы статистической обработки данных

Для статистического анализа и построения графиков использован пакет статистических программ GraphPad Prism (GraphPad Software, США).

Для определения нормальности распределения использован обобщённый тест Д'Агостино-Пирсона.

Параметрические количественные данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение, для сравнения групп использовали t-test (t-Критерий Стьюдента).

Непараметрические количественные данные представлены как медиана и интерквартильный размах, для сравнения групп использовали критерий Манна-Уитни.

Качественные данные представлены как абсолютное значение и процент, для сравнения групп использован точный тест Фишера.

Для оценки шкалы риска формирования ДЦП проведен ROC-анализ с оценкой площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата, прогностической ценности отрицательного результата.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Факторы риска развития детского церебрального паралича у обследованных детей

Проанализированы особенности течения беременности, родов и раннего неонатального периода, ассоциированные с развитием неврологического дефицита у глубоконедоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Группу детей с неблагоприятным неврологическим исходом

(формирование ДЦП) составили 17 детей (ДЦП +). Группу контроля составили 102 ребенка без ДЦП (ДЦП –).

Особенности течения беременности представлены в табл. 7.

Таблица 7.

Особенности течения беременности пациенток, включенных в исследование

Осложненное течение беременности	ДЦП + n = 17, (%)	ДЦП – n = 102, (%)	p-value
Многоплодная беременность	2 (11,8)	58 (56,9)	<0,001
Фето-фетальный синдром	1 (5,9)	2 (2,0)	0,373
Фето-плацентарная недостаточность	5 (29,4)	26 (25,5)	0,469
Маточно-плацентарная недостаточность	3 (17,7)	11 (10,8)	0,320
Задержка внутриутробного развития плода	4 (23,5)	23 (22,6)	0,572
Угроза прерывания беременности	16 (94,1)	74 (72,6)	0,044
Гестационная артериальная гипертензия	2 (11,8)	15 (14,7)	0,548
Преэклампсия	2 (11,8)	24 (23,5)	0,227
Гестационный сахарный диабет	0 (0)	9 (8,8)	0,237
Маловодие	2 (11,8)	8 (7,8)	0,434
Амниоцентез	1 (5,9)	3 (2,9)	0,465
ОРВИ	4 (23,5)	17 (16,7)	0,348
Хориоамнионит	1 (5,9)	2 (2,0)	0,373
Наследственные тромбофилии	2 (11,8)	9 (8,8)	0,488

Факторами, достоверно различающимися в группах сравнения, оказались: многоплодная беременность (11,8% беременных в группе с ДЦП и у 56,9% беременных в группе без ДЦП, $p < 0,001$) и угроза прерывания беременности (94,1% и 72,6%, $p = 0,044$). Частота фето-фетального синдрома составила 5,9% в группе с ДЦП и 2,0% в группе без ДЦП ($p = 0,373$). Частота фето-плацентарной недостаточности составила 29,4% в группе с ДЦП и 25,5% в группе без ДЦП ($p = 0,469$). Частота маточно-плацентарной

недостаточности составила 17,7% в группе с ДЦП и 10,8% в группе без ДЦП ($p = 0,320$). Частота задержки внутриутробного развития была сопоставима в группах сравнения – 23,5% и 22,6% ($p = 0,572$).

Не было выявлено различий в частоте таких осложнений, как гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, маловодие. Частота угрозы прерывания беременности составила 94,1% в группе с ДЦП и 81,4% в группе без ДЦП ($p = 0,173$). Частота гестационной артериальной гипертензии составила 11,8% в группе с ДЦП и 14,7% в группе без ДЦП ($p = 0,548$). Частота преэклампсии составила 11,8% в группе с ДЦП и 23,5% в группе без ДЦП ($p = 0,227$). Гестационный сахарный диабет не выявлен у беременных группы ДЦП и имел место у 9 (8,8%) беременных женщин группы без ДЦП ($p = 0,237$). Маловодие во время беременности было отмечено у 11,8% женщин в группе ДЦП и у 7,8% женщин в группе без ДЦП ($p = 0,434$).

Ни перенесенное ОРВИ во время данной беременности, ни развитие хориоамнионита не повлияло на формирование ДЦП. Частота ОРВИ составила 23,5% в группе с ДЦП и 16,7% в группе без ДЦП ($p = 0,348$). Частота хориоамнионита составила 5,9% в группе с ДЦП и 2,0% в группе без ДЦП ($p = 0,373$). Наследственные тромбофилии имели место у 11,8% беременных группы с ДЦП и у 8,8% беременных группы без ДЦП ($p = 0,488$).

Особенности родоразрешения и оценка состояния новорожденных, включенных в исследование, представлены в табл. 8.

Таблица 8

Особенности родоразрешения и оценка состояния новорожденных при рождении

Показатель	ДЦП + (n = 17)	ДЦП – (n = 102)	p-value
Угроза прерывания беременности	16 (94,1%)	74 (72,6%)	0,044
Мужской пол	11 (64,7%)	48 (47%)	0,149
Гестационный возраст, недель	27,2 ± 2,2	29,2 ± 2,0	<0,001

Вес при рождении, г	830 (660–957,5)	1164 (979–1407)	<0,001
Длина тела при рождении, см	33 (31–35)	37 (34 – 39)	<0,001
Оценка по шкале Апгар (1-я минута жизни), баллы	5 (2,5–5,5)	6 (5–6)	0,006
Оценка по шкале Апгар (5-я минута жизни), баллы	6 (4,5–7)	7 (7–7)	0,003
Тяжелая асфиксия при рождении	5 (29,4%)	5 (4,9%)	0,005
Преждевременное излитие околоплодных вод	3 (17,7%)	4 (3,9%)	0,059
Раннее излитие околоплодных вод	10 (58,8%)	33 (32,4%)	0,035
Отслойка плаценты	0 (0%)	3 (2,9%)	0,627
Кесарево сечение	15 (88,2%)	92 (90,2%)	0,538
Физиологические роды	2 (11,8%)	10 (9,8%)	

Характер родоразрешения не оказывал влияние на развитие ДЦП в скорректированном возрасте двух лет жизни – 88,2% детей в группе с ДЦП и 90,2% детей в группе без ДЦП были рождены путем операции кесарева сечения ($p = 0,538$), остальные дети были рождены через естественные родовые пути (табл. 8). Срок родоразрешения был в среднем на 2 недели ниже в группе детей с ДЦП в сравнении с группой детей без ДЦП – $27,2 \pm 2,2$ недель и $29,2 \pm 2,0$ недель соответственно ($p < 0,001$). Вес при рождении также был в среднем на 334 г ниже в группе детей с ДЦП в сравнении с группой детей без ДЦП – 830 (660 – 957,5) г и 1164 (979 – 1407) г соответственно ($p < 0,001$). Длина тела при рождении была в среднем на 4 см ниже в группе детей с ДЦП относительно группы детей без ДЦП – 33 (31 – 35) см и 37 (34 – 39) см соответственно ($p < 0,001$).

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила 5 (2,5 – 5,5) баллов в группе с ДЦП и 6 (5 – 6) баллов в группе без ДЦП ($p = 0,006$). Оценка по шкале Апгар на пятой минуте жизни составила 6 (4,5 – 7) баллов в группе с ДЦП и 7 (7 – 7) баллов в группе без ДЦП ($p = 0,003$). Также в группе с ДЦП в сравнении с группой без ДЦП чаще имела место асфиксия в родах – 29,4% и 4,9%, соответственно ($p = 0,005$).

Такое осложнение родовой деятельности как преждевременное излитие околоплодных вод встречалось у 17,7% беременных женщин в группе с ДЦП и у 3,9% в группе без ДЦП, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,059$). Раннее излитие околоплодных вод встречалось у 58,8% беременных группы ДЦП и у 32,4% беременных в группе без ДЦП ($p = 0,035$). Редким осложнением была отслойка нормально расположенной плаценты, которая имела место у 3 (2,9%) беременных женщин группы без ДЦП ($p = 0,267$).

В табл. 9 представлены инфекционные состояния, отягощающие период новорожденности, выявленные у обследованных пациентов.

Таблица 9

Инфекционные заболевания периода новорожденности у детей,
включенных в исследование

Показатель	ДЦП + n = 17, (%)	ДЦП – n = 102, (%)	p-value
Врожденный сепсис	11 (64,7)	11 (10,8)	<0,001
Врожденная пневмония	7 (41,2)	54 (52,9)	0,262
Цитомегаловирусная инфекция	2 (11,8)	3 (2,9)	0,148
Некротизирующий энтероколит	5 (29,4)	16 (15,7)	0,151

При оценке инфекционных заболеваний, отягощающих течение периода новорожденных (табл. 9) показано, что только наличие врожденного сепсиса было связано с неблагоприятным неврологическим исходом. Диагноз врожденного сепсиса устанавливали при наличии у ребенка очага инфекции или положительной гемокультуры, признаков синдрома системного воспалительного ответа, как минимум один из которых являлся гематологическим, а также симптомов полиорганной недостаточности [149].

Врожденный сепсис был диагностирован у 64,7% детей группы ДЦП и у 10,8% детей в группе без ДЦП ($p < 0,001$). Врожденная пневмония не

оказывала столь выраженного влияния – она встречалась у 41,2% детей группы ДЦП и у 52,9% детей в группе без ДЦП ($p = 0,262$).

ЦМВ-инфекция имела место у 2 (11,8%) детей группы ДЦП и у 3 (2,9%) детей в группе без ДЦП ($p = 0,148$). Частота некротизирующего энтероколита значимо не различалась в группах сравнения – 29,4% в группе с ДЦП и 15,7% в группе без ДЦП ($p = 0,151$).

Была проведена оценка заболеваний ССС и нарушений гемостаза в раннем неонатальном периоде, ассоциированных с развитием неврологического дефицита у глубоконедоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении (табл. 10).

Таблица 10

Заболевания сердечно-сосудистой системы и нарушения гемостаза в периоде новорожденности у детей, включенных в исследование

Показатель	ДЦП + n = 17, (%)	ДЦП – n = 102, (%)	p-value
Недостаточность кровообращения 1-й степени	0 (0)	5 (4,9)	0,456
Недостаточность кровообращения 2-й степени	5 (29,4)	3 (2,9)	0,001
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	14 (82,4)	17 (16,7)	<0,001
Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток	5 (29,4)	31 (30,4)	0,591
Врожденный порок сердца	4 (23,5)	16 (15,7)	0,311

Согласно полученным результатам, у детей группы ДЦП достоверно чаще имела место недостаточность кровообращения (НК) 2-й степени (29,4%), чем у детей без ДЦП (2,9%) ($p = 0,001$). НК 1-й степени была диагностирована у 5 (4,9%) детей без ДЦП, её частота не различалась в группах сравнения ($p = 0,456$). Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) встречался у 82,4% детей

группы ДЦП и у 16,7% детей без ДЦП ($p < 0,001$). Частота наличия гемодинамически значимого функционирующего артериального протока не различалась в группах сравнения (29,4% и 30,4%, $p = 0,591$), как и частота наличия врожденных пороков сердца (23,5% и 15,7%, $p = 0,311$).

Структура заболеваемости дыхательной системы у новорожденных представлена в табл. 11.

Таблица 11.

Заболевания дыхательной системы у новорожденных, включенных в исследование

Показатель	ДЦП + n = 17, (%)	ДЦП – n = 102, (%)	p-value
Пневмония	16 (94,1)	93 (91,2)	0,566
Респираторный дистресс-синдром	11 (64,7)	43 (42,2)	0,071
Бронхо-легочная дисплазия	13 (76,5)	29 (28,4)	<0,001
Апноэ	7 (41,2)	12 (11,8)	0,006
Легочное кровотечение	3 (17,7)	3 (2,9)	0,037
Ателектаз легкого	5 (29,4)	2 (2,0)	0,001
Спонтанный пневмоторакс	1 (5,9)	2 (2,0)	0,373

Согласно табл.11, среди всех заболеваний органов дыхания ведущее место занимали пневмония, респираторный дистресс-синдром (РДС) и бронхо-легочная дисплазия (БЛД). Частота встречаемости пневмонии не различалась в группе с ДЦП и группе без ДЦП (94,1% и 91,2%, $p = 0,566$). РДС несколько чаще диагностировался в группе детей с ДЦП в сравнении с группой без ДЦП, однако различия не достигли уровня статистической значимости (64,7% и 42,2% соответственно, $p = 0,071$). У детей группы ДЦП чаще имела место БЛД, чем у детей без ДЦП – 76,5% и 28,4% ($p < 0,001$). Частота апноэ была выше в группе с ДЦП чем в группе без ДЦП – 41,2% и 11,8% ($p = 0,006$). Легочное кровотечение было диагностировано у 17,7% детей группы ДЦП и у 2,9% детей группы без ДЦП ($p = 0,037$), ателектаз легкого – у 29,4% детей группы ДЦП и у 2,0% детей без ДЦП ($p = 0,001$).

При оценке систем пищеварения и эндокринной регуляции у новорожденных детей, включенных в исследование, были выявлены патологические состояния, представленные в табл. 12.

Таблица 12

Нарушения системы пищеварения и эндокринной регуляции в
неонатальном периоде у обследованных детей

Показатель	ДЦП + n = 17, (%)	ДЦП – n = 102, (%)	p-value
Динамическая кишечная непроходимость	1 (5,9)	1 (1,0)	0,266
Некротизирующий энтероколит	5 (29,4)	16 (15,7)	0,151
Гипергликемия	7 (41,2)	8 (7,8)	0,001
Гипогликемия	1 (5,9)	2 (2,0)	0,373

В структуре нарушений системы пищеварения новорожденных ведущее место занимал некротизирующий энтероколит, который чаще диагностировался у детей в группе с ДЦП в сравнении с группой без ДЦП (29,4% и 15,7% соответственно), однако различия были статистически незначимы ($p = 0,151$). Динамическая кишечная непроходимость выявлена у 1 (5,9%) ребенка группы ДЦП и у 1 (1,0%) ребенка группы без ДЦП ($p = 0,266$). Гипергликемия значимо чаще встречалась у детей группы ДЦП, чем в группе без ДЦП (41,2% и 7,8%, $p = 0,001$). Гипогликемия выявлена у 1 (5,9%) ребенка группы ДЦП и у 2 (2,0%) детей группы без ДЦП ($p = 0,373$).

При оценке респираторной поддержки у детей, включенных в исследование получены результаты, представленные в табл. 13

Таблица 13

Виды респираторной поддержки в неонатальном периоде у
обследованных детей

Показатель	ДЦП + n = 17, (%)	ДЦП – n = 102, (%)	p-value
ВЧОВЛ (HFOV)	11 (64,7)	12 (11,8)	<0,001

ИВЛ (Biphasic)	15 (88,2)	92 (90,2)	0,538
ИВЛ (A/C)	15 (88,2)	38 (37,3)	<0,001
СИПАП (CPAP)	17 (100)	99 (97,1)	0,627

Респираторная поддержка в режиме высокочастотной осцилляторной вентиляции легких (ВЧОВЛ) проводилась 64,7% детей в группе с ДЦП и 11,8% детей в группе без ДЦП ($p < 0,001$), инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась 88,2% пациентам с ДЦП и 37,3% пациентам без ДЦП ($p < 0,001$).

Как показано в табл. 14, церебральная ишемия (ЦИ) 2-й и 3-й степени была ассоциирована с развитием ДЦП.

Таблица 14

Церебральная ишемия у новорожденных, включенных в исследование

Факторы риска	ДЦП + n = 17, (%)	ДЦП – n = 102, (%)	p-value
Церебральная ишемия 1-й степени	1 (5,9)	18 (17,7)	0,198
Церебральная ишемия 2-й степени	9 (52,9)	15 (14,7)	0,001
Церебральная ишемия 3-й степени	6 (35,3)	2 (2,0)	<0,001
Постгеморрагическая гидроцефалия	3 (17,7)	0	0,002

ЦИ 1-й степени диагностирована у 5,9% детей группы ДЦП и у 17,7% детей без ДЦП ($p = 0,198$). ЦИ 2-й степени диагностирована у 52,9% детей группы ДЦП и у 14,7% детей без ДЦП ($p = 0,001$). ЦИ 3-й степени диагностирована у 35,3% детей группы ДЦП и у 2,0% детей в группе без ДЦП ($p < 0,001$). Постгеморрагическая гидроцефалия имела место у 3 детей группы ДЦП (17,7%) и не выявлялась у детей без ДЦП ($p = 0,002$).

Проведена оценка неврологических синдромов в неонатальном периоде у детей, включенных в исследование (табл. 15).

Таблица 15

Неврологические синдромы в неонатальном периоде

	ДЦП +	ДЦП –	
--	-------	-------	--

Показатель	n = 17, (%)	n = 102, (%)	p-value
Синдром двигательных нарушений	12 (70,6)	30 (29,4)	0,002
Синдром двигательных нарушений, спастический гемипарез	4 (33,3)	0 (0)	<0,001
Синдром угнетения	10 (58,8)	27 (26,5)	0,010
Синдром возбуждения	2 (11,8)	4 (3,9)	0,204
Неонатальные судороги	9 (52,9)	9 (8,8)	<0,001

Наиболее часто были выявлены синдром двигательных нарушений и синдром угнетения. Оба синдрома ассоциированы с развитием ДЦП. Синдром двигательных нарушений встречался у 70,6% детей группы ДЦП и у 29,4% детей без ДЦП ($p = 0,002$). В структуре синдрома двигательных нарушений гемипарез имел место у 4 (23,5%) детей группы ДЦП и отсутствовал в группе без ДЦП ($p < 0,001$). Синдром угнетения встречался у 58,8% детей группы ДЦП и у 16,5% детей в группе без ДЦП ($p = 0,010$). Частота наличия синдрома возбуждения сопоставима в группах сравнения (11,8% и 3,9%, $p = 0,204$). Неонатальные судороги выявлены у 52,9% детей группы ДЦП и у 8,8% детей без ДЦП ($p < 0,001$).

В табл. 16 представлены результаты анализа структурных нарушений, выявленных по данным нейровизуализации (НСГ, МРТ) у пациентов в неонатальном периоде.

Таблица 16

Структурные нарушения, выявленные по данным нейровизуализации у новорожденных, включенных в исследование

Показатель	ДЦП + n = 17, (%)	ДЦП – n = 102, (%)	p-value
ВЖК 1-й степени антенатальное	0	5 (4,9)	0,456
ВЖК 2-й степени антенатальное	5 (29,4)	1 (1,0)	<0,001
ВЖК 3-й степени антенатальное	3 (17,7)	0	0,002
ВЖК 1-й степени постнатальное	2 (11,8)	7 (6,9)	0,378
ВЖК 2-й степени постнатальное	3 (17,7)	2 (2,0)	0,021
ВЖК 3-й степени постнатальное	1 (5,9)	0	0,143

Субарахноидальное кровоизлияние	3 (17,7)	0	0,002
Паренхиматозное кровоизлияние	1 (5,9)	0	0,143
Кровоизлияние в заднюю черепную ямку	3 (17,7)	0	0,002
Перивентрикулярная лейкомаляция	6 (35,3)	1 (1,0)	<0,001
Порэнцефалическая киста	3 (17,7)	0	0,002
Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемически-геморрагическому типу	2 (11,8)	0	0,019

У детей группы ДЦП чаще выявлялись различные нарушения церебральной структуры, в сравнении с детьми без ДЦП.

Частота антенатального и постнатального ВЖК 1-й степени достоверно не различалась в обеих группах сравнения (табл. 16). Антенатальное ВЖК 2-й степени чаще выявлялось в группе детей с ДЦП, чем в группе без ДЦП (29,4% и 1,0%, $p < 0,001$), как и постнатальное ВЖК 2-й степени (17,7% и 2,0% соответственно, $p = 0,021$). Как анте-, так и постнатальное ВЖК 3-й степени встречались только у детей группы ДЦП – у 3 (17,7%, $p = 0,002$) и 1 (5,9%, $p = 0,143$) ребенка, соответственно.

Субарахноидальное кровоизлияние диагностировано у 3 (17,7%) детей группы ДЦП ($p = 0,002$). Кровоизлияния в заднюю черепную ямку выявлены у 3 (17,7%) детей группы ДЦП ($p = 0,002$).

ПВЛ выявлена у 6 (35,3%) детей группы ДЦП и у 1 (1,0%) ребенка в группе без ДЦП ($p < 0,001$). Порэнцефалическая киста диагностирована у 3 (17,7%) детей группы ДЦП и не выявлена в группе детей без ДЦП ($p = 0,002$). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по смешанному типу диагностировано у 2 (11,8%) детей группы ДЦП ($p = 0,019$).

При анализе данных ЭЭГ в неонатальном периоде получены результаты, представленные в табл. 17.

Таблица 17

Результаты ЭЭГ в неонатальном периоде

Показатель	ДЦП + n = 17, (%)	ДЦП – n = 102, (%)	p-value
Нормальные показатели БЭА головного мозга	12 (70,6)	99 (97,0)	0,001
Эпилептиформная активность региональная/фокальная	5 (29,4)	3 (3,0)	

Выявлено, что эпилептиформная активность достоверно чаще регистрировалась у детей группы ДЦП, чем у детей в группе без ДЦП – 29,4% и 3,0% соответственно ($p = 0,001$).

При анализе данных аЭЭГ получены сходные результаты (табл.18).

Таблица 18

Результаты аЭЭГ в неонатальном периоде

Показатель	ДЦП + n = 17, (%)	ДЦП – n = 102, (%)	p-value
Нормальный паттерн аЭЭГ	10 (78,8)	94 (92,2)	0,001
Приступный паттерн аЭЭГ	7 (41,2)	8 (7,8)	

Эпилептиформная активность значимо чаще регистрировалась у детей группы ДЦП, чем у детей группы без ДЦП – 41,2% и 7,8% ($p = 0,001$).

3.2. Факторы риска развития эпилепсии у обследованных детей

Из 119 обследованных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении у 12 диагностирована структурная эпилепсия с фокальными клоническими, тоническими, тонико-клоническими, миоклоническими, эпилептическими спазмами (не исключалось их сочетание); возраст дебюта заболевания составил 0 ± 3 месяца; эти дети были выделены в группу ЭПИ+. Группу сравнения составили 107 детей без эпилепсии (ЭПИ–).

Особенности течения беременности представлены в табл. 19.

Таблица 19

Особенности течения беременности пациенток, включенных в
исследование

Осложненное течение беременности	Эпилепсия + n = 12, (%)	Эпилепсия – n = 107, (%)	p-value
Многоплодная беременность	1 (8,3)	59 (55,1)	0,002
Фето-фетальный синдром	0	3 (2,8)	1,000
Фето-плацентарная недостаточность	2 (16,7)	29 (27,1)	0,347
Маточно-плацентарная недостаточность	2 (16,7)	12 (11,2)	0,427
Задержка внутриутробного развития плода	2 (16,7)	25 (23,4)	0,458
Угроза прерывания беременности	12 (100)	87 (81,3)	0,097
Гестационная артериальная гипертензия	1 (8,3)	16 (15,0)	0,462
Преэклампсия	0	26 (24,3)	0,044
Гестационный сахарный диабет	0	9 (8,4)	0,371
Маловодие	1 (8,3)	9 (8,4)	0,670
Амниоцентез	0	4 (3,9)	0,637
ОРВИ	4 (33,3)	17 (15,9)	0,136
Хориоамнионит	1 (8,3)	2 (1,9)	0,275
Наследственные тромбофилии	2 (16,7)	9 (8,4)	0,306

Показателями, достоверно различающимися в обследованных группах, оказались многоплодная беременность и преэклампсия. Многоплодная беременности имела место у 8,3% беременных в группе с эпилепсией и у 55,1% беременных в группе без эпилепсии ($p = 0,002$). Преэклампсия встречалась только у 24,3% беременных женщин группы без эпилепсии, и не встречалась у беременных в группе с эпилепсией ($p = 0,044$).

Распространенность таких осложнений беременности, как фето-плацентарная недостаточность, маточно-плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, маловодие была сопоставима в группах сравнения (табл. 19).

Не выявлены статистически значимых различий в частоте таких осложнений, как угроза прерывания беременности, гестационная артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет, маловодие. Частота угрозы прерывания беременности составила 100% в группе с эпилепсией и 81,3% в группе без эпилепсии ($p = 0,097$). Частота гестационной артериальной гипертензии составила 8,3% в группе с эпилепсией и 15,0% в группе без эпилепсии ($p = 0,462$). Выполнение амниоцентеза не ассоциировано с развитием эпилепсии – он проведен у 3,9% беременных в группе без эпилепсии ($p = 0,637$).

Ни перенесенное ОРВИ во время данной беременности, ни развитие хориоамнионита не влияло на развитие эпилепсии. Частота ОРВИ составила 33,3% в группе с эпилепсией и 15,9% в группе без эпилепсии ($p = 0,136$). Частота хориоамнионита составила 8,3% в группе с эпилепсией и 1,9% в группе без эпилепсии ($p = 0,275$). Наследственные тромбофилии имели место у 16,7% беременных группы с эпилепсией и у 8,4% беременных в группе без эпилепсии ($p = 0,306$).

Особенности родоразрешения и оценка состояния новорожденных, включенных в исследование, представлены в табл. 20.

Таблица 20

Особенности родоразрешения и оценка состояния новорожденных при
рождении

Показатель	ЭПИ+ n = 12	ЭПИ – n = 107	p-value
Мужской пол	11 (91,6%)	48 (44,8%)	0,002
Гестационный возраст, недель	27,4 ± 2,2	29,1 ± 2,1	0,010
Вес при рождении, г	942,5 (766–1147)	1150 (937–1406)	0,049
Длина тела при рождении, см	34,5 (33–36)	37 (34 – 39)	0,085
Оценка по шкале Апгар (1-я минута жизни), баллы	5 (3,25–5)	6 (5 – 6)	<0,001
Оценка по шкале Апгар	6 (5,25–7)	7 (7 – 7)	<0,001

(5-я минута жизни), баллы			
Тяжелая асфиксия при рождении	3 (25,0%)	7 (6,5%)	0,063
Преждевременное излитие околоплодных вод	2 (16,7%)	5 (4,7%)	0,147
Раннее излитие околоплодных вод	7 (58,3%)	36 (33,6%)	0,087
Отслойка плаценты	0 (0%)	3 (2,8%)	1,000
Кесарево сечение	10 (83,3%)	97 (90,7%)	0,347
Физиологические роды	2 (16,7%)	10 (9,3%)	

Характер родоразрешения не оказывал влияние на развитие эпилепсии – 83,2% детей в группе с эпилепсией и 90,7% детей в группе без эпилепсии были рождены путем операции кесарева сечения ($p = 0,347$), остальные дети были рождены через естественные родовые пути (табл.20). Срок родоразрешения был в среднем на 1,7 недели ниже в группе детей с эпилепсией – $27,4 \pm 2,2$ недель и $29,1 \pm 2,1$ недель в группе без эпилепсии ($p = 0,010$). Вес при рождении также был в среднем на 207,5 г ниже в группе детей с эпилепсией – 942,5 (766 – 1147) г и 1150 (937 – 1406) г в группе без эпилепсии ($p = 0,049$). Длина тела при рождении была несколько ниже в группе детей с эпилепсией – 34,5 (33 – 36) см и 37 (34 – 39) см в группе без эпилепсии, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,085$).

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила 5 (3,25 – 5) баллов в группе с эпилепсией и 6 (5 – 6) баллов в группе без эпилепсии ($p < 0,001$). Оценка по шкале Апгар на пятой минуте жизни составила 6 (5,25 – 7) баллов в группе с эпилепсией и 7 (7 – 7) баллов в группе без эпилепсии ($p < 0,001$). Также в группе с эпилепсией была выше частота тяжелой асфиксии в родах – 25,0% и 6,5%, соответственно, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,063$).

Преждевременное излитие околоплодных вод, встречалось у 16,7% беременных в группе с эпилепсией и у 4,7% в группе без эпилепсии ($p = 0,147$). Раннее излитие околоплодных вод встречалось у 58,3% беременных

женщин в группе с эпилепсией и у 33,6% беременных в группе без эпилепсии, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,087$).

Инфекционные состояния, выявленные у обследованных детей, представлены в табл. 21.

Таблица 21

Инфекционные заболевания периода новорожденности у детей,
включенных в исследование

Показатель	ЭПИ + n = 12, (%)	ЭПИ – n = 107, (%)	p-value
Врожденный сепсис	7 (58,3)	15 (14,0)	0,001
Врожденная пневмония	6 (50,0)	55 (51,4)	0,583
Цитомегаловирусная инфекция	1 (8,3)	4 (3,7)	0,418
Некротизирующий энтероколит	2 (16,7)	19 (17,8)	0,666

При оценке наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний, отягощающих течение неонатального периода показано, что врожденный сепсис был связан с развитием эпилепсии (табл. 21). Врожденный сепсис диагностирован у 58,3% детей группы с эпилепсией и у 14,0% детей в группе без эпилепсии ($p = 0,001$). Врожденная пневмония выявлена у 50,0% детей группы с эпилепсией и у 51,4% детей в группе без эпилепсии ($p = 0,583$). ЦМВ-инфекция имела место у 1 (8,3%) ребенка группы с эпилепсией и у 4 (3,7%) детей группы без эпилепсии ($p = 0,418$). Частота некротизирующего энтероколита не различалась в группах сравнения (16,7% и 17,8%, $p = 0,666$).

Результаты оценки заболеваний сердечно-сосудистой системы и нарушений гемостаза, выявленных в неонатальном периоде и ассоциированных с развитием эпилепсии у глубоконедоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, приведены в табл. 22.

Таблица 22

Заболевания сердечно-сосудистой системы и нарушения гемостаза
в периоде новорожденности у детей, включенных в исследование

Показатель	ЭПИ + n = 12, (%)	ЭПИ – n = 107, (%)	p-value
Недостаточность кровообращения 1-й степени	0	5 (4,7)	0,582
Недостаточность кровообращения 2-й степени	4 (33,3)	4 (3,7)	0,003
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	9 (75,0)	22 (20,6)	<0,001
Гемодинамически значимый открытый артериальный проток	5 (41,7)	31 (29,0)	0,275
Врожденный порок сердца плода	2 (16,7)	18 (16,8)	0,637

Показано, что у детей группы эпилепсии чаще имела место НК 2-й степени (33,3%), в сравнении с детьми без эпилепсии (3,7%), $p = 0,003$. НК 1-й степени была диагностирована у 5 (4,7%) детей без эпилепсии и не выявлена у детей группы с эпилепсией, её частота достоверно не различалась в группах сравнения ($p = 0,582$). ДВС-синдром встречался у 75,0% детей группы эпилепсии и у 20,6% детей в группе без эпилепсии ($p < 0,001$). Частота наличия гемодинамически значимого функционирующего артериального протока достоверно не различалась в группах сравнения (41,7% и 29,0%, $p = 0,275$), как и частота наличия врожденных пороков сердца (16,7% и 16,8%, $p = 0,637$).

Структура заболеваемости дыхательной системы у новорожденных представлена в табл. 23.

Таблица 23

Заболевания дыхательной системы у новорожденных, включенных в
исследование

	ЭПИ +	ЭПИ –	
--	-------	-------	--

Показатель	n = 12, (%)	n = 107, (%)	p-value
Пневмония	12 (100)	97 (90,7)	0,330
Респираторный дистресс-синдром	8 (66,7)	46 (43,0)	0,105
Бронхо-легочная дисплазия	12 (100)	30 (28,0)	<0,001
Апноэ	5 (41,7)	14 (13,1)	0,023
Легочное кровотечение	2 (16,7)	4 (3,7)	0,112
Ателектаз легкого	3 (25,0)	4 (3,7)	0,022
Спонтанный пневмоторакс	1 (8,3)	2 (1,9)	0,275
Респираторный дистресс-синдром	3 (25,0)	38 (35,5)	0,352

Стоит отметить, что все дети группы с эпилепсией страдали от пневмонии на фоне БЛД. При этом частота наличия пневмонии не различалась в обследованных группах (100% в группе с эпилепсией и 90,7% в группе без эпилепсии, $p = 0,330$), как и частота респираторного дистресс-синдрома (66,7% и 43,0% соответственно, $p = 0,105$). У детей группы с эпилепсией достоверно чаще имела место БЛД в сравнении с детьми группы без эпилепсии – 100% и 28,0% соответственно ($p < 0,001$). Частота апноэ также выше в группе с эпилепсией, чем в группе без эпилепсии (41,7% и 13,1%, $p = 0,023$). Ателектаз легкого диагностирован у 25,0% детей группы с эпилепсией и у 3,7% детей в группе без эпилепсии ($p = 0,022$), легочное кровотечение – у 16,7% детей группы с эпилепсией и у 3,7% детей без эпилепсии ($p = 0,112$). Спонтанный пневмоторакс наблюдался у 8,3% детей группы с эпилепсией и у 1,9% детей в группе без эпилепсии, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,275$). Респираторный дистресс-синдром новорожденных имел место у 25,0% детей группы с эпилепсией и у 35,5% детей в группе без эпилепсии ($p = 0,352$).

При оценке систем пищеварения и эндокринной регуляции у новорожденных детей были выявлены патологические состояния, представленные в табл. 24.

Таблица 24

Нарушения системы пищеварения и эндокринной регуляции в
неонатальном периоде у детей, включенных в исследование

Показатель	ЭПИ + n = 12, (%)	ЭПИ – n = 107, (%)	p-value
Динамическая кишечная непроходимость	1 (8,3)	1 (0,9)	0,192
Гипергликемия	5 (41,7)	10 (9,4)	0,008
Гипогликемия	0	3 (2,8)	1,000

Динамическая кишечная непроходимость была выявлена у 1 (8,3%) ребенка группы с эпилепсией и у 1 (0,9%) ребенка в группе без эпилепсии ($p = 0,192$). Гипергликемия значимо чаще встречалась у детей группы с эпилепсией в сравнении с детьми группы без эпилепсии – 41,7% и 9,4% соответственно ($p = 0,008$). Гипогликемия выявлена у 3 (2,8%) детей в группе без эпилепсии и не диагностировалась у детей из группы с эпилепсией ($p = 1,000$).

При оценке респираторной поддержки у детей, включенных в исследование получены результаты, представленные в таблице 25.

Таблица 25

Виды респираторной поддержки в неонатальном периоде у
обследованных детей

Показатель	ЭПИ + n = 12, (%)	ЭПИ – n = 107, (%)	p-value
ВЧОВЛ (HFOV)	8 (66,7)	15 (14,0)	<0,001
ИВЛ (Biphasic)	11 (91,7)	96 (89,7)	0,739
ИВЛ (A/C)	11 (91,7)	42 (39,3)	<0,001
СИПАП (CPAP)	12 (100)	104 (97,2)	1

Респираторная поддержка в режиме высокочастотной осцилляторной вентиляции легких (ВЧОВЛ) проводилась 66,7% детей в группе с эпилепсией

и 14 % детей в группе без эпилепсии ($p < 0,001$), инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась 91,7% пациентам с эпилепсией и 39,3% пациентам без эпилепсии ($p < 0,001$).

Согласно табл. 26, ЦИ 2-й и 3-й степени ассоциирована с развитием эпилепсии.

Таблица 26

Церебральная ишемия у новорожденных, включенных в исследование

Показатель	ЭПИ + n = 12, (%)	ЭПИ – n = 107, (%)	p-value
Церебральная ишемия 1-й степени	1 (8,3)	18 (16,8)	0,394
Церебральная ишемия 2-й степени	7 (58,3)	17 (15,9)	0,002
Церебральная ишемия 3-й степени	4 (33,3)	4 (3,7)	0,003
Постгеморрагическая гидроцефалия	2 (16,7)	1 (0,9)	0,027

ЦИ 1-й степени встречалась у 8,3% детей группы с эпилепсией и у 16,8% детей в группе без эпилепсии ($p = 0,394$). ЦИ 2-й степени встречалась у 58,3% детей группы с эпилепсией и у 15,9% детей в группе без эпилепсии ($p = 0,002$). ЦИ 3-й степени встречалась у 33,3% детей группы с эпилепсией и у 3,7% детей в группе без эпилепсии ($p = 0,003$). Постгеморрагическая гидроцефалия имела место у 16,7% детей группы с эпилепсией и у 0,9% детей без эпилепсии ($p = 0,027$).

Примечательно, что при оценке особенностей неврологических синдромов у детей группы с эпилепсией, получены значительные отличия от неврологического статуса детей группы с ДЦП, представленных выше.

Таблица 27

Неврологические синдромы в неонатальном периоде

Показатель	ЭПИ + n = 12, (%)	ЭПИ – n = 107, (%)	p-value
Синдром двигательных нарушений	7 (58,3)	35 (32,7)	0,077
Синдром двигательных нарушений, спастический гемипарез	4 (33,3)	0	<0,001

Синдром угнетения	6 (50,0%)	31 (29,0)	0,124
Синдром возбуждения	3 (25,8)	3 (2,8)	0,013
Неонатальные судороги	12 (100)	6 (5,6)	<0,001

Как показано в табл. 27, с развитием эпилепсии были ассоциированы синдром возбуждения, спастический гемипарез, и, ожидаемо, неонатальные судороги. Неонатальные судороги имели место у всех детей группы с эпилепсией и у 5,6% детей в группе без эпилепсии ($p < 0,001$). Синдром возбуждения диагностирован у 25,8% детей группы с эпилепсией и у 2,8% детей в группе без эпилепсии ($p = 0,013$). Частота встречаемости синдрома угнетения была выше в группе с эпилепсией в сравнении с группой без эпилепсии (50,0% и 29,0%), однако полученные различия статистически не значимы ($p = 0,124$). Синдром двигательных нарушений чаще диагностировался у детей в группе с эпилепсией в сравнении с группой без эпилепсии (58,3% и 32,7% соответственно), однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,077$). В структуре синдрома двигательных нарушений спастический гемипарез имел место у 4 (33,3%) детей группы с эпилепсией и отсутствовал у пациентов в группе без эпилепсии ($p < 0,001$).

В табл. 28 представлены результаты анализа структурных нарушений, выявленных по данным нейровизуализации (НСГ, МРТ головного мозга) в неонатальном периоде.

Таблица 28

Структурные нарушения, выявленные по данным нейровизуализации у новорожденных, включенных в исследование

Показатель	ЭПИ + n = 12, (%)	ЭПИ – n = 107, (%)	p-value
ВЖК 1-й степени антенатальное	0	5 (4,7)	0,582
ВЖК 2-й степени антенатальное	3 (25,0)	3 (2,8%)	0,013
ВЖК 3-й степени антенатальное	2 (16,7)	1 (0,9)	0,027

ВЖК 1-й степени постнатальное	0	9 (8,4)	0,371
ВЖК 2-й степени постнатальное	3 (25,0)	2 (1,9)	0,007
ВЖК 3-й степени постнатальное	1 (8,3)	0	0,101
Субарахноидальное кровоизлияние	2 (16,7)	1 (0,9)	0,027
Паренхиматозное кровоизлияние	0	1 (0,9)	1,000
Кровоизлияние в заднюю черепную ямку	3 (25,0)	0	<0,001
Перивентрикулярная лейкомаляция	3 (25,0)	4 (3,7)	0,022
Порэнцефалическая киста	1 (8,3)	2 (1,9)	0,275
ОНМК по ишемически-геморрагическому типу	1 (8,3)	1 (0,9)	0,192

Частота антенатального и постнатального ВЖК 1-й степени достоверно не отличалась в обеих группах (табл. 28). Антенатальное ВЖК 2-й степени чаще выявлялось в группе детей с эпилепсией, чем в группе детей без эпилепсии (25,0% и 2,8%, $p = 0,013$), так же, как и постнатальное ВЖК 2-й степени (25,0% и 1,9% соответственно, $p = 0,007$). Антенатальное ВЖК 3-й степени чаще диагностировалось в группе детей с эпилепсией в сравнении с группой детей без эпилепсии – 16,7% и 0,9% соответственно ($p = 0,027$). Постнатальное ВЖК 3-й степени было отмечено у 1 (8,3%) ребенка группы с эпилепсией ($p = 0,101$). Субарахноидальные кровоизлияния чаще выявлялись у детей в группе с эпилепсией, чем у детей в группе без эпилепсии – 16,7% и 0,9% ($p = 0,027$). Кровоизлияния в заднюю черепную ямку диагностированы у 3 (25,0%) детей группы с эпилепсией и не выявлялись у детей в группе без эпилепсии ($p < 0,001$).

На рис. 1 представлен пример постнатального ВЖК 2-й степени.

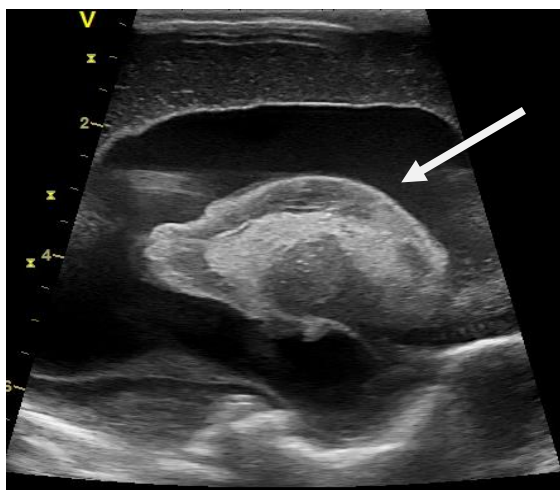


Рисунок 1. Пациент. Х., ПКВ 32 недели. По данным нейросонограммы (сагитальная проекция) верифицировано ВЖК 2 степени слева, расширение левого бокового желудочка.

ПВЛ выявлена у 3 (25,0%) детей группы с эпилепсией и у 4 (3,7%) детей в группе без эпилепсии ($p = 0,022$). ОНМК по ишемически-геморрагическому типу диагностировано у 1 (8,3%) ребенка группы с эпилепсией и у 1 (0,9%) ребенка в группе без эпилепсии ($p = 0,192$) (табл. 26).

Пример перивентрикулярной лейкомаляции, диагностированной в неонатальном периоде у глубоконедоношенного ребенка с ЭНМТ при рождении, представлен на рис. 2.

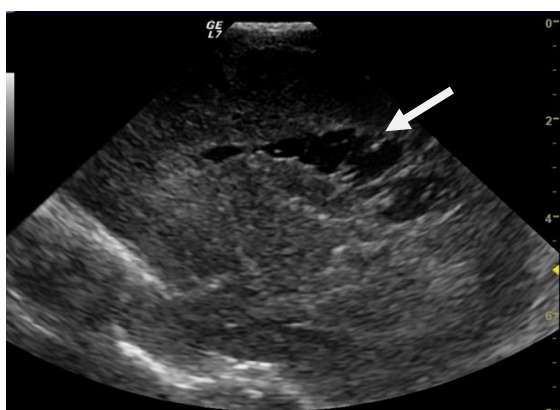


Рисунок 2. Пациент. И., ПКВ 34 недели. По данным нейросонограммы (сагитальная проекция) верифицирована перивентрикулярная лейкомаляция.

При анализе электроэнцефалографических данных в неонатальном периоде получены результаты, представленные в табл. 29.

Таблица 29

Результаты ЭЭГ в обследованных группах в неонатальном периоде

Показатель	ЭПИ + n = 12, (%)	ЭПИ – n = 107, (%)	p-value
Нормальные показатели БЭА головного мозга	6 (50,0)	105 (98,1)	<0,001
Эпилептиформная активность Региональная/фокальная	6 (50,0)	2 (1,9)	

Эпилептиформная активность зарегистрирована у 6 (50,0%) детей группы с эпилепсией и у 2 (1,9%) детей в группе без эпилепсии ($p < 0,001$). Нормальные показатели биоэлектрической активности головного мозга достоверно реже регистрировались у детей группы с эпилепсией в сравнении с детьми в группе без эпилепсии (50,0% и 98,1% соответственно, $p < 0,001$).



Рисунок 3. Проведение ЭЭГ в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

При анализе данных аЭЭГ получены сходные результаты (табл. 30).

Таблица 30

Результаты аЭЭГ в обследованных группах в неонатальном периоде

Показатель	ЭПИ + n = 12, (%)	ЭПИ – n = 107, (%)	p-value
------------	----------------------	-----------------------	---------

Нормальный паттерн аЭЭГ	5 (41,7)	99 (92,5)	<0,001
Приступный паттерн аЭЭГ	7 (58,3)	8 (7,5)	

Эпилептиформная активность была зарегистрирована у 7 (58,3%) детей группы с эпилепсией и у 8 (7,5%) детей в группе без эпилепсии, $p < 0,001$. Нормальный паттерн по данным аЭЭГ зарегистрирован у 5 (41,7%) детей из группы с эпилепсией и 99 (92,5%) детей группы без эпилепсии ($p < 0,001$).

На рис. 4 представлены результаты аЭЭГ глубоконедоношенного ребенка с неонатальными судорогами.

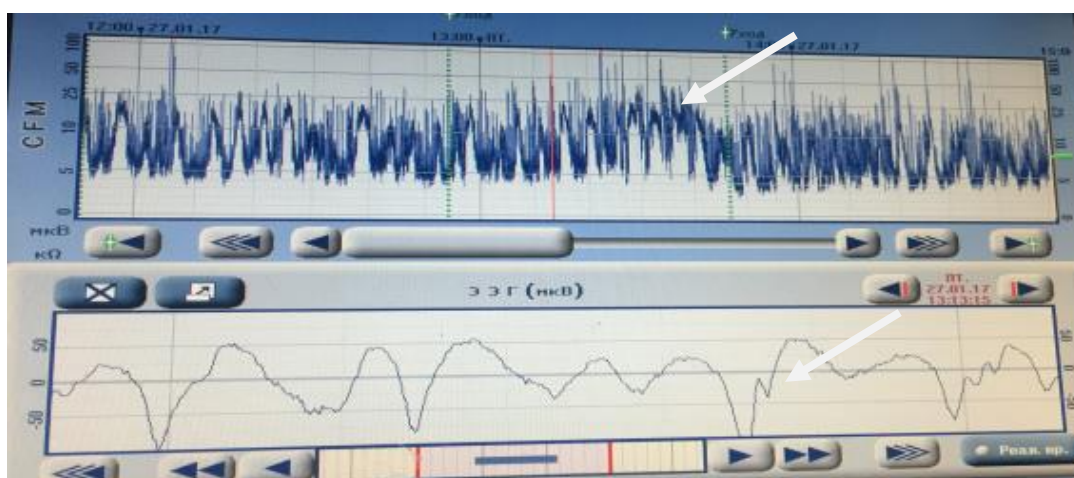


Рисунок 4. Пациент О., ПКВ 38 недель. По данным аЭЭГ (5 каналов) регистрируется приступный паттерн, иктальная эпилептиформная активность по данным ЭЭГ.



Рисунок 5. Проведение аЭЭГ (3 канала) недоношенному ребенку в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

3.3. Динамика моторного, психо-речевого развития и неврологических исходов у обследованных детей в постконцептуальном возрасте 40 недель, в скорректированном возрасте 6, 12, 18 и 24 месяцев жизни

В динамике оценены показатели моторного и психо-речевого развития и неврологическая заболеваемость недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Из 123 детей, включенных в исследование, 52 ребенка (43,7%) родились с массой тела от 500 до 999 г – группа ЭНМТ, 67 детей (56,3%) родились с массой тела от 1000 до 1499 г – группа ОНМТ, 4 ребенка с массой тела при рождении менее 500 г (ЗНМТ) были описаны в виде серии клинических наблюдений.

3.3.1. Динамика моторного и психо-речевого развития

Для оценки моторного и психо-речевого развития использованы шкала ментального развития Гриффитс и календарный метод. Шкала ментального развития Гриффитс рассчитана на детей в возрасте до 24 месяцев, содержит 260 пунктов, объединенных в 5 субшкал: оценка моторики (в том числе, постуральных рефлексов), социальная адаптация, развитие речи, локомоторная активность (глаза-руки), способность к игровой деятельности.

Результаты оценки темпов моторного и психо-речевого развития с использованием шкалы ментального развития Гриффитс при катamnестическом наблюдении представлены в виде квартильных кривых на рис. 6.

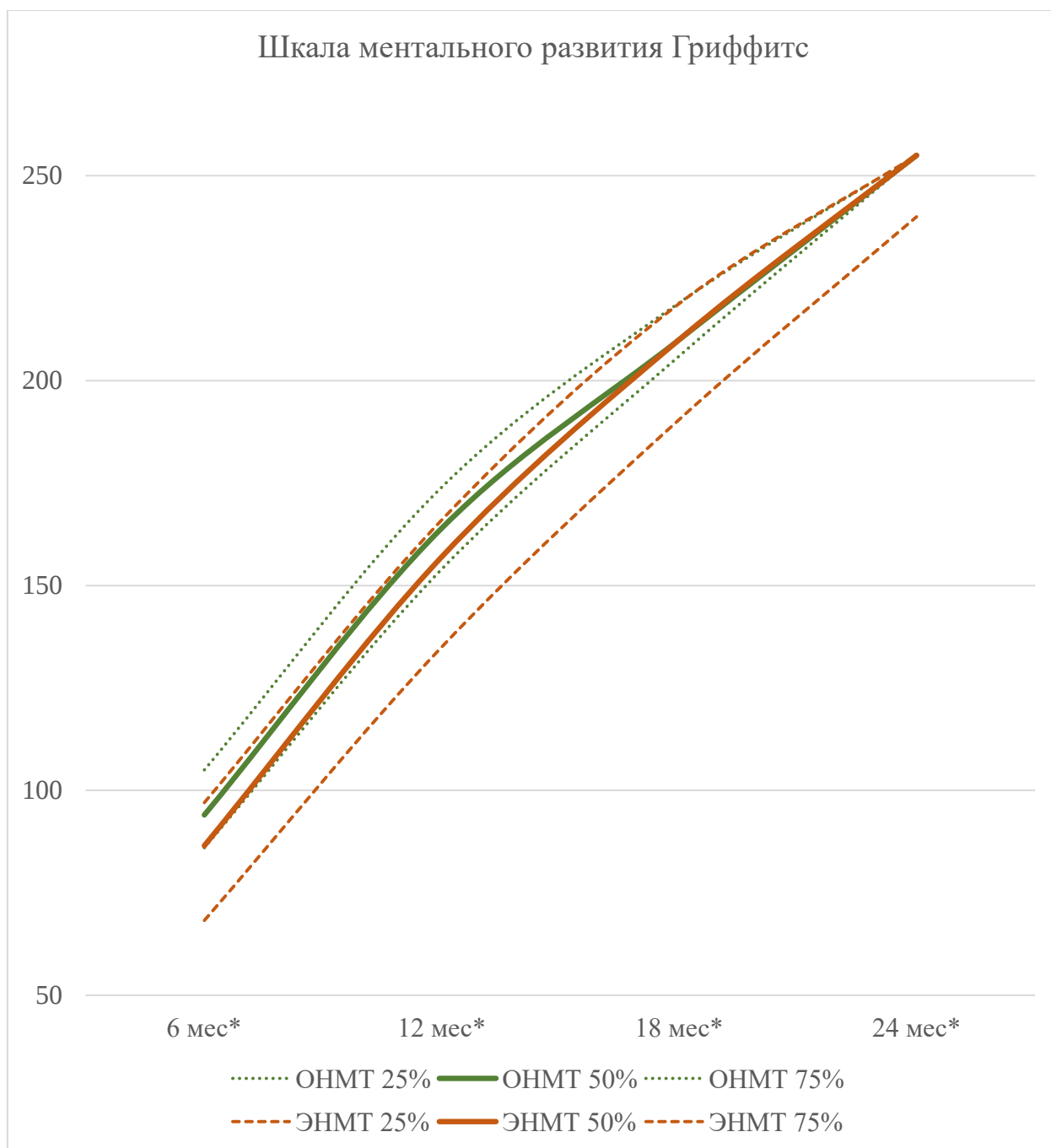


Рисунок 6. Динамика моторного и психо-речевого развития детей при катamnестическом наблюдении по результатам оценки с применением шкалы ментального развития Гриффитс, $*(p < 0,05)$. Данные представлены как медиана (50%) и интерквартильный размах (25% – 75%).

Средняя оценка по шкале Гриффитс при динамическом наблюдении была ниже в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ в СВ 6 месяцев – 86,5 (69,25 – 97,0) и 94,0 (86,0 – 105,0) баллов соответственно ($p < 0,001$), 12

месяцев – 157,0 (135,0 – 166,0) и 164,0 (154,0 – 174,0) баллов ($p = 0,007$), 18 месяцев 210,0 (190,5 – 218,8) и 210,0 (206,0 – 219,0) баллов ($p = 0,046$), и 24 месяца – 255,0 (240 – 255,0) и 255,0 (255,0 – 255,0) баллов соответственно ($p < 0,001$).

Результаты оценки развития обследованных пациентов с использованием календарного метода представлены в табл. 31.

Таблица 31

Результаты оценки моторного и психо-речевого развития
обследованных детей (календарный метод)

Дети с ОНМТ при рождении, n=67				
Скорректированный возраст	Развитие по возрасту, n (%)	Легкая задержка, n (%)	Среднетяжелая задержка, n (%)	Тяжелая задержка, n (%)
6 месяцев	53 (79,1)	13 (19,4)	1 (1,5)	0
12 месяцев	54 (80,6)	10 (14,9)	3 (4,5)	0
18 месяцев	61 (91)	0	3 (4,5)	0
24 месяца	64 (95,5)	0	3 (4,5)	0
Дети с ЭНМТ при рождении, n=52				
Скорректированный возраст	Развитие по возрасту, n (%)	Легкая задержка развития, n (%)	Среднетяжелая задержка развития, n (%)	Тяжелая задержка, n (%)
6 месяцев	28 (53,8)	13 (25)	11 (21,2)	0
12 месяцев	29 (55,8)	7 (13,4)	13 (25)	3 (5,8)
18 месяцев	33 (63,4)	3 (5,8)	13 (25)	3 (5,8)
24 месяца	37 (71,1)	1 (1,9)	11 (21,2)	3 (5,8)

Выделены 4 группы пациентов: дети, чье моторное и психо-речевое развитие соответствовало возрастной норме в соответствии со

скорректированным возрастом; дети с легкой задержкой моторного развития (отставание от скорректированного возраста менее, чем на 3 месяца); дети с задержкой моторного и психо-речевого развития средней степени тяжести (отставание от скорректированного возраста на 3-6 месяцев), дети с тяжелой задержкой моторного и психо-речевого развития (отставание от скорректированного более 6 месяцев).

Динамика соответствия возрастной норме моторного и психо-речевого развития глубоконедоношенных детей, включенных в исследование, по данным катamnестического наблюдения отражена на рис. 7.

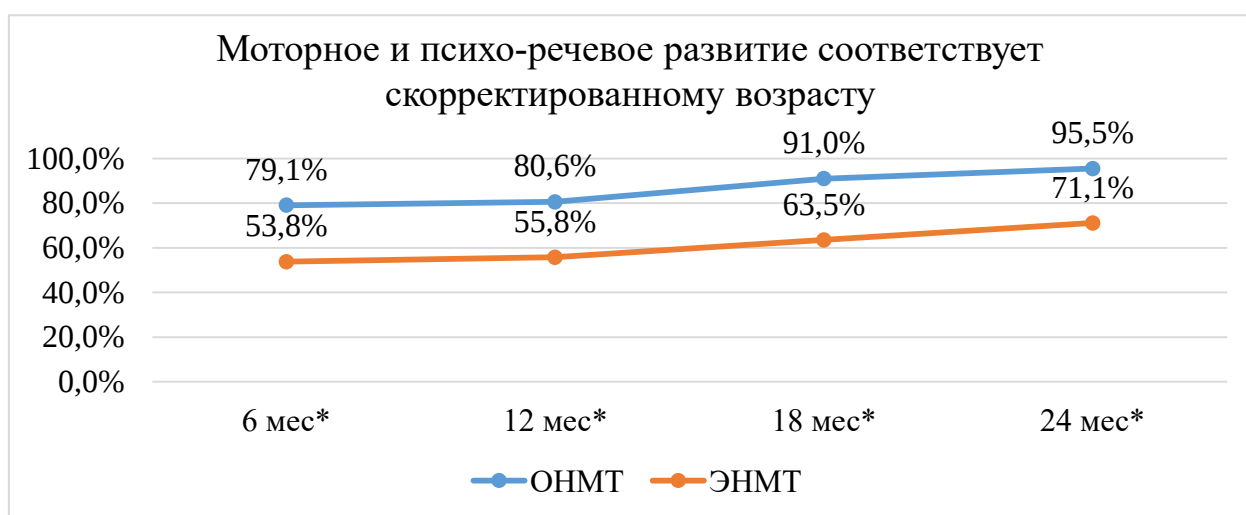


Рисунок 7. Динамика соответствия возрастной норме моторного и психо-речевого развития обследованных детей, *($p < 0,05$)

Моторное и психо-речевое развитие детей приближалось к возрастной норме по мере катamnестического наблюдения в обеих группах сравнения. При этом в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ моторное и психо-речевое развитие соответствовало СВ в меньшем числе наблюдений в 6 (79,1% и 53,8%, $p = 0,003$), 12 (80,6% и 55,8%, $p = 0,003$), 18 (91,0% и 63,5%, $p < 0,001$) и 24 (95,5% и 71,1% соответственно, $p < 0,001$) скорректированных месяцев жизни (рис. 7).

Динамика выявления легкой задержки моторного развития представлена на рис. 8

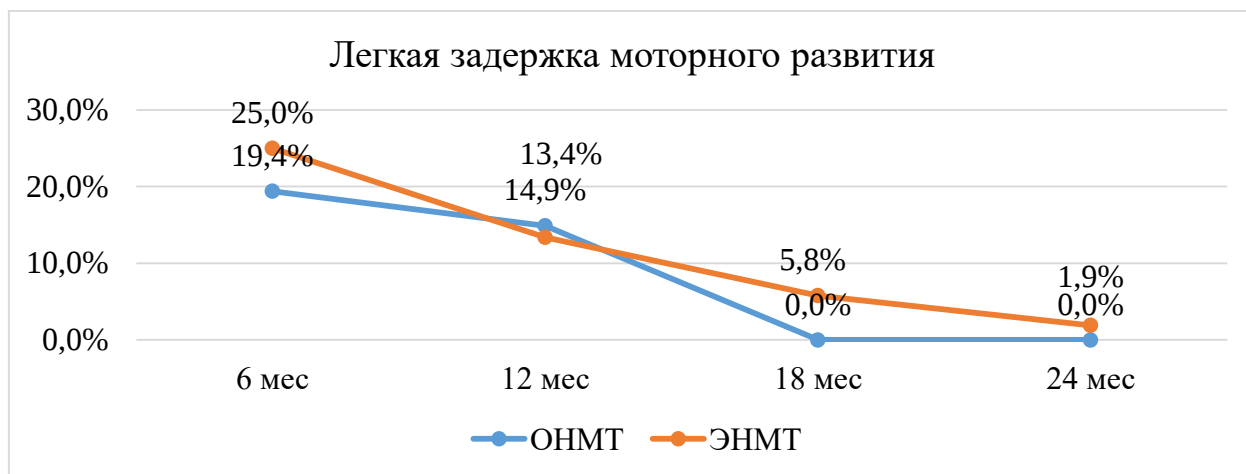


Рисунок 8. Динамика выявления легкой задержки моторного развития у обследованных детей при катamnестическом наблюдении, *($p < 0,05$)

Частоты выявления легкой задержки моторного развития снижались по мере наблюдения в обеих группах и составила 25,0% и 19,4% ($p = 0,304$) в СВ 6 месяцев, 13,4% и 14,9% ($p = 0,601$) в СВ 12 месяцев в группах ЭНМТ и ОНМТ, соответственно. В СВ 18 и 24 месяца легкая задержка моторного развития диагностирована у детей группы ЭНМТ – 5,8% ($p = 0,081$) и 1,9% ($p = 0,437$) и не выявлялась у детей группы ОНМТ. (рис. 8).

Динамика формирования задержки моторного и психо-речевого развития средней степени тяжести представлена на рис. 9.

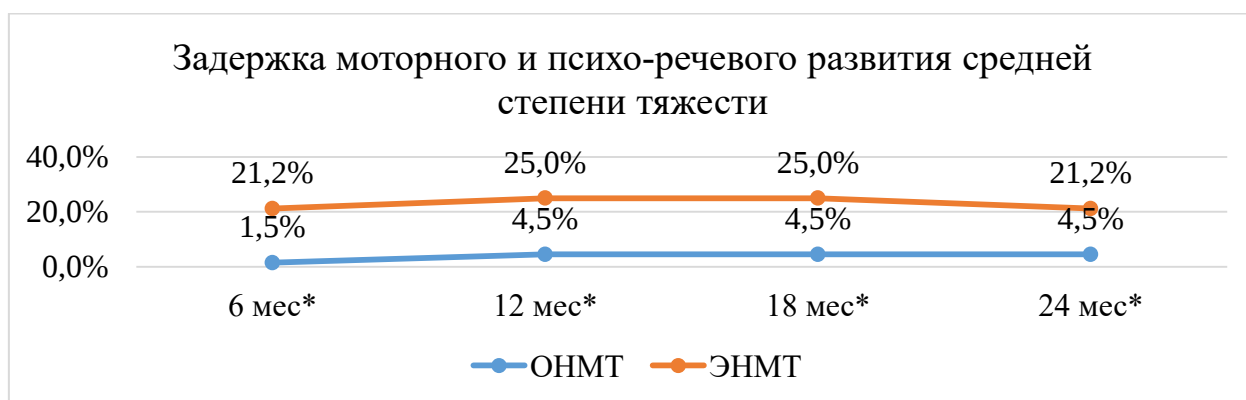


Рисунок 9. Формирование задержки моторного и психо-речевого развития средней степени тяжести у обследованных детей. *($p < 0,05$).

В течение всего катамнестического наблюдения у детей группы ЭНМТ в сравнении с детьми группы ОНМТ достоверно чаще диагностировалась среднетяжелая задержка моторного и психо-речевого развития.

Как видно при катамнестическом наблюдении, для задержки моторного и психо-речевого развития средней степени тяжести характерен небольшой рост к СВ 12 месяцев, стабилизация к СВ 18 месяцев и незначительное снижение к СВ 24 месяца. При этом в группе ЭНМТ задержка психомоторного развития встречалась значительно чаще, чем в группе ОНМТ: 21,2% и 1,5% соответственно ($p < 0,001$) в СВ 6 месяцев, 25,0% и 4,5% ($p = 0,001$) в СВ 12 и 18 месяцев, 21,2% и 4,5% ($p = 0,006$) в СВ 24 месяцев.

Тяжелая задержка моторного и психо-речевого развития диагностирована у 3 (5,8%) детей в группе ЭНМТ в СВ 12, 18 и 24 месяцев и не диагностирована у детей группы ОНМТ (табл. 31), однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,081$).

Из 4 детей группы ЭНМТ в СВ 6, 12 и 18 месяцев жизни у 3 пациентов отмечалась задержка моторного и психо-речевого развития средней степени тяжести, у одного пациента – легкая задержка моторного развития. В СВ 24 месяцев у 3 детей показатели развития соответствовали возрастной норме, у одного ребенка сохранялась задержка моторного и психо-речевого развития средней степени тяжести.

3.3.2 Динамика неврологических исходов

В ПКВ 40 недель у детей с ЭНМТ при рождении в сравнении с ОНМТ неврологический статус достоверно реже соответствовал гестационному возрасту (32,7% и 59,7%, $p=0,003$).

Последствия перинатального поражения ЦНС значимо чаще диагностировались в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ в СВ 6 месяцев (55,8% и 26,9% соответственно, $p = 0,002$) и 12 месяцев (55,8% и

26,9% соответственно, $p = 0,002$). В СВ 18 месяцев частота выявления последствий перинатального поражения ЦНС снижалась в обеих группах (13,5% в группе ЭНМТ и 4,5% в группе ОНМТ, $p = 0,078$).

Основными проявлениями последствий перинатального поражения ЦНС были синдром мышечной дистонии и синдром двигательных нарушений. Синдром мышечной дистонии значимо чаще диагностирован в группе детей с ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ в СВ 6 месяцев (50,0% и 26,9%, $p = 0,008$). В СВ 12 (28,8% в группе ЭНМТ и 17,9% в группе ОНМТ, $p = 0,117$) и 18 месяцев (13,5% и 4,5% соответственно, $p = 0,078$) различия сглаживались. Синдром двигательных нарушений значимо чаще выявлялся в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ в СВ 6 (30,8% и 10,4%, $p = 0,005$) и 12 месяцев (17,3% и 4,5% соответственно, $p = 0,023$). В СВ 18 месяцев частота выявления синдрома двигательных нарушений снижалась в обеих группах – 5,8% в группе ЭНМТ и 3,0% в группе ОНМТ, $p = 0,381$.

В целом, по данным катamnестического наблюдения, частота выявления обоих синдромов прогрессивно снижалась как в группе детей с ЭНМТ, так и в группе детей с ОНМТ

Динамика выявления ДЦП у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении при катamnестического наблюдения в течение 24 скорректированных месяцев жизни представлена на рис. 10.

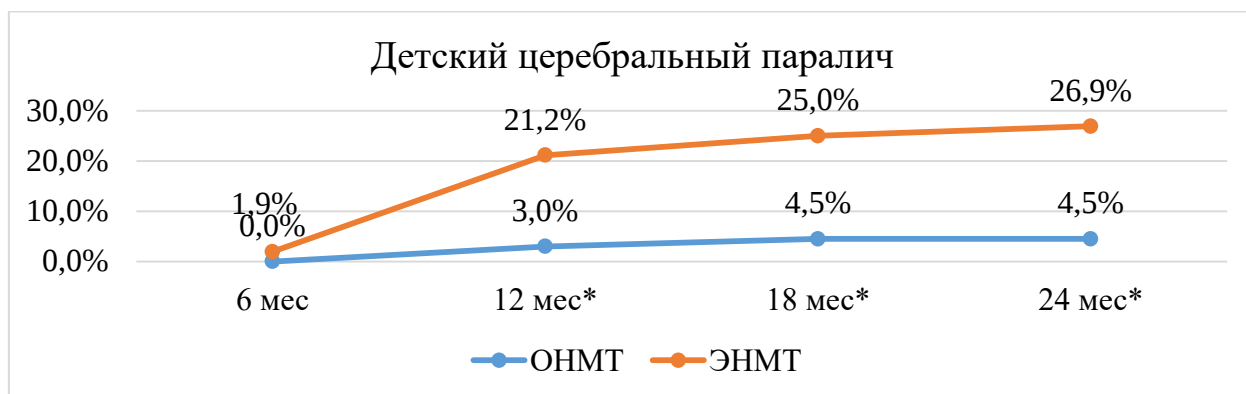


Рисунок 10. Динамика формирования ДЦП при катamnестическом наблюдении у обследованных детей, *($p < 0,05$).

Частота выявления ДЦП прогрессивно возрастала при катamnестическом наблюдении, особенно в группе ЭНМТ (рис. 10). В СВ 6 месяцев ДЦП диагностирован в 1 (1,9%) наблюдении в группе ЭНМТ ($p = 0,437$). В дальнейшем частота ДЦП достоверно преобладала в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ в СВ 12 (21,2% и 3,0%, $p = 0,002$), 18 (25,0% и 4,5%, $p = 0,001$) и 24 месяца жизни (26,9% и 4,5% соответственно, $p = 0,001$).

При катamnестическом наблюдении детей, включенных в исследование, четко прослеживается снижение частоты встречаемости последствий перинатального поражения ЦНС с одновременным возрастанием частоты различных форм ДЦП, что обусловлено особенностями формирования ДЦП как исхода перинатальных поражений ЦНС у глубоконедоношенных детей в СВ 12-24 месяца.

Основными формами ДЦП, диагностированными у обследованных детей, были спастическая диплегия, спастическая гемиплегия, двойная гемиплегия, атонически-астатическая форма.

Результаты оценки тяжести двигательных нарушений у детей с ДЦП представлены в табл. 32.

Таблица 32

Распределение тяжести двигательных нарушений
(шкала GMFCS, R.Palisano et al., 1997)

Группа	Тяжесть двигательных нарушений (баллы)	Частота	% от численности группы
ОНМТ (n=67)	0	1	1,5
	1	1	1,5
	2	1	1,5
	3,4,5	0	0
ЭНМТ (n=52)	0	0	0
	1	2	3,8
	2	8	15,2
	3	1	1,9
	4	0	0

	5	3	5,7
--	---	---	-----

Спастическая диплегия достоверно преобладала в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ в СВ 12 (13,5% и 3,0%, $p = 0,036$), 18 (15,4% и 1,5%, $p = 0,006$) и 24 месяца (17,3% и 3,0% соответственно, $p = 0,009$) (рис. 11).

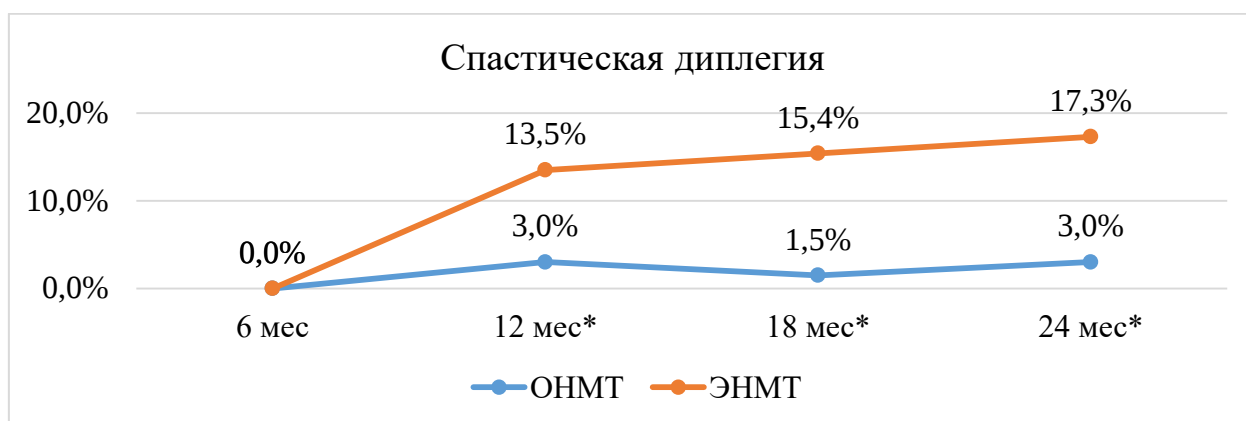


Рисунок 11. Динамика частоты диагностирования спастической диплегии при катamnестическом наблюдении у обследованных детей, $*(p < 0,05)$.

Частота встречаемости спастической гемиплегии была сопоставимо низкой в группах сравнения (рис. 12).

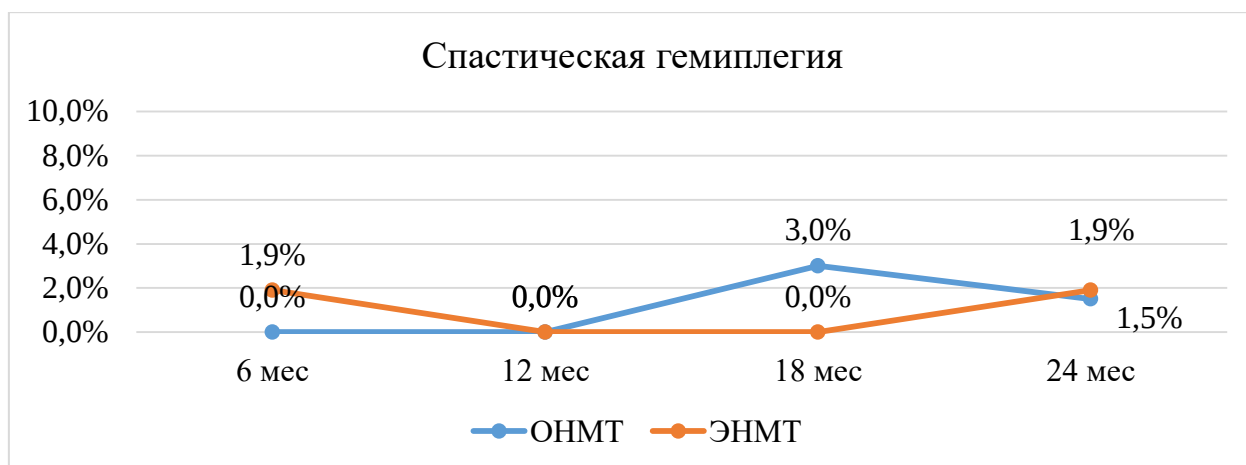


Рисунок 12. Динамика частоты диагностирования спастической гемиплегии при катamnестическом наблюдении у обследованных детей, $*(p < 0,05)$.

Спастическая гемиплегия диагностирована у 1 (1,9%) ребенка группы ЭНМТ в СВ 6 месяцев ($p = 0,437$), у 2 (3,0%) детей группы ОНМТ в СВ 18 месяцев ($p = 0,315$), у 1 (1,9%) ребенка группы ЭНМТ и у 1 (1,5%) ребенка группы ОНМТ в СВ 24 месяца ($p = 0,658$).

Двойная гемиплегия выявлена у 3 (5,8%) детей в группе ЭНМТ в СВ 12, 18 и 24 месяцев и не диагностирована у детей группы ОНМТ (рис. 13), однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,081$).

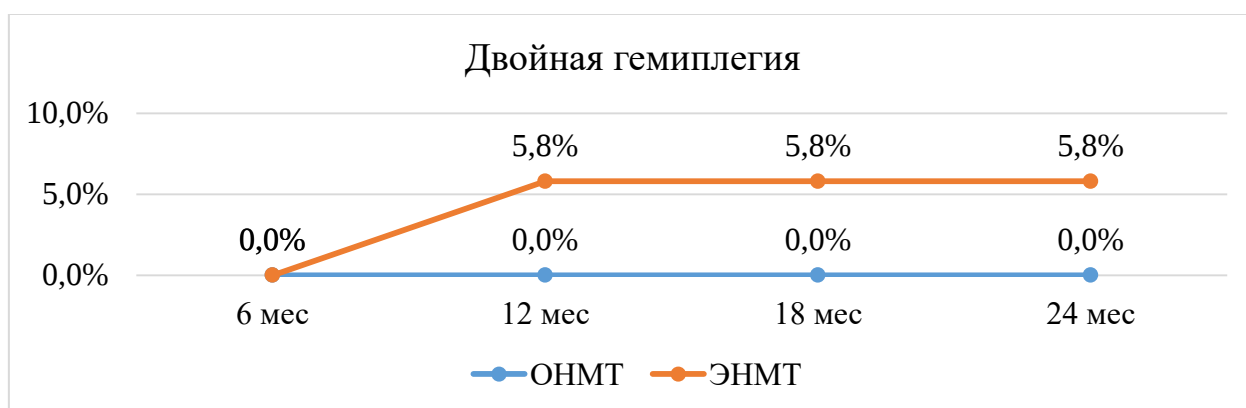


Рисунок 13. Динамика частоты диагностирования двойной гемиплегии при катamnестическом наблюдении у обследованных детей, $*(p < 0,05)$.

Атонически-астатическая форма ДЦП диагностирована у 1 (1,9%) ребенка в группе ЭНМТ в СВ 12, 18 и 24 месяцев (рис. 14), различия по группам статистически не значимы ($p = 0,437$).

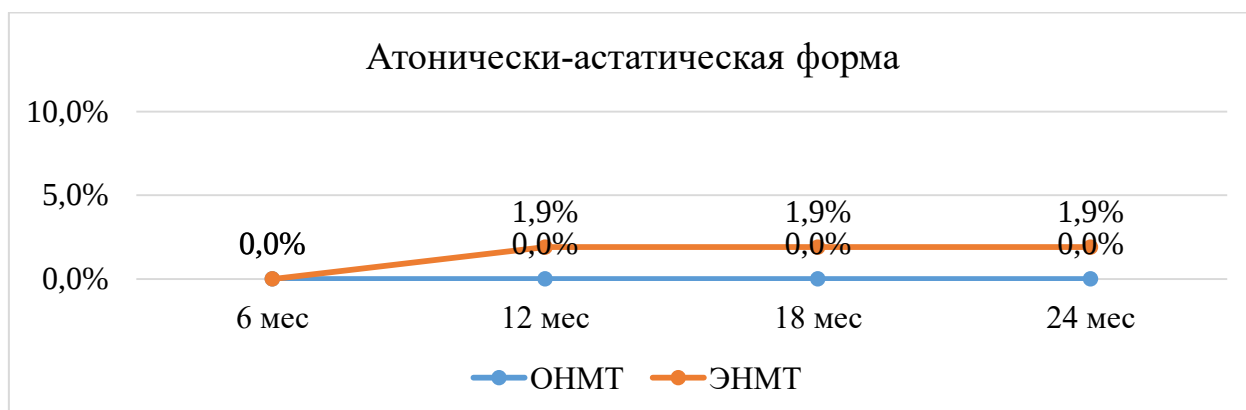


Рисунок 14. Динамика частоты встречаемости атонически-астатической формы ДЦП при катamnестическом наблюдении у обследованных детей, $*(p < 0,05)$.

В целом, частота выявления различных форм ДЦП прогрессивно возрастала при катamnестическом наблюдении, за исключением спастической гемиплегии, частота которой варьировала (рис. 11-14).

Динамика частоты диагностирования последствий перинатального поражения ЦНС (ППП ЦНС) и ДЦП у пациентов группы ЗНМТ представлена в табл. 33.

Таблица 33

Динамика распространенности последствий перинатального поражения ЦНС и ДЦП при катamnестическом наблюдении детей группы ЗНМТ

Клинический случай	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
Последствия перинатального поражения ЦНС				
Пациент И.	+	ДЦП	ДЦП	ДЦП
Пациент Б.	+	+	+	-
Пациент Е.	+	+	+	-
Пациент А.	+	+	-	-
Синдром мышечной дистонии				
Пациент И.	+	ДЦП	ДЦП	ДЦП
Пациент Б.	+	+	+	-
Пациент Е.	+	+	+	-
Пациент А.	+	+	-	-
Синдром двигательных нарушений				
Пациент И.	+	ДЦП	ДЦП	ДЦП
Пациент Б.	+	+	+	-
Пациент Е.	-	+	+	-
Пациент А.	-	-	-	-
Примечание: «+» – наличие признака, «-» – отсутствие признака; ДЦП – развитие детского церебрального паралича (спастическая диплегия)				

ППП ЦНС выявлены у 4 пациентов в СВ 6 месяцев, у 3 пациентов в СВ 12 месяцев, у двоих детей СВ 18 месяцев; в СВ 24 месяца ППП ЦНС не выявлялись. В структуре ППП ЦНС синдром мышечной дистонии выявлен у всех детей (n = 4), синдром двигательных нарушений диагностирован у 3 детей. Диагноз ДЦП, спастическая диплегия выставлен одному ребенку в СВ 12 месяцев (табл. 33).

Динамика выявления структурной эпилепсии у обследованных детей представлена на рис. 15.

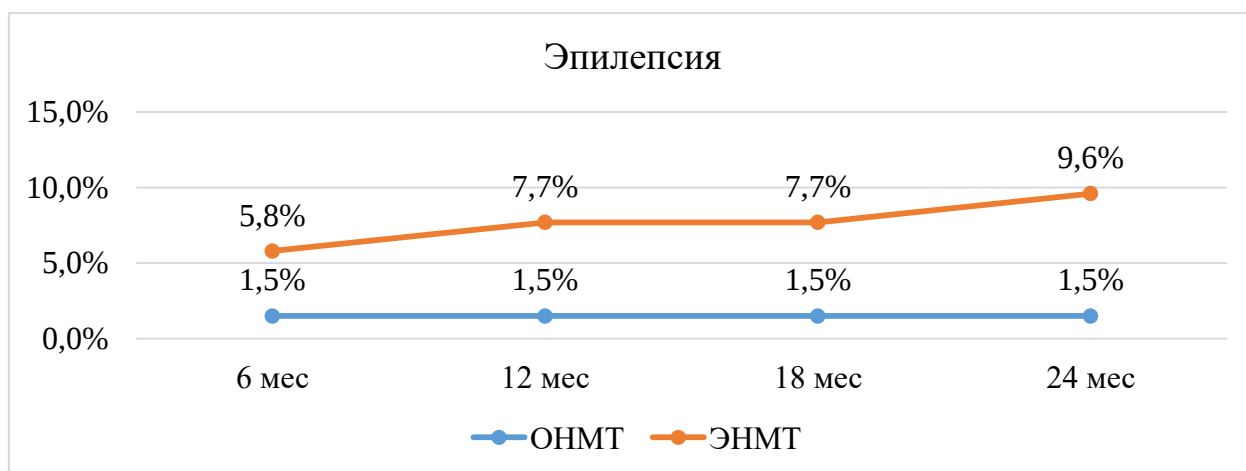


Рисунок 15. Динамика частоты диагностирования структурной эпилепсии при катamnестическом наблюдении у обследованных детей, $*(p < 0,05)$.

Частота структурной эпилепсии возрастала при катamnестическом наблюдении в группе ЭНМТ и не изменялась в группе ОНМТ (рис. 15).

В целом, эпилепсия несколько чаще встречалась в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ, однако различия не достигли статистической значимости в СВ 6 (5,8% и 1,5%, $p = 0,221$), 12, 18 (7,7% и 1,5% соответственно, $p = 0,114$) и 24 месяца (9,6% и 1,5% соответственно, $p = 0,052$). В группе детей с ЗНМТ при рождении эпилепсия не диагностирована.

Постгеморрагическая окклюзионная гидроцефалия в СВ 6 и 12 месяцев была выявлена у 2 (3,8%) детей группы ЭНМТ ($p = 0,189$), в СВ 18 и 24 месяцев – у 2 (3,8%) детей группы ЭНМТ и у 1 (1,5%) ребенка группы ОНМТ ($p = 0,405$).

3.4. Нейровизуализационные и нейрофизиологические особенности головного мозга у обследованных детей в динамике в 6, 12, 18 и 24 скорректированных месяцев жизни

Сравнивались в динамике показатели НСГ с доплерографией, МРТ головного мозга и ЭЭГ при катamnестическом наблюдении детей с ЭНМТ (52 ребенка) и ОНМТ (67 детей) при рождении.

НСГ с доплерографией проведена всем пациентам в СВ 6 и 12 месяцев. По результатам исследования выявлены: субэпендимальные кисты, расширение желудочковой системы головного мозга (вентрикулодилатация), расширение наружного ликворного пространства, ПВЛ, порэнцефалические кисты, гемодинамические нарушения.

Субэпендимальные кисты выявлены у 1 (1,9%) ребенка группы ЭНМТ и у 1 (1,5%) ребенка группы ОНМТ в СВ 6 месяцев ($p = 0,685$) и не обнаружены при обследовании в СВ 12 месяцев (рис. 16).

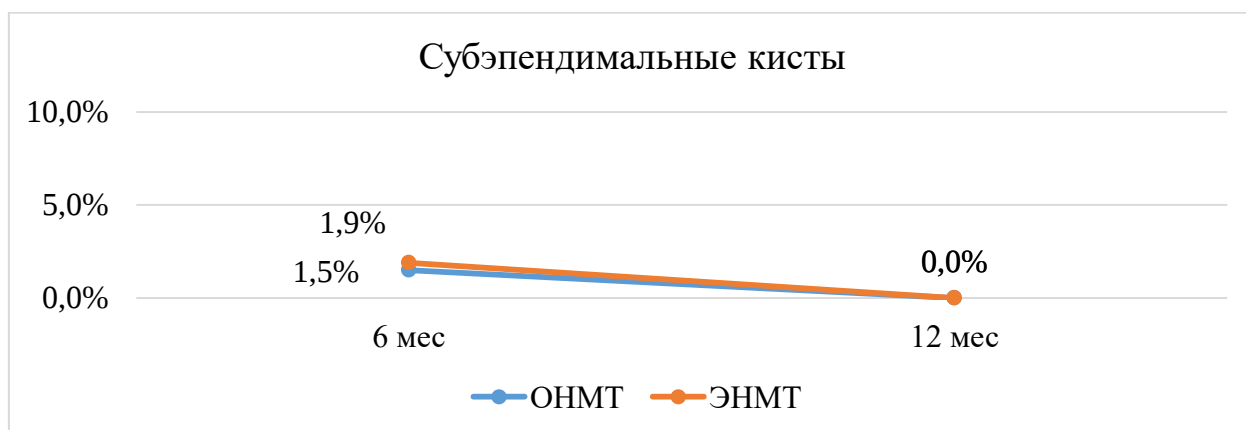


Рисунок 16. Субэпендимальные кисты по данным НСГ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$

Динамика выявления вентрикулодилатации показана на рис. 17.

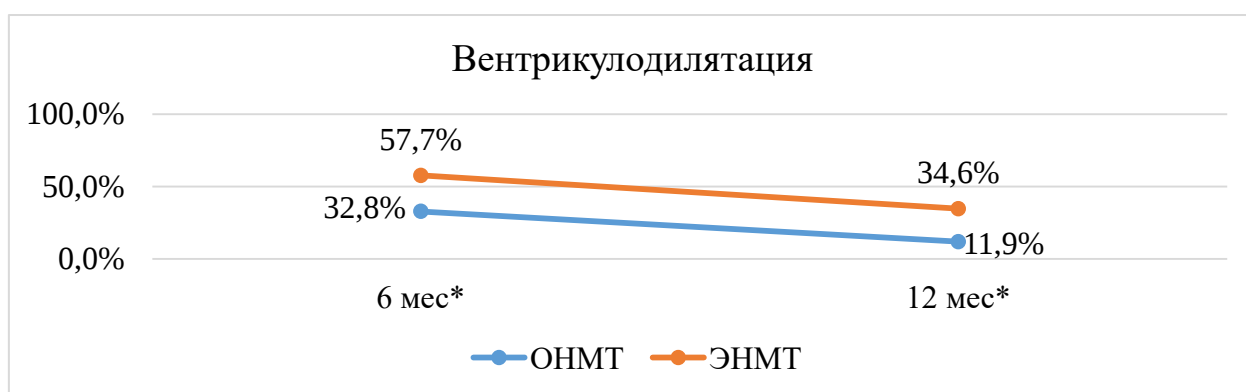


Рисунок 17. Вентрикулодилатация по данным НСГ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$.

Вентрикулодилатация значительно чаще встречалась в группе ЭНМТ относительно группы ОНМТ в СВ 6 (57,7% и 32,8%, $p = 0,006$) и 12 месяцев (34,6% и 11,9% соответственно, $p = 0,003$). В целом, частота вентрикулодилатации снижалась к возрасту 12 скорректированных месяцев в обеих группах наблюдения (рис. 17).

Динамика выявления расширения наружного ликворного пространства представлена на рис. 18.

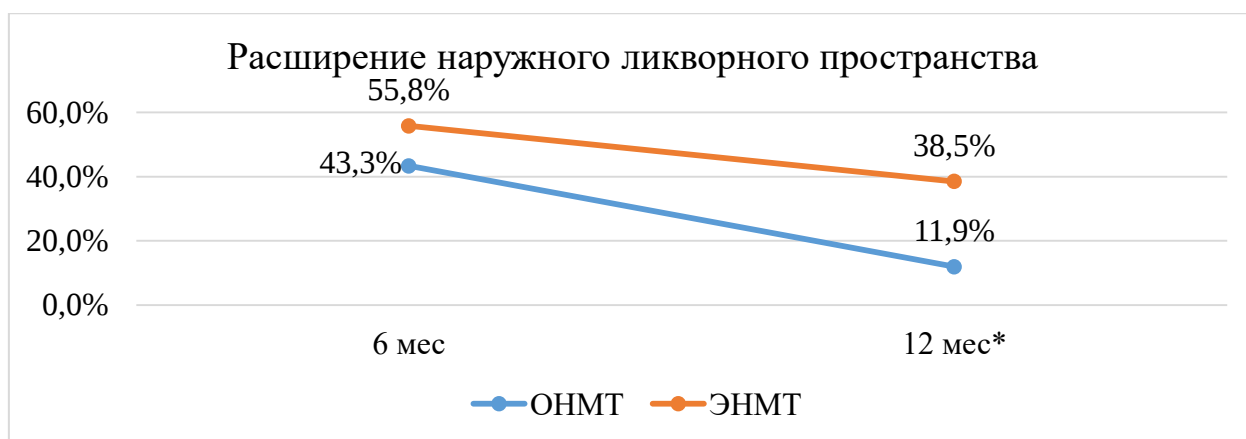


Рисунок 18. Расширение наружного ликворного пространства по данным НСГ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$

В СВ 6 месяцев расширение наружного ликворного пространства выявлено у 55,8% детей группы ЭНМТ и у 43,3% детей группы ОНМТ ($p = 0,122$), в СВ 12 месяцев — достоверно доминировало в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ (38,5% и 11,9%, $p = 0,001$). Как и в случае с вентрикулодилатацией, частота расширения наружного ликворного пространства в обеих группах снижалась к СВ 12 месяцев (рис. 18).

Пример расширения наружных ликворных пространств по данным НСГ представлен на рис. 19.



Рисунок 19. Пациент Р, СВ 4 месяца. По данным нейросонограммы (аксиальная проекция) верифицировано расширение наружных ликворных пространств (межполушарная щель, субарахноидальное пространство).

ПВЛ (рис. 20) при катamnестическом наблюдении выявлена у 1 (1,9%) ребенка группы ЭНМТ ($p = 0,437$).

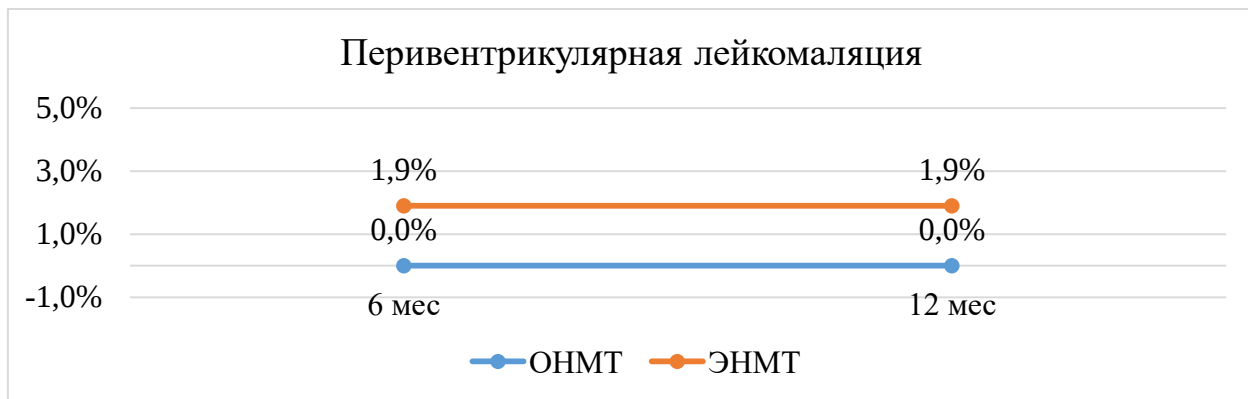


Рисунок 20. Перивентрикулярная лейкомаляция по данным НСГ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$

Порэнцефалические кисты при катamnестическом наблюдении выявлены у 4 (7,7%) детей группы ЭНМТ и не диагностированы у детей группы ОНМТ ($p = 0,034$) (рис. 21).

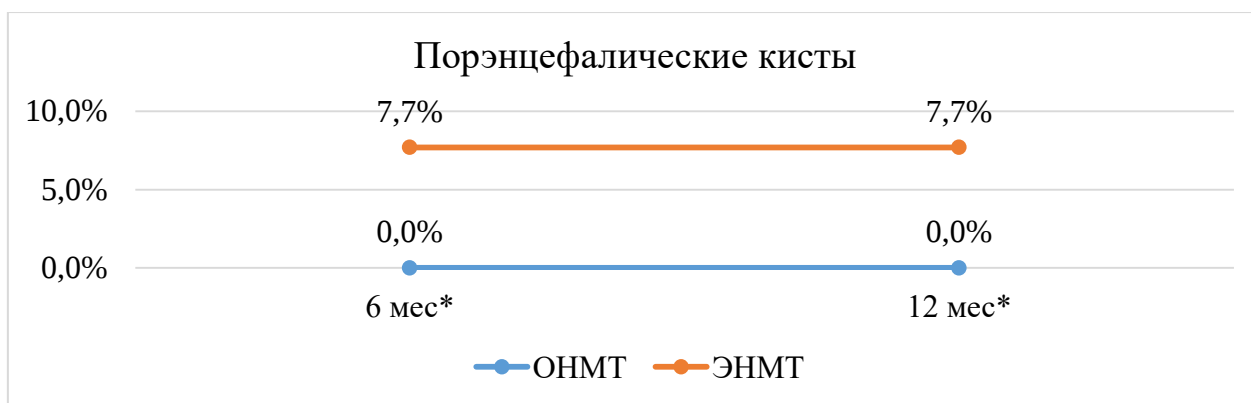


Рисунок 21. Порэнцефалические кисты по данным НСГ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$.

Гемодинамические нарушения (увеличение/уменьшение скорости кровотока по передней мозговой и средней мозговой артериям, внутренней мозговой вене, увеличение/уменьшение индекса резистентности передней мозговой и средней мозговой артерии) в СВ 6 месяцев выявлены у 3 (5,8%) детей группы ЭНМТ и у 1 (1,5%) ребенка группы ОНМТ ($p = 0,221$), в СВ 12 месяцев – у 2 (3,8%) детей группы ЭНМТ и отсутствовали в группе ОНМТ ($p = 0,189$) (рис. 22).

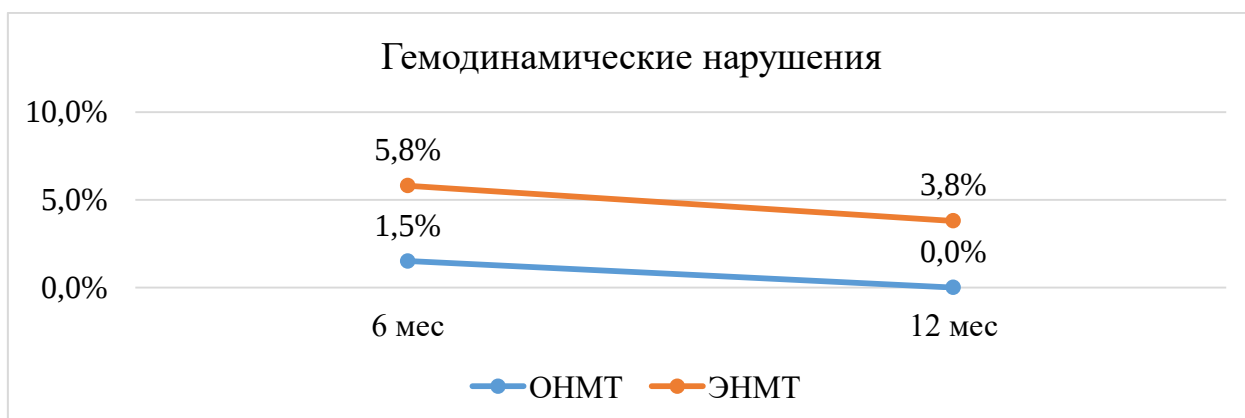


Рисунок 22. Гемодинамические нарушения по данным доплерографии при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$

У значительной части обследованных детей, по данным НСГ в динамике не было выявлено структурных изменений головного мозга (рис. 23).

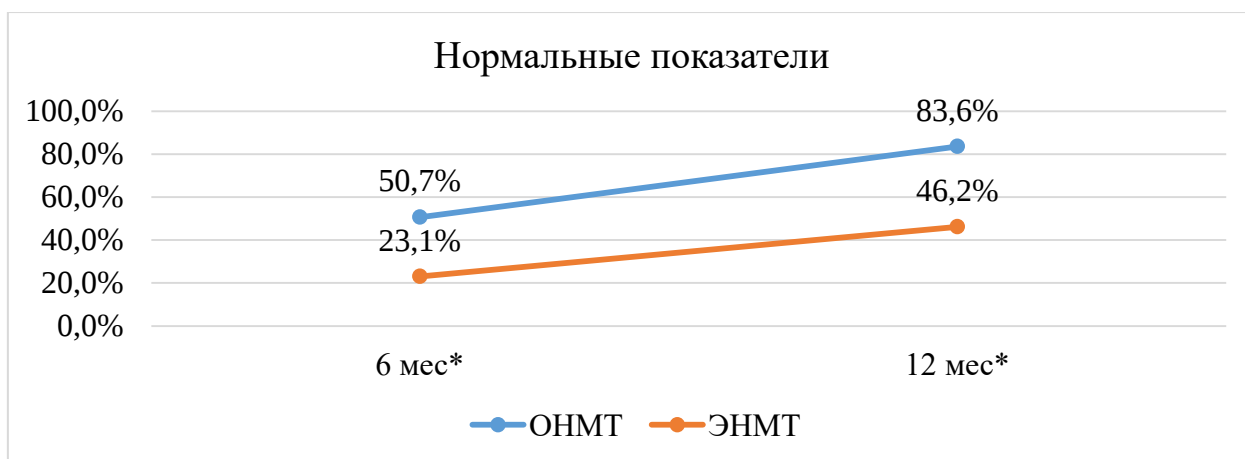


Рисунок 23. Вариант возрастной нормы по данным НСГ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$

В СВ 6 месяцев у 23,1% детей группы ЭНМТ и у 50,7% детей группы ОНМТ не диагностированы структурные изменения головного мозга ($p = 0,002$). В СВ 12 месяцев у 46,2% детей группы ЭНМТ и 83,6% детей группы ОНМТ ($p < 0,001$) по данным НСГ выявлен вариант возрастной нормы.

Результаты анализа данных НСГ детей группы ЭНМТ, родившихся с массой тела менее 500 грамм, представлены в табл. 34.

Таблица 34

Данные нейросонографии детей группы ЭНМТ

Пациенты	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
Субэпендимальные кисты			
Пациент И.	-	-	-
Пациент Б.	-	-	-
Пациент Е.	-	-	-
Пациент А.	+	-	-
Расширение желудочков головного мозга			
Пациент И.	+	+	-
Пациент Б.	-	-	-
Пациент Е.	-	-	-
Пациент А.	+	-	-
Расширение наружного ликворного пространства			
Пациент И.	+	+	-
Пациент Б.	-	-	-
Пациент Е.	-	-	-

Пациент А.	-	-	-
Примечание: «+» – наличие признака, «-» – отсутствие признака.			

Субэпендимальные кисты выявлены у одного ребенка в СВ 6 месяцев и не обнаружены при повторном исследовании в СВ 12 месяцев. Вентрикулодилатация выявлена у двух детей в СВ 6 месяцев. У одного ребенка данные изменения сохранялись в СВ 12 месяцев. Расширение наружного ликворного пространства было выявлено у единственного пациента при наблюдении в СВ 6 и 12 месяцев. Других изменений по данным нейросонографии выявлено не было.

МРТ головного мозга проводилась в СВ 12, 18 и 24 месяцев; выявлены следующие структурные изменения: вентрикуломегалия, внутренняя окклюзионная гидроцефалия, расширение наружных ликворных пространств, перивентрикулярный глиоз, ПВЛ, порэнцефалические кисты, гипоплазия червя мозжечка, субатрофические изменения паренхимы головного мозга.

Частота вентрикуломегалии практически не изменялась при катamnестическом наблюдении (рис. 24).

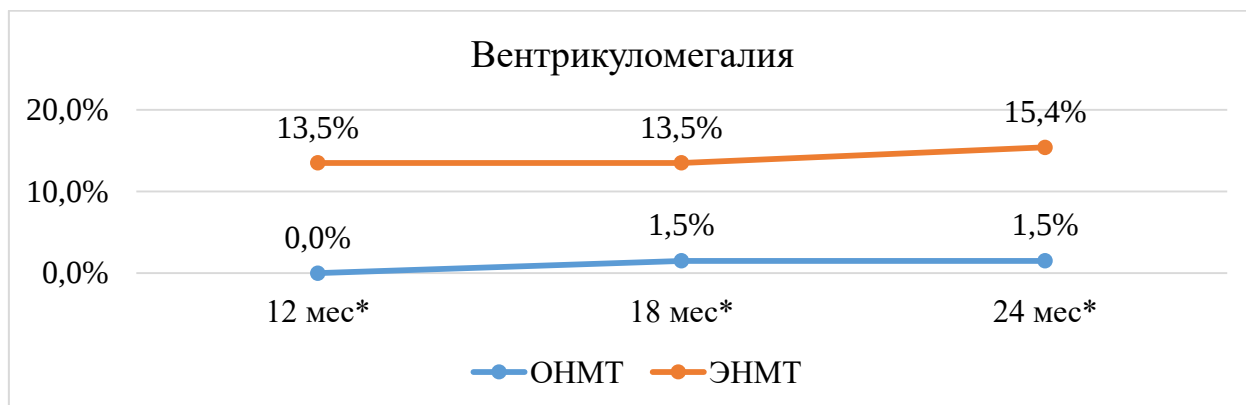


Рисунок 24. Вентрикуломегалия по данным МРТ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, *($p < 0,05$).

В группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ вентрикуломегалия доминировала в СВ 12 (13,5% и 0%, $p = 0,002$), 18 (13,5% и 1,5%, $p = 0,012$) и 24 месяца (15,4% и 1,5% соответственно, $p = 0,006$) (рис. 24).

Внутренняя окклюзионная гидроцефалия (рис. 25) в СВ 12 месяцев выявлена у 2 (3,8%) детей группы ЭНМТ ($p = 0,189$), в СВ 18 и 24 месяцев – у 2 (3,8%) детей группы ЭНМТ и у 1 (1,5%) ребенка группы ОНМТ ($p = 0,405$).

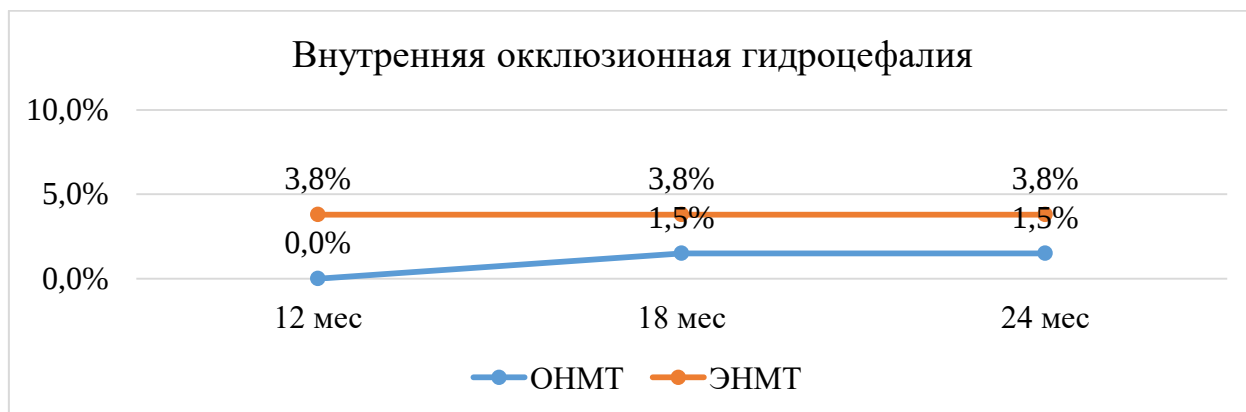


Рисунок 25. Внутренняя окклюзионная гидроцефалия по данным МРТ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$

Расширение наружных ликворных пространств (рис. 26) диагностировано у 2 (3,8%) детей группы ЭНМТ в СВ 12 месяцев ($p = 0,189$), у 2 (3,8%) детей группы ЭНМТ и у 1 (1,5%) ребенка группы ОНМТ в СВ 18 и 24 месяцев ($p = 0,405$).

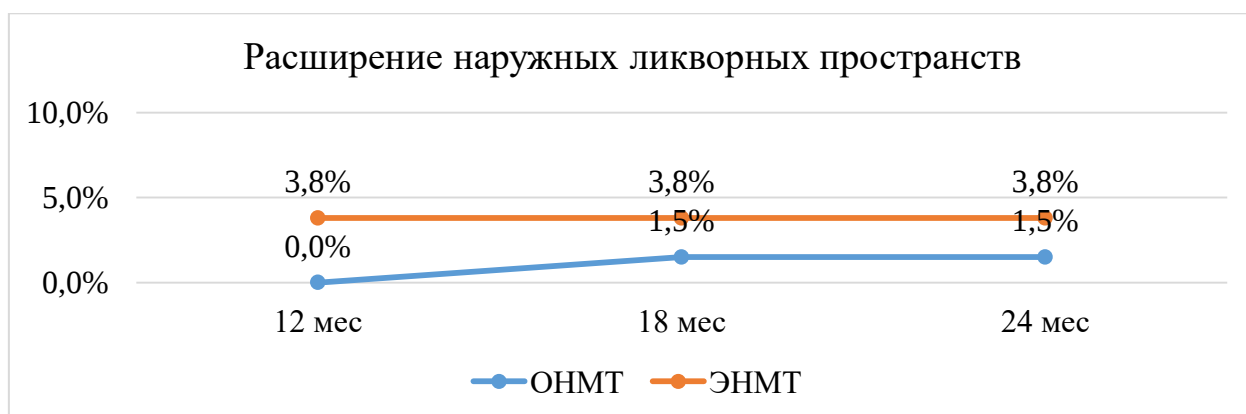


Рисунок 26. Расширение наружных ликворных пространств по данным МРТ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$.

Частота выявления перивентрикулярного глиоза возрастала при катamnестическом наблюдении (рис. 27).

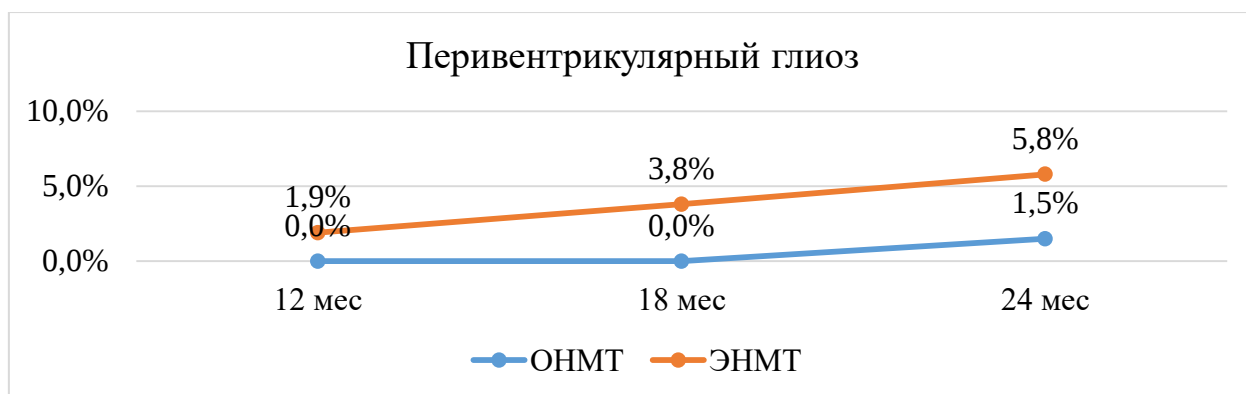


Рисунок 27. Перивентрикулярный глиоз по данным МРТ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$

Перивентрикулярный глиоз диагностирован у 1 (1,9%) ребенка группы ЭНМТ в СВ 12 месяцев ($p = 0,437$), у 2 (3,8%) детей группы ЭНМТ в СВ 18 месяцев ($p = 0,189$), у 3 (5,8%) детей группы ЭНМТ и у 1 (1,5%) ребенка группы ОНМТ в СВ 24 месяца жизни ($p = 0,221$) (рис. 27).

ПВЛ (рис. 28) выявлена у 2 (3,8%) детей группы ЭНМТ и у 1 (1,5%) ребенка группы ОНМТ в СВ 12 месяцев ($p = 0,405$), у 3 (5,8%) детей группы ЭНМТ и у 1 (1,5%) ребенка группы ОНМТ в СВ 18 месяцев ($p = 0,221$), у 2 (3,8%) детей группы ЭНМТ и у 1 (1,5%) ребенка группы ОНМТ в СВ 24 месяца ($p = 0,405$).

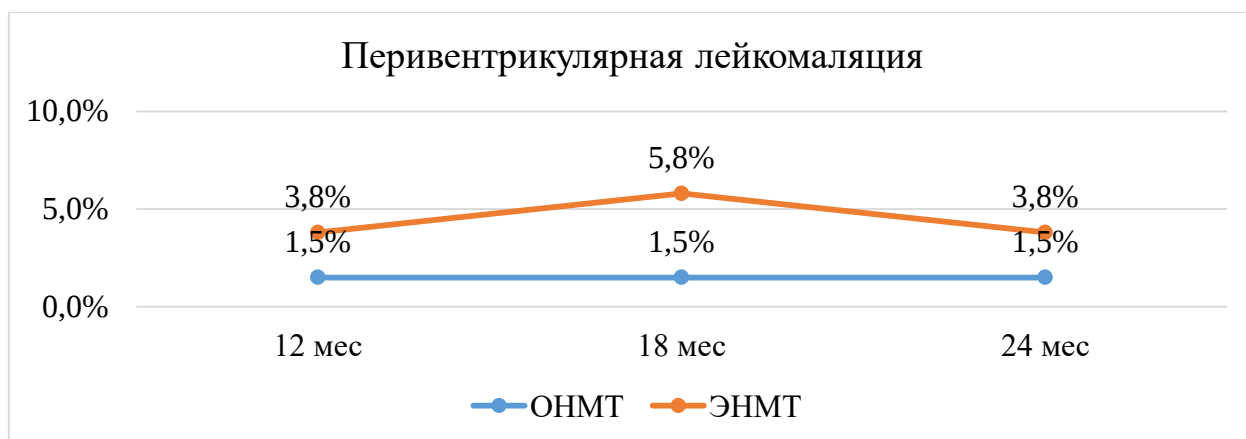


Рисунок 28. Перивентрикулярная лейкомаляция по данным МРТ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$

Порэнцефалические кисты (рис. 29) выявлены у 2 (3,8%) детей группы ЭНМТ и у 1 (1,5%) ребенка группы ОНМТ в СВ 12 месяцев ($p = 0,405$), у 3 (5,8%) детей группы ЭНМТ и у 1 (1,5%) ребенка группы ОНМТ в СВ 18 и 24 месяцев ($p = 0,221$).

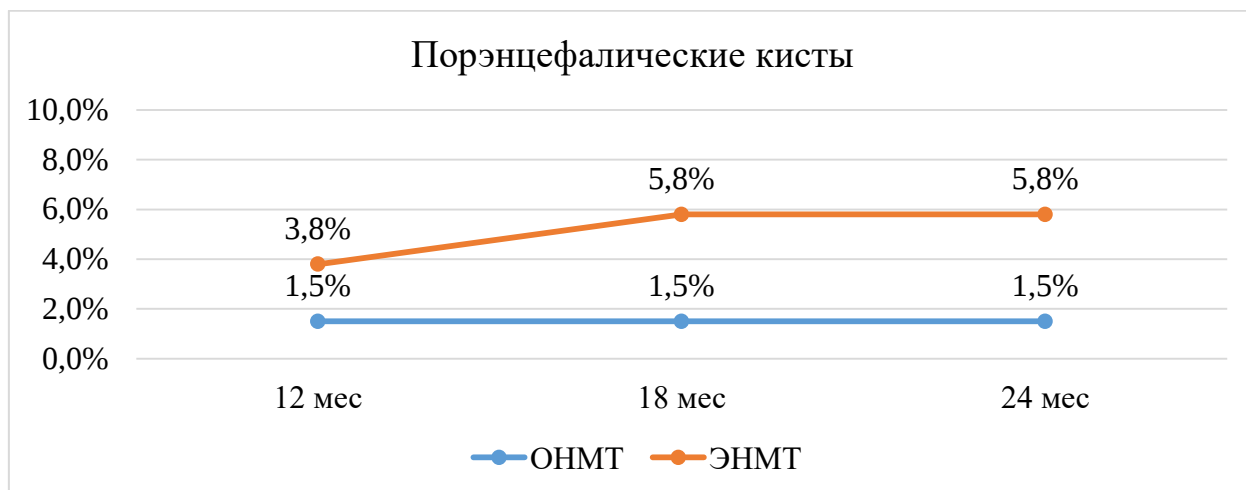


Рисунок 29. Порэнцефалические кисты по данным МРТ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$

На рис. 30 представлен пример порэнцефалической кисты у глубоконедоношенного ребенка с последствиями ВЖК 3 степени.

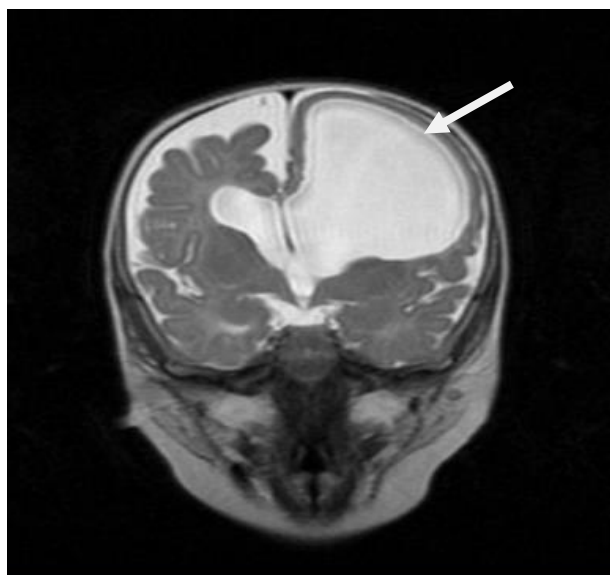


Рисунок 30. Пациент С., СВ 12 месяцев. По данным МРТ головного мозга (фронтальная проекция, режим T1) выявлена порэнцефалическая киста левого полушария, расширение субарахноидального пространства справа.

Гипоплазия червя мозжечка (рис. 31) при катamnестическом наблюдении была выявлена у 1 (1,9%) ребенка группы ЭНМТ ($p = 0,437$).

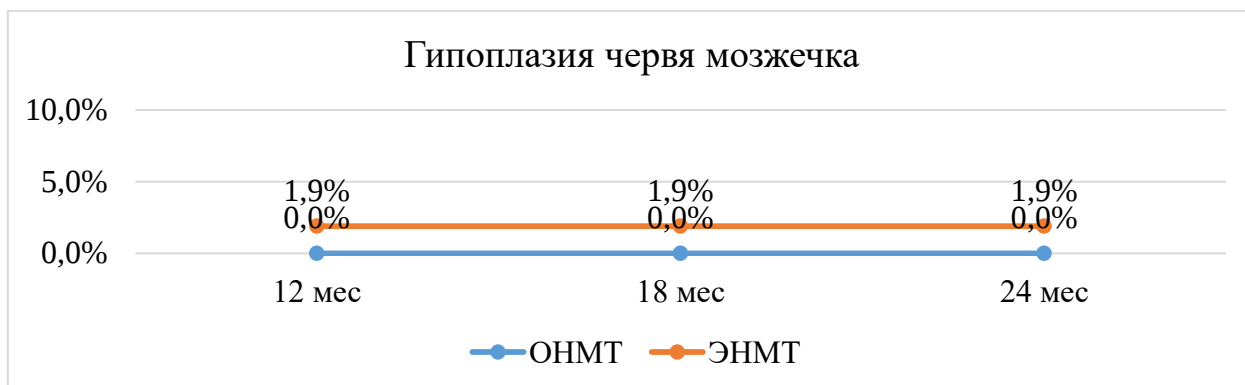


Рисунок 31. Гипоплазия червя мозжечка по данным МРТ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$

Субатрофические изменения паренхимы мозга (рис. 32) были выявлены только у детей группы ЭНМТ – у 11,5% детей в СВ 12 месяцев ($p = 0,006$), у 13,5% детей в СВ 18 и 24 месяцев жизни ($p = 0,002$).

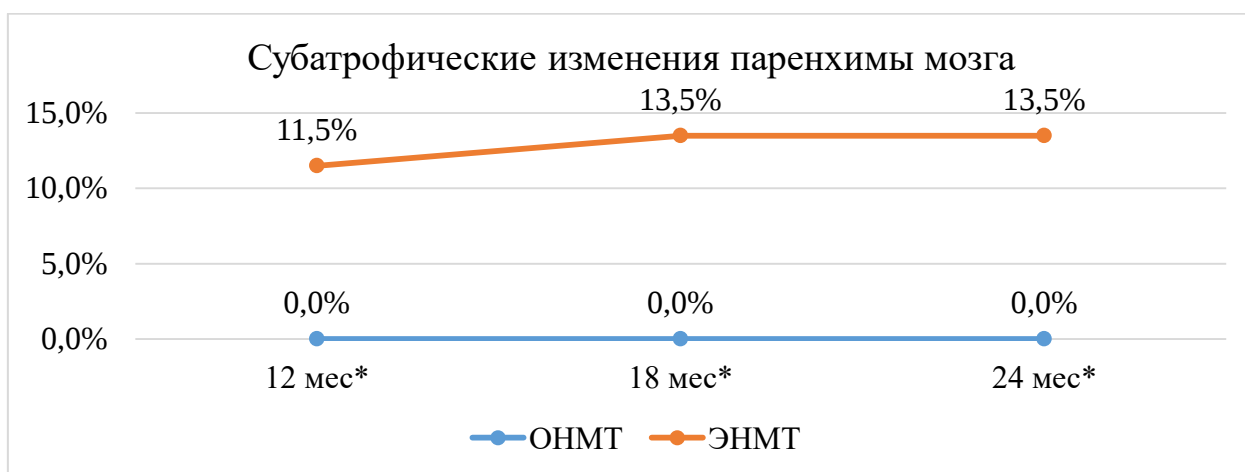


Рисунок 32. Субатрофические изменения паренхимы мозга по данным МРТ при катamnестическом наблюдении обследованных детей. $*(p < 0,05)$

На рис. 33 представлены субатрофические изменения головного мозга у глубококондоношенного ребенка с ЭНМТ при рождении.

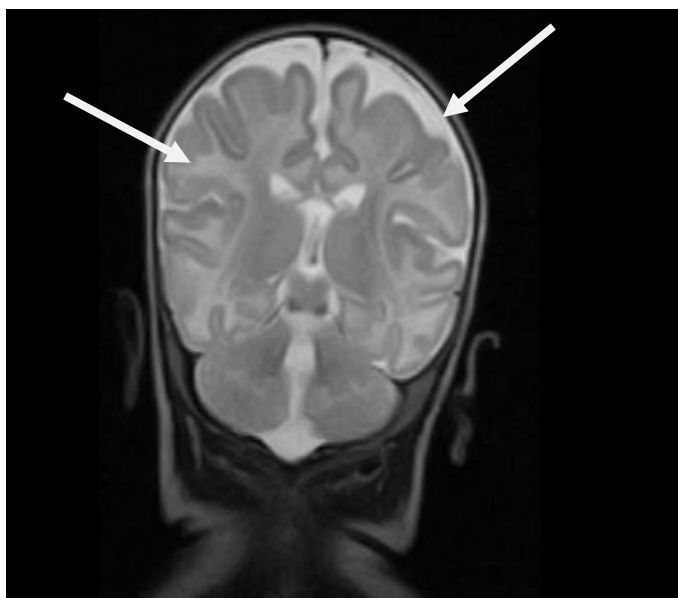


Рисунок 33. Пациент М., СВ 24 месяца. МРТ головного мозга (фронтальная проекция, режим T1). Субатрофические изменения вещества головного мозга

Анализ данных МРТ головного мозга детей группы ЗНМТ представлен в табл. 35.

Таблица 35

Данные МРТ головного мозга детей группы ЗНМТ

Пациенты	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
Вентрикуломегалия			
Пациент И.	+	+	+
Пациент Б.	+	-	-
Пациент Е.	-	-	-
Пациент А.	-	-	-
Расширение наружных ликворных пространств			
Пациент И.	+	+	+
Пациент Б.	-	-	-
Пациент Е.	-	-	-
Пациент А.	-	-	-
Гипоплазия червя мозжечка			
Пациент И.	+	+	+
Пациент Б.	-	-	-
Пациент Е.	-	-	-
Пациент А.	-	-	-

Субатрофические изменения паренхимы головного мозга			
Пациент И.	+	+	+
Пациент Б.	-	-	-
Пациент Е.	-	-	-
Пациент А.	-	-	-
Примечание: «+» – наличие признака, «-» – отсутствие признака.			

У пациента И. были выявлены следующие изменения церебральной структуры: вентрикуломегалия, расширение наружных ликворных пространств, гипоплазия червя мозжечка, субатрофические изменения паренхимы головного мозга. Все выявленные изменения персистировали при всех обследованиях в СВ 12, 18 и 24 месяцев. У пациент Б. при обследовании в СВ 12 месяцев выявлена незначительная вентрикуломегалия, необнаруженная при повторных обследованиях в СВ 18 и 24 месяцев, что позволяет расценивать ее как транзиторную (табл. 35).

ЭЭГ проведена всем пациентам, включенным в исследование, в СВ 6, 12, 18 и 24 месяцев. По данным обследования регистрировалась задержка формирования возрастных ритмов, эпилептиформная активность; в остальных случаях результат ЭЭГ классифицировался как вариант возрастной нормы.

Динамика регистрации задержки формирования возрастных корковых ритмов представлена на рис. 34.

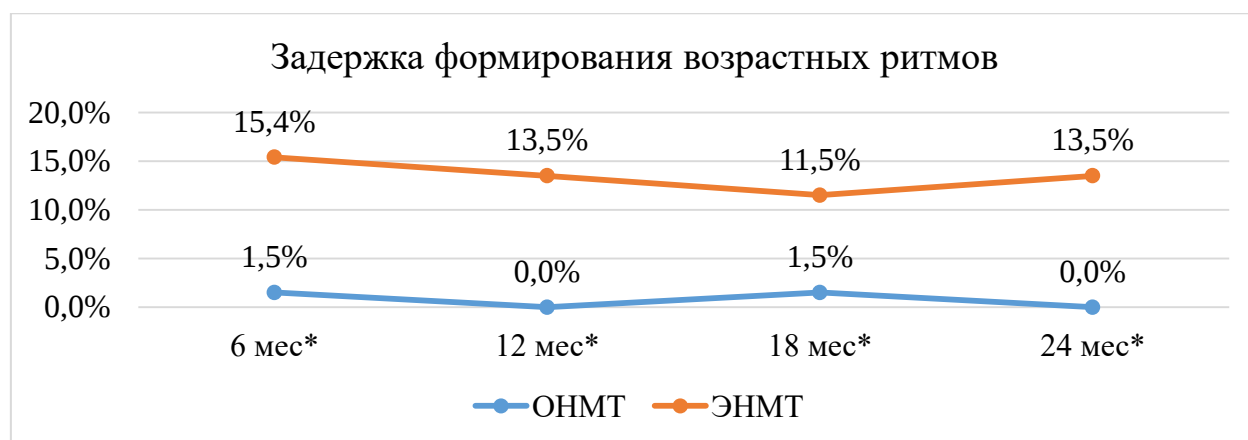


Рисунок 34. Задержка формирования возрастных корковых ритмов по данным ЭЭГ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$

Задержка формирования возрастных ритмов была значимо чаще выявлена в группе детей с ЭНМТ: у 8 (15,4%) детей группы ЭНМТ и у 1 (1,5%) ребенка группы ОНМТ в СВ 6 месяцев ($p = 0,006$), у 7 (13,5%) детей группы ЭНМТ в СВ 12 месяцев ($p = 0,002$), у 6 (11,5%) детей группы ЭНМТ и 1 (1,5%) ребенка группы ОНМТ в СВ 18 месяцев ($p = 0,027$), у 7 (13,5%) детей группы ЭНМТ в СВ 24 месяцев ($p = 0,002$).

Эпилептиформная активность (рис. 35) в СВ 6 месяцев выявлена у 2 (3,8%) детей группы ЭНМТ ($p = 0,189$), в СВ 12 месяцев – у 4 (7,7%) детей группы ЭНМТ ($p = 0,034$), в СВ 18 месяцев – у 3 (5,8%) детей группы ЭНМТ ($p = 0,081$) и в СВ 24 месяцев – у 1 ребенка группы ЭНМТ ($p = 0,437$).

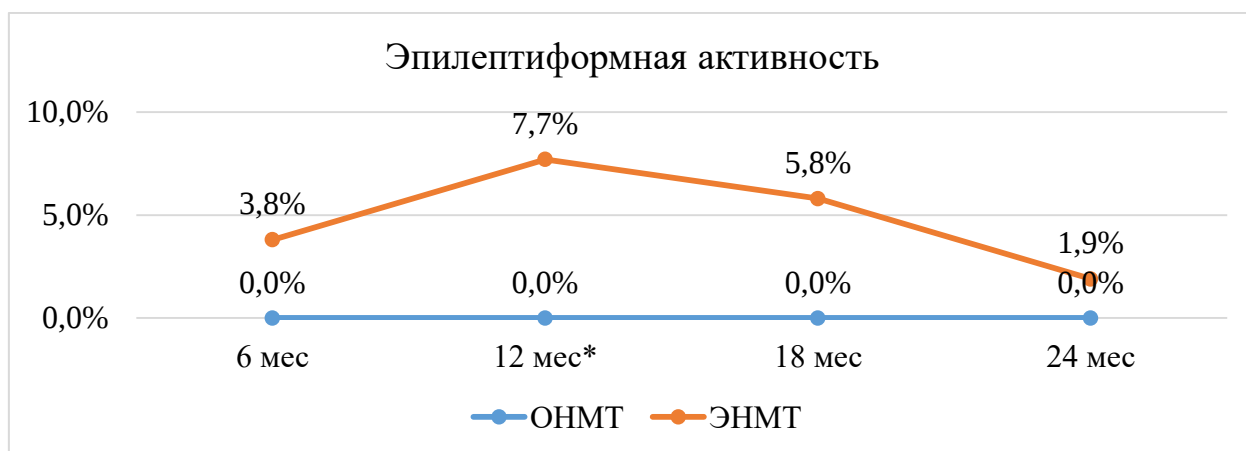


Рисунок 35. Эпилептиформная активность по данным ЭЭГ при катamnестическом наблюдении обследованных детей, $*(p < 0,05)$

При анализе данных ЭЭГ детей группы ЭНМТ ни у одного ребенка не было выявлено эпилептиформной активности или задержки электрогенеза, все результаты исследований были классифицированы как нормальные.

На основании полученных данных о предикторах неврологических нарушений разработана шкала, позволяющая в неонатальном периоде оценить возможный риск формирования ДЦП у наиболее уязвимой группы новорожденных – детей, рожденных с массой тела менее 1500 грамм на сроке гестации мене 32 недель (табл. 36, рис. 36).

Таблица 36

Шкала оценки риска формирования ДЦП у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении

Показатель	Баллы
1. Антенатальные факторы	
- Вес при рождении 970 и менее грамм	10,0
- Гестационный возраст 27 и менее недель	8,8
- Вес при рождении 971-999 грамм и/или длина тела при рождении менее 36 сантиметров	6,1
2. Интранатальные факторы	
- Тяжелая асфиксия при рождении	4,5
- Оценка по шкале Апгар (5-я минута жизни) менее 7 баллов	4,2
- Оценка по шкале Апгар (1-я минута жизни) менее 6 баллов	3,9
3. Соматическая патология в неонатальном периоде	
- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	13,2
- Врожденный сепсис	8,1
- Недостаточность кровообращения 2-й степени	5,8
4. Неврологический диагноз в неонатальном периоде	
- Постгеморрагическая гидроцефалия	8,3
- Церебральная ишемия 3-й степени	7,6
- Церебральная ишемия 2-й степени	4,5
5. Неврологические синдромы в неонатальном периоде	
- Синдром двигательных нарушений, спастический гемипарез	8,8
- Неонатальные судороги	6,3
- Синдром двигательных нарушений (нарушение мышечного тонуса + анизорефлексия)	4,4
- Синдром угнетения	3,2
6. Внутриматочное кровоизлияние	
- антенатальное ВЖК 3-й степени	8,3

- антенатальное ВЖК 2-й степени	7,8
- постнатальное ВЖК 3-й степени	7,4
- постнатальное ВЖК 2-й степени	4,9
7. Субарахноидальное кровоизлияние любой локализации и/или кровоизлияние в заднюю черепную ямку	8,3
8. Паренхиматозное кровоизлияние	7,8
9. Перивентрикулярная лейкомаляция	8,7
10. Данные ЭЭГ/аЭЭГ в неонатальном периоде	
- Эпилептиформная активность региональная/генерализованная	5,8
- Приступный паттерн аЭЭГ	4,9
Сумма баллов:	
Результат 29,5 и более баллов – высокий риск формирования ДЦП Результат 29,4 и менее баллов – низкий риск формирования ДЦП	

Примечание: Для определения значимости выявленных факторов рассчитано отношение рисков развития ДЦП путем построения таблиц сопряжения. Определение чувствительности и специфичности шкалы проведено с использованием ROC-анализа (AUC = 96,9%): при пороге отсечки 29,5 баллов чувствительность шкалы составила 90,2%, специфичность – 88,2%, прогностическая ценность положительного результата – 56,1%, прогностическая ценность отрицательного результата – 98,2%.

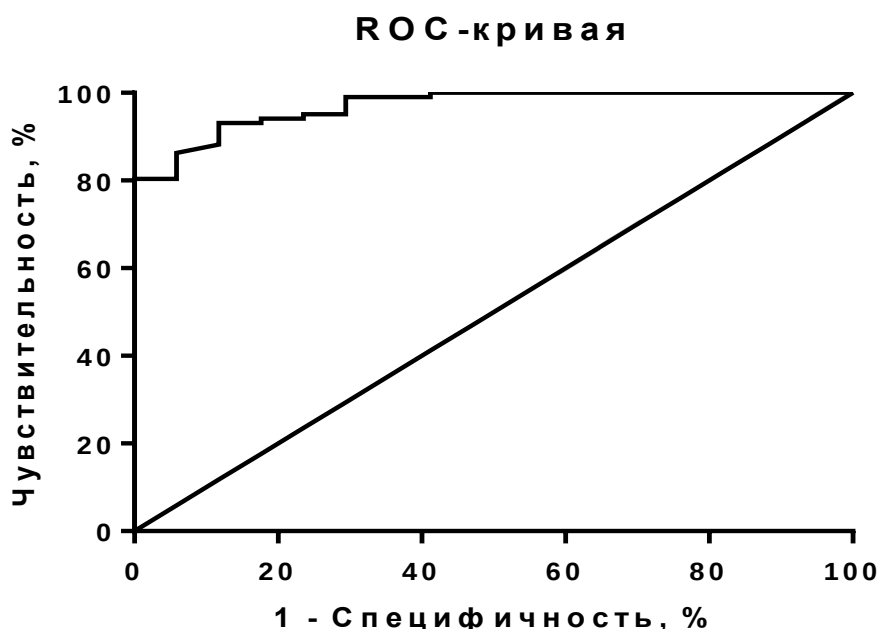


Рисунок 36. ROC-кривая для шкалы оценки риска формирования ДЦП у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Факторы риска развития детского церебрального паралича у обследованных детей

По данным Министерства здравоохранения России, в 2018 году в стране родилось более 97 тысяч недоношенных детей; частота рождения детей с ОНМТ составляет 0,8%, частота рождения детей с ЭНМТ – 0,2%. По данным Росстата, за последние 5 лет снизился уровень смертности недоношенных детей и составил 2,4% в 2018 году. Вместе с тем очевидно, что недоношенные дети, особенно рожденные с массой тела менее 1500 грамм на сроке менее 32 недель гестации составляют группу высокого риска по формированию неврологических нарушений.

Анализ медицинских публикаций показывает, что ряд вопросов, связанных с влиянием различных факторов риска в перинатальном периоде на формирование неврологической патологии у глубоконедоношенных детей, все еще остаются мало изученными и требуют дальнейшего исследования.

В соответствии с целью и задачами работы в исследование включены 123 пациента, наблюдавшихся в период 2015-2020 гг, из них 67 детей с ОНМТ и 52 ребенка с ЭНМТ, отдельную группу составили 4 ребенка с ЗНМТ.

При анализе наиболее значимых факторов риска формирования двигательных нарушений в структуре ДЦП у глубоконедоношенных нами были получены следующие результаты.

Ожидаемо чаще у детей группы ДЦП в сравнении с детьми без ДЦП встречалась ЦИ 2-й (52,9% и 14,7%, $p = 0,001$) и 3-й степени (у 35,3% и 2,0% соответственно, $p < 0,001$), постгеморрагическая гидроцефалия встречалась у 17,7% детей группы ДЦП и не выявлена в группе детей без ДЦП. ПВЛ в 35,3 раз чаще диагностирована у детей группы ДЦП в сравнении с группой без ДЦП (35,3% и 1,0% соответственно, $p < 0,001$). В группе ДЦП в сравнении с

группой без ДЦП достоверно чаще выявлены антенатальное ВЖК 2-й степени (29,4% и 1,0%, $p < 0,001$), постнатальное ВЖК 2-й степени (17,7% и 2,0%, $p = 0,021$). Анте-, и постнатальные ВЖК 3-й степени встречались у детей группы ДЦП – у 3 (17,7%, $p = 0,002$) и 1 (5,9%, $p = 0,143$) пациента соответственно. Субарахноидальные кровоизлияния, кровоизлияния в заднюю черепную ямку, порэнцефалические кисты и ОНМК при рождении были отмечены у детей группы ДЦП и не диагностировались у детей без ДЦП. Полученные данные совпадают с литературными данными, так как известно, что ЦИ 3-й степени в большинстве случаев ассоциирована с возникновением выраженных структурных нарушений: ПВЛ, порэнцефалических кист, ВЖК 3-й степени и постгеморрагической гидроцефалии [150–152].

У детей группы с ДЦП в сравнении с группой без ДЦП в 14,7 раз чаще диагностирован ателектаз легкого (у 29,4% и 2,0% соответственно, $p = 0,001$), в 10,1 раз чаще – НК 2-й степени (у 29,4% и 2,9%, $p = 0,001$). Полученные нами данные совпадают с данными литературы о значимом влиянии на развитие неблагоприятного неврологического исхода нарушений дыхательной и сердечно-сосудистой систем новорожденного [153, 154].

Врожденный сепсис у детей группы ДЦП был диагностирован в 6,0 раз чаще, чем у детей без ДЦП – у 64,7% и 10,8% детей соответственно ($p < 0,001$). Полученные результаты подтверждают крайне значимое влияние инфекционного фактора на развитие неблагоприятного неврологического исхода. При этом отсутствие значимых различий в частоте развития врожденной пневмонии, некротизирующего энтероколита, цитомегаловирусной инфекции свидетельствует о том, что развитие неврологического дефицита связано в первую очередь с системным инфекционно-воспалительным процессом, развивающимся при врожденном сепсисе [62, 155–158]. Подтверждает данную точку зрения и тот факт, что

ДВС-синдром встречался в 4,9 раза чаще у детей группы ДЦП в сравнении с группой детей без ДЦП – у 82,4% и 16,7% детей ($p < 0,001$).

Неонатальные судороги в 6,0 раз чаще встречались в группе ДЦП – 52,9% детей группы ДЦП и 8,8% детей без ДЦП, $p < 0,001$. Полученные данные совпадают с данными литературы о том, что судороги в неонатальном периоде обладают вторичным повреждающим действием на незрелый головной мозг глубоконедоношенного ребенка, что увеличивает риск формирования отдаленных неврологических нарушений [105, 159, 160].

Гипергликемия является неспецифическим показателем, отражающим неблагоприятное состояние новорожденного. В нашем исследовании гипергликемия в 5,3 раз чаще встречалась у детей группы ДЦП, чем в группе без ДЦП – 41,2% и 7,8% соответственно ($p = 0,001$). Согласно литературным данным, гипергликемия в первые 12 часов жизни у детей группы риска ассоциирована с развитием двигательных нарушений в дальнейшем [161].

Проанализировав особенности течения беременности, родов и раннего неонатального периода, ассоциированные с развитием неврологического дефицита у глубоконедошенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, мы показали, что многоплодная беременность в 4,8 раза чаще встречается в группе без ДЦП, чем в группе с ДЦП – 56,9% и 11,8% соответственно ($p < 0,001$). Хотя многоплодие и является одним из факторов риска развития ДЦП, однако это в значительной степени относится к детям, рожденным с массой тела более 2500 г [162, 163].

Преждевременное и раннее излитие околоплодных вод было отмечено у женщин группы ДЦП в 4,5 раза чаще, чем в группе без ДЦП, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,059$). По данным литературы, раннее излитие околоплодных вод влияет не только на начало родовой деятельности и родоразрешение на меньшем сроке гестации, но и может являться одной из причин снижения защиты плода от

воздействия инфекционных факторов, что может привести к вторичному повреждению головного мозга [164–166].

У детей группы с ДЦП в сравнении с группой без ДЦП апноэ новорожденных встречалось в 3,5 раза чаще (41,2% и 11,8%, $p = 0,006$), БЛД - в 2,7 раза чаще (76,5% и 28,4%, $p < 0,001$). Полученные данные совпадают с литературными данными о значимости дыхательных нарушений на развитие неблагоприятного неврологического исхода у глубоконедоношенных детей [153, 154].

Синдром двигательных нарушений (в том числе, спастический гемипарез) в неонатальном периоде в 2,4 раза чаще встречался в группе ДЦП в сравнении с группой без ДЦП (70,6% и 29,4%, $p = 0,002$), что обусловлено наличием описанных выше структурных нарушений в исходе ЦИ и более ранним проявлением специфической (очаговой) неврологической симптоматики [1, 167–169]. Синдром угнетения, являющийся одним из неспецифических проявлений ЦИ 2-й и 3-й степени, в 2,2 раза чаще встречался в группе ДЦП в сравнении с группой без ДЦП – у 58,8% и 16,5% ($p = 0,010$).

Срок родоразрешения был в среднем на 2 недели ниже в группе детей с ДЦП в сравнении с группой детей без ДЦП – $27,2 \pm 2,2$ недель и $29,2 \pm 2,0$ недель соответственно ($p < 0,001$).

Масса тела при рождении была достоверно ниже в группе детей с ДЦП в сравнении с группой детей без ДЦП – в среднем 830 г и 1164 г соответственно ($p < 0,001$); длина тела при рождении была в среднем на 4 см ниже в группе детей с ДЦП относительно группы детей без ДЦП – 33 см и 37 см соответственно ($p < 0,001$).

Характер родоразрешения не оказывал влияние на развитие ДЦП – 88,2% детей в группе с ДЦП и 90,2% детей в группе без ДЦП были рождены путем операции кесарева сечения ($p < 0,001$), что согласуется с данными мета-анализа М. O'Callaghan и А. MacLennan (2013). Только экстренное кесарево

сечение, выполненное в доношенном сроке беременности, ассоциировано с повышением риска развития ДЦП, что в первую очередь связано с показаниями к его проведению [170].

Низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни и тяжелая асфиксия при рождении были достоверно чаще ассоциированы с развитием ДЦП, что согласуется с концепцией патогенеза ДЦП и данными литературы [171, 172].

Среди детей, рожденных с ЗНМТ, формирование ДЦП отмечалось в 1 случае. При анализе перинатальных предикторов риска поражения ЦНС выявлено, что у ребенка отмечалось сочетание нескольких анте-, интра- и постнатальных факторов: срок гестации менее 25 недель, преждевременное излитие околоплодных вод, врожденный сепсис, изменения церебральной структуры по данным нейровизуализации: вентрикуломегалия, расширение наружных ликворных пространств, гипоплазия червя мозжечка, субатрофические изменения паренхимы головного мозга.

4.2. Факторы риска развития эпилепсии у обследованных детей

Основными причинами возникновения неонатальных судорог и эпилепсии у недоношенных новорожденных являются ВЖК различной степени тяжести и инфекционно-воспалительные процессы [159].

Из 119 детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении у 12 (66,7%) впоследствии была диагностирована структурная фокальная эпилепсия.

При оценке особенностей неврологического статуса детей группы со структурной эпилепсией в неонатальном периоде, мы получили значительные отличия от неврологического статуса детей группы ДЦП, представленных выше. Установлено, что с развитием эпилепсии были ассоциированы неонатальные судороги (у 100% детей группы с эпилепсией и у 5,6% детей без эпилепсии, $p < 0,001$), синдром двигательных нарушений в виде спастического гемипареза (у 33,3% детей группы с эпилепсией и

отсутствовал в группе без эпилепсии, $p < 0,001$), синдром возбуждения (25,8% и 2,8%, $p = 0,013$). Спастический гемипарез, как правило, обусловлен очаговым, преимущественно, корковым, дефектом головного мозга. С другой стороны, корковый дефект в большинстве случаев ассоциирован с развитием структурной эпилепсии, что можно проиллюстрировать на примере гемипаретической формы ДЦП, наиболее часто сочетающейся с эпилепсией [173], что нашло подтверждение в нашем исследовании.

ЭЭГ имеет важное значение для диагностики судорог у новорожденных из-за их неспецифического неврологического проявления и высокой частоты клинико-инструментальной диссоциации в неонатальном периоде [174]. В связи с растущим количеством доказательств того, что наличие судорог усугубляет тяжесть состояний, вызванных повреждением вещества головного мозга, эффективная диагностика и лечение судорог у новорожденных имеет первостепенное значение для снижения тяжести отдаленного неврологического исхода.

В нашем исследовании эпилептиформная активность ожидаемо чаще регистрировалась у детей группы с эпилепсией в сравнении с группой без эпилепсии, как по данным аЭЭГ (58,3% и 7,5%, $p < 0,001$), так и по данным ЭЭГ (50,0% и 1,9%, $p < 0,001$). В некоторых случаях эпилептиформная активность по данным обследования в неонатальном периоде выявлялась и у детей группы без эпилепсии, что можно объяснить феноменом клинико-энцефалографической диссоциации, который может проявляться как наличием ЭЭГ – негативных неонатальных судорог, так и наличием бессимптомных ЭЭГ – находок, что затрудняет постановку диагноза и, как следствие, подбор необходимой терапии [175, 176].

У детей группы с эпилепсией в сравнении с группой без эпилепсии значительно чаще диагностировалась ЦИ 2-й (58,3% и 15,9%, $p = 0,002$) и 3-й степени (33,3% и 3,7%, $p = 0,003$), а также постгеморрагическая гидроцефалия (16,7% и 0,9%, $p = 0,027$). Тяжелые повреждения головного

мозга, особенно в сочетании с врожденным сепсисом, оказывают неблагоприятное влияние на прогноз возникновения эпилепсии [173]. S.G. McClugage et al. (2020) показали, что врожденный сепсис является независимым предиктором развития эпилепсии у детей первых 2-х лет жизни, родившихся недоношенными и перенесших постгеморрагическую гидроцефалию. Частота развития эпилепсии у детей этой группы составила 33% [177].

При оценке структурных изменений по данным нейровизуализации у обследованных нами детей обращает на себя внимание преобладание в группе с эпилепсией в сравнении с группой без эпилепсии различной структурной патологии головного мозга: врожденное ВЖК 2-й степени (25,0% и 2,8%, $p = 0,013$), приобретенное ВЖК 2-й степени (25,0% и 1,9%, $p = 0,007$), врожденное ВЖК 3-й степени (16,7% и 0,9%, $p = 0,027$), субарахноидальное кровоизлияние (16,7% и 0,9%, $p = 0,027$), кровоизлияния в заднюю черепную ямку (диагностированы у 25,0% детей группы с эпилепсией и не выявлены у детей без эпилепсии, $p < 0,001$), ПВЛ (25,0% и 3,7%, $p = 0,022$). В данном случае имеет место прямое проявление структурных нарушений коркового вещества головного мозга в виде функциональных нарушений электрогенеза с формированием эпилептиформной активности, проявляющейся в ряде случаев в виде неонатальных судорог, которые у части детей в дальнейшем трансформируются в структурную эпилепсию [105, 178].

При анализе заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой системы установлено, что у детей в группе с эпилепсией в сравнении с группой без эпилепсии НК 2-й степени встречалась в 9,0 раз чаще, (33,3% и 3,7%, $p = 0,003$), ателектаз легкого – в 6,8 раз чаще (25,0% и 3,7%, $p = 0,022$), БЛД – в 3,6 раза чаще (100% и 28,0%, $p < 0,001$), апноэ новорожденных – в 3,2 раза чаще (41,7% и 13,1%, $p = 0,023$), что совпадает с данными литературы [179]. Согласно данным проспективного когортного исследования Singh R. et al.

(2019), из 888 глубоко недоношенных детей, у 66 была эпилепсия и у 39 были судороги, не связанные с эпилепсией. Эпилепсия была связана с инфекционно-воспалительными заболеваниями матери во время беременности, сопровождающимися подъемом температуры. Из неонатальных факторов авторы выделили повреждения белого вещества головного мозга и бронхолегочную дисплазию тяжелой степени. В свою очередь, неонатальные судороги без формирования в дальнейшем структурной эпилепсии были связаны с наличием плацентарной инфекции и воспаления, а также гипоксемией в течение первых 24 часов после родов [180].

Метаболизм глюкозы имеет крайне важное значение для развития организма глубоко недоношенного ребенка. В нашем исследовании гипергликемия в 4,4 раза чаще встречалась у детей группы эпилепсии, чем в группе без эпилепсии (41,7% и 9,4%, $p = 0,008$). Неонатальная гипергликемия является частым осложнением у детей с ОНМТ в течение первой недели жизни. Наиболее распространенные причины гипергликемии включают стрессовые ситуации, такие как сепсис, некротизирующий энтероколит и хирургическое лечение, а также введение вазоактивных препаратов и метилксантинов. Гипергликемия связана с повышенной смертностью и серьезными заболеваниями, однако в настоящее время недостаточно клинических исследований для разработки единых подходов к лечению данной группы новорожденных, так как неонатальная гипергликемия является сложным для коррекции состоянием [181].

Из инфекционных состояний, отягощающих период новорожденности, в нашем исследовании только наличие врожденного сепсиса ассоциировано с развитием эпилепсии – 58,3% детей группы с эпилепсией и 14,0% детей без эпилепсии ($p = 0,001$). ДВС-синдром сочетался с наличием сепсиса и встречался в 3,6 раза чаще в группе детей с эпилепсией в сравнении с группой контроля – 75,0% и 20,6%, ($p < 0,001$). Полученные в нашем

исследовании результаты подтверждают гипотезу о том, что системная воспалительная реакция и аутоиммунное повреждение головного мозга приводят к нарушению коркового электрогенеза с формированием очагов эпилептиформной активности [158].

Многоплодная беременность в 6,6 раз чаще встречается в группе детей без эпилепсии – у 8,3% пациенток в группе с эпилепсией и у 55,1% пациенток в группе без эпилепсии ($p = 0,002$). Природа данных различий сходна с описанными выше причинами низкой распространенности многоплодной беременности в группе ДЦП [182].

Также при анализе антенатальных факторов риска нами выявлена интересная закономерность – в группе детей с эпилепсией ни одна из беременностей не была осложнена развитием преэклампсии, тогда как в группе без эпилепсии преэклампсия имела место у 24,3% беременных женщин ($p = 0,044$). По всей видимости, своё протективное влияние оказала магниевая терапия, которая проводилась во время беременности пациенткам с преэклампсией [183–187].

Характер родоразрешения не оказывал влияние на развитие эпилепсии – 83,2% детей в группе с эпилепсией и 90,7% детей в группе без эпилепсии были рождены путем операции кесарева сечения ($p = 0,347$).

Срок родоразрешения был ниже в группе детей с эпилепсией – $27,4 \pm 2,2$ недель и $29,1 \pm 2,1$ недель в группе без эпилепсии ($p = 0,010$). Вес при рождении был ниже в группе детей с эпилепсией в сравнении с группой без эпилепсии – 942,5 г и 1150 г, ($p = 0,049$). Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни была достоверно ниже у детей с эпилепсией в сравнении с группой без эпилепсии ($p < 0,001$). Полученные данные совпадают с данными литературы о том, что недоношенность и низкая оценка по шкале Апгар оказывают значительное влияние на развитие эпилепсии у недоношенных детей [101, 188].

В группе детей, рожденных с ЗНМТ, эпилепсия не диагностирована.

4.3. Динамика моторного, психо-речевого развития и неврологических исходов у обследованных детей в возрасте 6, 12, 18 и 24 скорректированных месяцев жизни

Проанализирована динамика моторного, психо-речевого развития и неврологических исходов у глубоконедоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Из 119 обследованных детей 52 ребенка (43,7%) родились с массой от 500 до 999 г – группа ЭНМТ, 67 детей (56,3%) родились с массой от 1000 до 1499 г – группа ОНМТ.

4.3.1. Динамика моторного и психо-речевого развития

Моторное и психо-речевое развитие детей приближалось к возрастной норме по мере катamnестического наблюдения в обеих группах сравнения. При этом в группе ОНМТ в сравнении с группой ЭНМТ моторное и психо-речевое развитие чаще соответствовало возрастной норме в СВ 6 (71,1% и 53,8% соответственно, $p = 0,003$), 12 (80,6% и 55,8%, $p = 0,003$), 18 (91,0% и 63,5%, $p < 0,001$) и 24 (95,5% и 67,3%, $p < 0,001$) месяцев. Средняя оценка по шкале Гриффитс во всех возрастных точках катamnестического наблюдения была достоверно ниже в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ – 86,5 (69,25 – 97,0) и 94,0 (86,0 – 105,0) баллов соответственно в СВ 6 месяцев ($p < 0,001$); 157,0 (135,0 – 166,0) и 164,0 (154,0 – 174,0) баллов в СВ 12 месяцев ($p = 0,007$); 210,0 (190,5 – 218,8) и 210,0 (206,0 – 219,0) баллов в СВ 18 месяцев ($p = 0,046$); 255,0 (240 – 255,0) и 255,0 (255,0 – 255,0) баллов соответственно в СВ 24 месяца ($p < 0,001$).

Выявленные особенности развития глубоконедоношенных детей подтверждают роль недоношенности как независимого факторов риска задержки моторного, речевого развития и когнитивных нарушений [107–109]. Тем не менее, психо-речевое развитие во многом зависит также от множества внешних факторов, что обуславливает значительную вариабельность результатов катamnестического наблюдения. В СВ 24

месяцев жизни оценка когнитивных функций возможна не в полном объеме, в связи с чем можно сделать вывод о необходимости проведения дальнейших исследований психо-речевого и когнитивного развития глубоко недоношенных детей в более старшем возрасте.

При анализе динамики моторного и психо-речевого развития 4 пациентов с ЗНМТ при рождении выявлено, что у 3 детей в СВ 6, 12 и 18 месяцев отмечалась задержка моторного и психо-речевого развития средней степени тяжести, у одного пациента – легкая задержка моторного развития. В СВ 24 месяцев у 3 пациентов уровень развития соответствовал возрастной норме, у одного ребенка с диагностированным ДЦП сохранялась задержка моторного и психо-речевого развития средней степени тяжести. Полученные нами результаты совпадают с имеющимися в литературе данными о высокой частоте задержки моторного и психо-речевого развития у детей, рожденных с массой тела менее 500 грамм и со сроком гестации менее 25 недель [39].

4.3.2 Динамика неврологических исходов

Изучена возрастная динамика неблагоприятных неврологических исходов у обследованных пациентов, среди которых ДЦП диагностирован у 17 детей (14,3%), структурная эпилепсия – у 12 детей (10%), постгеморрагическая окклюзионная гидроцефалия – у 3 детей (2,4%).

В ПКВ 40 недель у детей с ЭНМТ при рождении в сравнении с ОНМТ неврологический статус достоверно реже соответствовал гестационному возрасту (32,7% и 59,7%, $p=0,003$).

В ходе дальнейшего катamnестического наблюдения показано снижение уровня ППП ЦНС с одновременным возрастанием различных форм ДЦП, что обусловлено как особенностями постановки данных диагнозов, так и особенностями формирования ДЦП как исхода перинатальных поражений ЦНС.

ППП ЦНС достоверно чаще выявлены в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ в СВ 6 (55,8% и 26,9%, $p = 0,002$) и 12 месяцев (55,8% и 26,9%, $p = 0,002$), в СВ 18 месяцев различия становились менее выраженными. Основные проявления ППП ЦНС - синдром мышечной дистонии и синдром двигательных нарушений. В СВ 6 и 12 месяцев жизни частота выявления этих синдромов достоверно выше в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ ($p = 0,001$). Формирование ДЦП доминировало у детей в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ (26,9% и 4,5%, $p = 0,001$). Высокая частота данных показателей и значимые различия между группами демонстрируют важную роль таких параметров, как срок гестации и масса тела при рождении в развитии неврологических нарушений [1, 44, 45, 93, 189].

Основные формы ДЦП у обследованных детей: спастическая диплегия, спастическая гемиплегия, двойная гемиплегия, атонически-астатическая форма. Спастическая диплегия значимо чаще диагностирована в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ в СВ 12 (13,5% и 3,0%, $p = 0,036$), 18 (15,4% и 1,5% соответственно, $p = 0,006$) и 24 месяца (17,3% и 3,0%, $p = 0,009$). Частота встречаемости гемиплегической формы ДЦП не различалась в группах сравнения. Двойная гемиплегия диагностирована у 5,8% детей в группе ЭНМТ и не диагностирована у детей группы ОНМТ, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,081$). Атонически-астатическая форма ДЦП диагностирована у 1 (1,9%) ребенка в группе ЭНМТ в СВ 12, 18 и 24 месяцев и не диагностирована в группе ОНМТ. Выявленные закономерности соответствуют имеющимся в литературе данным о частоте встречаемости различных форм ДЦП у глубоко недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении [190, 191].

Частота структурной эпилепсии возрастала при катamnестическом наблюдении в группе ЭНМТ и не изменялась в группе ОНМТ. В целом, эпилепсия несколько чаще встречалась в группе ЭНМТ в сравнении с

группой ОНМТ, однако различия не достигли статистической значимости в СВ 6 (5,8% и 1,5%, $p = 0,221$), 12 (7,7% и 1,5%, $p = 0,114$), 18 (7,7% и 1,5%, $p = 0,114$) и 24 месяца (9,6% и 1,5% соответственно, $p = 0,052$). Полученные данные совпадают с имеющимися в литературе данными о том, что недоношенность является одним из значимых факторов в формировании структурной эпилепсии в детском возрасте [101, 188].

В группе детей, рожденных с ЗНМТ, ППП ЦНС в СВ 6 месяцев были выявлены у 4 пациентов, в СВ 12 месяцев – у 3 пациентов, в СВ 18 месяцев – у 2 детей, в СВ 24 месяца ППП ЦНС не выявлялись. В структуре ППП ЦНС синдром мышечной дистонии диагностирован у всех детей ($n=4$), синдром двигательных нарушений - у 3 детей. Диагноз ДЦП, спастическая диплегия выставлен 1 ребенку в СВ 12 месяцев. В настоящее время в литературе есть описания отдельных клинических наблюдений за пациентами, рожденными с массой тела менее 500 грамм и сроком гестации менее 23 недель, согласно которым, до 30-50% детей имеют серьезные неврологические нарушения, в том числе ДЦП, эпилепсию, постгеморрагическую гидроцефалию [39]. В нашем наблюдении только у одного ребенка диагностирована спастическая форма ДЦП, что, вероятно, связано с тем, что все дети с ЗНМТ, вошедшие в исследование, рождены на сроке гестации более 24 недель, а также с высоким уровнем реанимационной помощи глубоконедоношенным детям в условиях Федерального перинатального центра.

4.4. Нейровизуализационные и нейрофизиологические особенности головного мозга у обследованных детей в динамике в возрасте 6, 12, 18 и 24 скорректированных месяцев жизни

Патологические изменения головного мозга новорожденных при нейросонографии выявлялись практически в два раза чаще в группе ЭНМТ, чем в группе ОНМТ. Выявлены следующие изменения церебральной структуры: субэпендимальные кисты, вентрикулодилатация, расширение

наружного ликворного пространства, ПВЛ, порэнцефалические кисты, гемодинамические нарушения. Некоторые из выявленных изменений исчезали при катамнестическом наблюдении, другие носили перманентный характер.

Вентрикулодилатация значительно чаще встречалась в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ в СВ 6 (57,7% и 32,8%, $p = 0,006$) и 12 месяцев (34,6% и 11,9%, $p = 0,003$). В целом, частота вентрикулодилатации снижалась в СВ 12 месяцев в обеих группах наблюдения. Расширение наружных ликворных пространств в СВ 6 месяцев диагностировано у 55,8% детей группы ЭНМТ и у 43,3% детей группы ОНМТ ($p = 0,122$); в СВ 12 месяцев расширение наружного ликворного пространства значительно преобладало в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ (38,5% и 11,9%, $p = 0,001$). В целом, как и в случае с вентрикулодилатацией, частота расширения наружного ликворного пространства в обеих группах снижалась в СВ 12 месяцев. В нашем наблюдении данные находки не всегда являлись проявлениями структурной патологии головного мозга, в ряде случаев расценивались как признаки морфо-функциональной незрелости головного мозга недоношенного ребенка. Согласно данным J. Maunu et al. (2011), вентрикулодилатация у недоношенных детей является фактором риска неблагоприятного неврологического исхода только в сочетании с другой структурной патологией головного мозга [192], что нашло подтверждение в нашем исследовании.

ПВЛ и порэнцефалические кисты выявлены только у детей с ЭНМТ ($p < 0,05$) и имели перманентный характер. ПВЛ является характерным для глубоконедоношенных детей структурным повреждением головного мозга, связанным с особенностями кровоснабжения серого и белого вещества. Незрелость сосудистой системы головного мозга в пограничных зонах между разными сосудистыми бассейнами делает мозг недоношенного ребенка более уязвимым к кровотечениям и ишемическим изменениям [193]. Исходом ВЖК

3-й степени являются порэнцефалические кисты, что обуславливает высокую частоту их выявления у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ [14, 194].

МРТ головного мозга проведена в СВ 12, 18 и 24 месяцев жизни. В группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ частота венрикуломегалии достоверно выше в СВ 12 (13,5% и 0%, $p = 0,002$), 18 (13,5% и 1,5%, $p = 0,012$) и 24 (15,4% и 1,5% соответственно, $p = 0,006$) месяцев. Частота выявления ПВЛ в целом выше в группе ЭНМТ в сравнении с ОНМТ, однако различия не достигли статистически достоверных значений. Частота выявления перивентрикулярного глиоза, как исхода ПВЛ, ожидаемо возрастала при катamnестическом наблюдении: в СВ 12 и 18 месяцев данные изменения выявлены только в группе детей с ЭНМТ (3,8%), в СВ 24 месяца – у 5,8% детей группы ЭНМТ и у 1,5% детей группы ОНМТ, однако различия не достигли уровня статистической значимости.

В целом, по данным МРТ головного мозга, частота венрикуломегалии, расширения наружных ликворных пространств, внутренней окклюзионной гидроцефалии, ПВЛ, порэнцефалических кист, гипоплазии червя мозжечка и субатрофических изменений паренхимы мозга практически не изменялась при катamnестическом наблюдении. Данные изменения являются стойкими структурными дефектами. Венрикуломегалия у детей в СВ 12 месяцев и старше обусловлена структурным дефектом и уже не может рассматриваться как транзиторное проявление структурной незрелости. По данным МР-томографии, увеличение размеров ликворных пространств сопровождается снижением объема паренхимы головного мозга и является причиной отдаленных неблагоприятных неврологических исходов, в том числе – задержки моторного и психо-речевого развития и формирования ДЦП [32].

В проведенном исследовании в группе детей с ЭНМТ перманентные структурные изменения в виде венрикулодилатации, выраженного расширения наружного ликворного пространства по данным НСГ и гипоплазии червя мозжечка в сочетании с атрофическими изменениями

паренхимы больших полушарий по данным МРТ головного мозга выявлены у единственного ребенка с диагностированным ДЦП и задержкой моторного и психо-речевого развития средней степени тяжести. Расширение ликворных пространств и атрофические изменения являются проявлениями структурной незрелости головного мозга в сочетании с перенесенным в перинатальном периоде гипоксически-ишемическим поражением ЦНС; гипоплазия червя мозжечка у глубоко недоношенных детей чаще является последствием кровоизлияния в мозжечок, которое по данным патоморфологических исследований, встречается у 15–25 % младенцев с ЭНМТ при рождении. Трудности клинической диагностики данной патологии ограничивают получение информации о частоте, топографии и факторах риска мозжечковых кровоизлияний [39, 195].

ЭЭГ проводилась в СВ 6, 12, 18 и 24 месяца. По данным обследования выявлены эпилептиформная активность, задержка формирования возрастных ритмов; в остальных случаях результат ЭЭГ классифицировался как нормальный.

Эпилептиформная активность зарегистрирована только в группе ЭНМТ, отмечалось возрастание частоты её выявления к СВ 12 месяцев, а в дальнейшем - постепенное снижение. В СВ 12 месяцев эпилептиформная активность зарегистрирована у 4 (7,7%) детей группы ЭНМТ ($p = 0,034$), в остальные возрастные периоды различия между группами ЭНМТ и ОНМТ не достигли уровня статистической значимости.

Задержка формирования возрастных ритмов значимо преобладала в группе детей с ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ: у 15,4% и 1,5% детей соответственно в СВ 6 месяцев ($p = 0,006$), у 13,5% и 0% детей в СВ 12 месяцев ($p = 0,002$), у 11,5% и 1,5% пациентов в СВ 18 месяцев ($p = 0,027$), у 13,5% детей группы ЭНМТ и 0% детей группы ОНМТ в СВ 24 месяцев ($p = 0,002$). В нашем исследовании задержка формирования возрастных ритмов выявлена преимущественно в группе ЭНМТ и характеризуется отсутствием

существенной динамики при катамнестическом наблюдении, что совпадает с имеющимися в литературе данными о том, что нарушения формирования физиологических компонентов биоэлектрической активности головного мозга могут возникать как на фоне структурных нарушений головного мозга, так и быть проявлениями общей морфофункциональной незрелости головного мозга недоношенного ребенка [140].

При анализе данных ЭЭГ детей группы ЗНМТ ни у одного ребенка не было выявлено эпилептиформной активности или задержки формирования корковых ритмов. По данным литературы, дети с весом при рождении менее 500 г выживают крайне редко, а выживание данного контингента пациентов без серьезных нарушений со стороны ЦНС в настоящее время практически невозможно [39]. По-видимому, с этим связано отсутствие клинических исследований, посвященных динамике ЭЭГ при длительном катамнестическом наблюдении, в результате которых были бы выявлены нормальные показатели БЭА головного мозга у детей с ЗНМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глубоконедоношенные дети составляют группу высокого риска по перинатальным поражениям ЦНС и формированию неблагоприятного неврологического исхода в отдаленном периоде, в связи с чем повышение выживаемости детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении привело к увеличению распространенности неврологического дефицита в данной группе детей.

В процессе работы установлено, что ДЦП, структурная эпилепсия и гидроцефалия у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении – многофакторные заболевания, в развитии которых важное значение имеют степень зрелости всех органов и систем недоношенного ребенка, анатомо-физиологические особенности головного мозга, инфекционно-воспалительные механизмы, гипоксически-ишемический

стресс, тесное переплетение которых определяет особенности клинической картины, тяжесть течения и прогноз заболевания.

Уточнена значимость отдельных антен-, интра- и постнатальных факторов риска в формировании ДЦП и структурной эпилепсии у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Ведущим антенатальным предиктором формирования ДЦП у обследованных детей является угроза прерывания беременности; интранатальные предикторы – низкий срок гестации, тяжелая асфиксия при рождении; постнатальные – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), бронхо-легочная дисплазия (БЛД), врожденный сепсис;

Значимыми антенатальными предикторами эпилепсии у обследованных детей являются мужской пол и одноплодная беременность; интранатальные факторы – низкий срок гестации и низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни; постнатальные предикторы – БЛД, ДВС-синдром, врожденный сепсис.

В процессе работы определена динамика неврологических исходов и показатели моторного и психо-речевого развития глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в первые 24 скорректированных месяцев жизни.

Показано, что у детей с ЭНМТ в сравнении с детьми с ОНМТ при рождении достоверно чаще выявляется задержка моторного и психо-речевого развития средней степени тяжести в течение всего периода катамнестического наблюдения.

Определены неврологические исходы при катамнестическом наблюдении: у детей с ЭНМТ при рождении в сравнении с ОНМТ чаще диагностированы ДЦП, эпилепсия, окклюзионная гидроцефалия.

Установлено, что у обследованных детей в 76,5% случаев ДЦП выявлялся в СВ 12 месяцев, в 23,5% случаев диагноз ДЦП устанавливался не ранее СВ 18 месяцев.

В ходе работы верифицированы нарушения церебральной структуры, являющиеся маркером неблагоприятного неврологического исхода у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

По данным НСГ у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ при рождении достоверно чаще верифицирована вентрикулодилатация; по данным МРТ – вентрикуломегалия, являющаяся маркером тяжести поражения головного мозга.

В результате работы установлена диагностическая и прогностическая значимость нейрофизиологических методов исследования (аЭЭГ, ЭЭГ) в верификации структурной эпилепсии и задержки моторного и психо-речевого развития глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

По результатам аЭЭГ в неонатальном периоде в группе детей со структурной эпилепсией доминировал приступный паттерн. По данным ЭЭГ задержка формирования корковых ритмов преобладала у детей с ЭНМТ при рождении в сравнении с ОНМТ в СВ 6, 12, 18 и 24 месяцев жизни ($p < 0,05$).

На основании полученных данных о предикторах неврологических нарушений разработана шкала оценки риска формирования ДЦП в неонатальном периоде, позволяющая врачам-неврологам неонатального стационара и амбулаторной практики проводить раннюю диагностику, лечение и адекватную своевременную абилитацию глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

Нейровизуализационные и нейрофизиологические параметры головного мозга, неврологические исходы, моторное и психо-речевое развитие детей, рожденных с массой тела менее 500 грамм, в настоящее время мало изучены ввиду немногочисленности пациентов этой группы, что

диктует необходимость проведения дальнейших научных исследований в этой области.

ВЫВОДЫ

1. У детей с ЭНМТ в сравнении с детьми с ОНМТ при рождении в катамнезе достоверно чаще диагностирован ДЦП (26,9% и 4,5%, $p=0,001$). Структурная эпилепсия (9,6% и 1,5%) и окклюзионная гидроцефалия (3,8% и 1,5%) доминировали у детей с ЭНМТ при рождении в сравнении с детьми с ОНМТ, однако различия не достигли уровня статистической значимости.
2. ДЦП диагностирован у 26,9% детей с ЭНМТ и 4,5% с ОНМТ при рождении ($p=0,001$); в 76,5% случаев ДЦП диагностируется в СВ 12 месяцев, в 23,5% случаев – не ранее 18 скорректированных месяцев жизни. У детей с ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ в 5,8 раз чаще встречалась спастическая диплегия ($p=0,009$). Статистически значимые антенатальные предикторы ДЦП: одноплодная беременность, угроза прерывания беременности; интранатальные: тяжелая асфиксия при рождении, срок гестации на 2 недели ниже, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах ниже в среднем на 1 балл в группе детей с ДЦП, масса тела при рождении в среднем меньше на 334 грамм, длина тела при рождении меньше в среднем на 4 см; постнатальные: ПВЛ, ВЖК 2-й и 3-й степени, церебральная ишемия 3-й степени, постгеморрагическая гидроцефалия, ателектаз легкого, НК 2-й степени, врожденный сепсис, гипергликемия, ДВС-синдром, церебральная ишемия 2-й степени, апноэ новорожденных, БЛД.
3. Структурная эпилепсия выявлена у 9,6% детей с ЭНМТ и 1,5% детей с ОНМТ при рождении ($p=0,052$); у 66,7% пациентов симптоматические неонатальные судороги трансформировались в структурную эпилепсию. Статистически значимые антенатальные предикторы

структурной эпилепсии: одноплодная беременность, мужской пол новорожденного, отсутствие магнезиальной терапии беременной; интранатальные: срок гестации был в среднем на 1,7 недели ниже, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах ниже в среднем на 1 балл в группе детей с эпилепсией, масса тела при рождении в среднем меньше на 207,5 г; постнатальные: постгеморрагическая гидроцефалия, субарахноидальное кровоизлияние, ВЖК 3-й степени, церебральная ишемия 3-й степени, НК 2-й степени, ВЖК 2-й степени, ПВЛ, кровоизлияния в заднюю черепную ямку, ателектаз легкого, гипергликемия, врожденный сепсис, церебральная ишемия 2-й степени, БЛД, ДВС-синдром, апноэ.

4. Катамнестический анализ моторного и психо-речевого развития с использованием шкалы ментального развития Гриффитс и календарного метода выявил достоверно более низкие показатели развития в группе детей с ЭНМТ в сравнении с ОНМТ при рождении в СВ 6, 12, 18 и 24 месяцев жизни ($p < 0,05$). У детей группы ЭНМТ в сравнении с ОНМТ в течение катамнестического наблюдения достоверно чаще выявлялась задержка моторного и психо-речевого развития средней степени тяжести ($p < 0,05$). Легкая задержка развития в СВ 6 и 12 месяцев диагностирована у 21% обследованных детей, в СВ 18 и 24 месяца – у 2,5% и 0,8% пациентов; средне-тяжелая и тяжелая задержка, выявленная у 16% обследованных детей, сохранялась на протяжении всего периода катамнестического наблюдения.
5. При катамнестическом наблюдении у детей с ЭНМТ в сравнении с ОНМТ при рождении в ПКВ 40 недель неврологическое развитие достоверно реже соответствовало норме – 32,7% и 59,7% ($p = 0,003$); у детей с ЭНМТ при рождении достоверно значимо преобладали: в СВ 6 месяцев: синдромы мышечной дистонии и двигательных нарушений – в 2,1 раз ($p = 0,002$); в СВ 12 месяцев: ДЦП – в 7 раз ($p = 0,002$), синдромы

мышечной дистонии и двигательных нарушений – в 2,1 раз ($p=0,002$); в СВ 18 месяцев: ДЦП – в 6 раз ($p=0,001$); в СВ 24 месяцев: структурная эпилепсия – в 6,4 раза ($p=0,05$), ДЦП – в 6 раз ($p=0,001$). У 95% детей с ОНМТ и 67% детей с ЭНМТ при рождении в СВ 24 месяца неврологическое развитие соответствовало возрастной норме.

6. По данным аЭЭГ в неонатальном периоде приступный паттерн статистически значимо преобладал у детей с эпилепсией в сравнении с детьми без эпилепсии ($p<0,001$). По данным ЭЭГ задержка формирования корковых ритмов доминировала у детей с ЭНМТ в сравнении с ОНМТ при рождении – 15,4% и 1,5% в СВ 6 месяцев ($p=0,006$), 13,5% и 0% в СВ 12 ($p=0,002$), 11,5% и 1,5% в СВ 18 ($p=0,027$), 13,5% и 0% в СВ 24 месяца жизни ($p=0,002$).
7. По данным НСГ у детей с ЭНМТ в сравнении с детьми с ОНМТ при рождении достоверно преобладала вентрикулодилатация в СВ 6 месяцев (57,7% и 32,8%, $p=0,006$) и 12 месяцев (34,6% и 11,9%, $p=0,003$), являясь неспецифическим проявлением структурной незрелости головного мозга. По данным МРТ вентрикуломегалия статистически значимо доминировала у детей с ЭНМТ в сравнении с ОНМТ при рождении в СВ 12 (13,5% и 0, $p=0,002$), 18 (23,5% и 1,5%, $p=0,012$) и 24 месяцев жизни (15,4% и 1,5%, $p=0,006$).
8. Шкала оценки риска формирования ДЦП у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении позволяет в неонатальном периоде прогнозировать развитие ДЦП; чувствительность шкалы составляет 90,2%, специфичность – 88,2%, прогностическая ценность положительного результата – 56,1%, прогностическая ценность отрицательного результата – 98,2%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У глубоконедоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 грамм, предикторами, влияющими на риск формирования ДЦП, являются системная воспалительная реакция и вес при рождении менее 970 грамм; у детей, рожденных с весом менее 500 грамм – срок гестации менее 25 недель.
2. Оценка когнитивных функций глубоконедоношенных детей в первые 24 скорректированных месяцев жизни затруднена и требует динамического наблюдения в более старшем возрасте.
3. ЭЭГ можно рекомендовать в качестве метода диагностики и верификации задержки развития у глубоконедоношенных детей.
4. По данным МРТ, вентрикуломегалия, верифицированная у глубоконедоношенных детей в скорректированном возрасте старше 12 месяцев, является предиктором формирования ДЦП, эпилепсии, гидроцефалии.
5. Разработанная шкала оценки риска формирования ДЦП может быть использована в клинической практике для проведения индивидуальной программы ранней абилитации глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rogers E.E., Hintz S.R. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Semin Perinatol.* 2016; 40(8):497–509.
2. Reid S.M., Carlin J.B., Reddihough D.S. Rates of cerebral palsy in Victoria, Australia, 1970 to 2004: has there been a change? *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53(10):907–12.
3. Vincer M.J., Allen A.C., Joseph K.S., Stinson D.A., Scott H., Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics.* 2006; 118(6):e1621-6.
4. Abily-Donval L., Pinto-Cardoso G., Chadie A., Guerrot A.-M., Torre S., Rondeau S., et al. Comparison in outcomes at two-years of age of very preterm infants born in 2000, 2005 and 2010. *PLoS One.* 2015; 10(2):e0114567.
5. Всемирная организация здравоохранения. Рожденные слишком рано: Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. 2014. 124 р.
6. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – 1088 с.;
7. Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J., et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet (London, England).* 2016; 388(10063):3027–35.
8. Himpe E., Van den Broeck C., Oostra A., Calders P., Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol.* 2008; 50(5):334–40.
9. Jarjour I.T. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2015; 52(2):143–52.

10. Patel R.M., Rysavy M.A., Bell E.F., Tyson J.E. Survival of Infants Born at Periviable Gestational Ages. *Clin Perinatol*. 2017; 44(2):287–303.
11. Collaborative Study Group for Extremely Preterm & Extremely Low Birth Weight Infants. [Survival and mortality rate of extremely preterm and extremely low birth weight infants admitted to neonatology departments]. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese J Pediatr*. 2014; 52(10):729–35.
12. Glass H.C., Costarino A.T., Stayer S.A., Brett C.M., Cladis F., Davis P.J. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015; 120(6):1337–51.
13. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. М.: МЕД пресс-информ; 2014. 376 р.
14. Bolisetty S., Dhawan A., Abdel-Latif M., Bajuk B., Stack J., Lui K., et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*. 2014; 133(1):55–62.
15. Пальчик А.Б. Основные принципы неврологии развития. *Педиатр*. 2011; 2(3):90–7.
16. Erić Ž., Konjević S. Proinflammatory cytokines in a newborn: a literature review. *Signa vitae*. 2017; 13(4):10–3.
17. Никитина И.В., Жукова А.С., Ванько Л.В. Особенности цитокинового статуса у недоношенных новорожденных с заболеваниями легких инфекционного и неинфекционного генеза. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018; (4):16–23.
18. Malaeb S., Dammann O. Fetal inflammatory response and brain injury in the preterm newborn. *J Child Neurol*. 2009; 24(9):1119–26.
19. Szpecht D., Wiak K., Braszak A., Szymankiewicz M., Gadzinowski J. Role of selected cytokines in the etiopathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Childs Nerv Syst*. 2016; 32(11):2097–103.
20. Eisenhut M. Vasospasm in cerebral inflammation. *Int J Inflam*. 2014; 2014:509707.

21. Ellison V.J., Mocatta T.J., Winterbourn C.C., Darlow B.A., Volpe J.J., Inder T.E. The relationship of CSF and plasma cytokine levels to cerebral white matter injury in the premature newborn. *Pediatr Res.* 2005; 57(2):282–6.
22. Basu S., Agarwal P., Anupurba S., Shukla R., Kumar A. Elevated plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha concentration and combined outcome of death or abnormal neuroimaging in preterm neonates with early-onset clinical sepsis. *J Perinatol.* 2015; 35(10):855–61.
23. Rand K.M., Austin N.C., Inder T.E., Bora S., Woodward L.J. Neonatal Infection and Later Neurodevelopmental Risk in the Very Preterm Infant. *J Pediatr.* 2016; 170:97–104.
24. Poryo M., Boeckh J.C., Gortner L., Zemlin M., Duppré P., Ebrahimi-Fakhari D., et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev.* 2018; 116:1–8.
25. Resch E., Hinkas O., Urlesberger B., Resch B. Neonatal thrombocytopenia-causes and outcomes following platelet transfusions. *Eur J Pediatr.* 2018; 177(7):1045–52.
26. Allin M.P.G., Kontis D., Walshe M., Wyatt J., Barker G.J., Kanaan R.A.A., et al. White matter and cognition in adults who were born preterm. *PLoS One.* 2011; 6(10):e24525.
27. Volpe J.J. Neonatal neurology--my personal journey and some lessons learned. *Pediatr Neurol.* 2014; 51(6):753–7.
28. Hielkema T., Hadders-Algra M. Motor and cognitive outcome after specific early lesions of the brain - a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58 Suppl 4:46–52.
29. Lee J.Y., Kim H.S., Jung E., Kim E.S., Shim G.H., Lee H.J., et al. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Korean Med Sci.* 2010; 25(3):418–24.
30. Mukerji A., Shah V., Shah P.S. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage

- and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015; 136(6):1132–43.
31. McCrea H.J., Ment L.R. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2008; 35(4):777–92, vii.
 32. Pappas A., Adams-Chapman I., Shankaran S., McDonald S.A., Stoll B.J., Laptook A.R., et al. Neurodevelopmental and Behavioral Outcomes in Extremely Premature Neonates With Ventriculomegaly in the Absence of Periventricular-Intraventricular Hemorrhage. *JAMA Pediatr*. 2018; 172(1):32–42.
 33. Hintz S.R., Barnes P.D., Bulas D., Slovis T.L., Finer N.N., Wragg L.A., et al. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2015; 135(1):e32-42.
 34. Soltirovska Salamon A., Groenendaal F., van Haastert I.C., Rademaker K.J., Benders M.J.N.L., Koopman C., et al. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of preterm infants with a periventricular haemorrhagic infarction located in the temporal or frontal lobe. *Dev Med Child Neurol*. 2014; 56(6):547–55.
 35. Skovgaard A.L., Zachariassen G. Cranial ultrasound findings in preterm infants predict the development of cerebral palsy. *Dan Med J*. 2017; 64(2).
 36. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие. В 2-х томах. Том 1. с. 324. М.: МЕД пресс-информ; 2004.
 37. Growth Parameters in Neonates - Pediatrics - MSD Manual Professional Edition. By Robert L. Stavis, PhD, MD, Main Line Health, Bryn Mawr, PA; Department of Pediatrics, Nemours/Alfred I. duPont Hospital for Children.
 38. Недоношенность. Пер. с англ. под ред. Виктор, В.Х.Ю.; Вуд, Э.К. М.: Медицина; 1991. 368 p.
 39. Иванов Д.О., Капустина О.Г., Мавропуло Т.К., Оболонский А.И., Сурков Д.Н. Клинические рекомендации по оказанию медицинской

- помощи детям, родившимся в сроках гестации 22–27 недель. 2016. 99 p.
40. Engan M., Vollsæter M., Øymar K., Markestad T., Eide G.E., Halvorsen T., et al. Comparison of physical activity and body composition in a cohort of children born extremely preterm or with extremely low birth weight to matched term-born controls: a follow-up study. *BMJ Paediatr open*. 2019; 3(1):e000481.
 41. Franz A.P., Bolat G.U., Bolat H., Matijasevich A., Santos I.S., Silveira R.C., et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018; 141(1).
 42. Burnett A.C., Youssef G., Anderson P.J., Duff J., Doyle L.W., Cheong J.L.Y., et al. Exploring the “Preterm Behavioral Phenotype” in Children Born Extremely Preterm. *J Dev Behav Pediatr*. 2019; 40(3):200–7.
 43. Kwong A.K.L., Olsen J.E., Eeles A.L., Einspieler C., Lee K.J., Doyle L.W., et al. Occurrence of and temporal trends in fidgety general movements in infants born extremely preterm/extremely low birthweight and term-born controls. *Early Hum Dev*. 2019; 135:11–5.
 44. HESS J.H. A developmental study of prematurely born infants weighing 1250 grams or less at birth: with special reference to those eighteen years of age and older. *Pediatr Clin North Am*. 1954; :679–84.
 45. Lubchenco L.O., Horner F.A., Reed L.H., Hix I.E., Metcalf D., Cohig R., et al. Sequelae of premature birth. Evaluation of premature infants of low birth weights at ten years of age. *Am J Dis Child*. 1963; 106:101–15.
 46. Siegel L.S. Correction for prematurity and its consequences for the assessment of the very low birth weight infant. *Child Dev*. 1983; 54(5):1176–88.
 47. D’Agostino J.A., Gerdes M., Hoffman C., Manning M. Lou, Phalen A., Bernbaum J. Provider use of corrected age during health supervision visits for premature infants. *J Pediatr Health Care*. 2011; 27(3):172–9.
 48. Villar J., Giuliani F., Barros F., Roggero P., Coronado Zarco I.A., Rego

- M.A.S., et al. Monitoring the Postnatal Growth of Preterm Infants: A Paradigm Change. *Pediatrics*. 2018; 141(2).
49. Chatziioannidis I., Kyriakidou M., Exadaktylou S., Antoniou E., Zafeiriou D., Nikolaidis N. Neurological outcome at 6 and 12 months corrected age in hospitalised late preterm infants -a prospective study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018; 22(4):602–9.
 50. Harel-Gadassi A., Friedlander E., Yaari M., Bar-Oz B., Eventov-Friedman S., Mankuta D., et al. Developmental assessment of preterm infants: Chronological or corrected age? *Res Dev Disabil*. 2018; 80:35–43.
 51. Jiang H.-Y., Xu L.-L., Shao L., Xia R.-M., Yu Z.-H., Ling Z.-X., et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2016; 58:165–72.
 52. Maeyama K., Tomioka K., Nagase H., Yoshioka M., Takagi Y., Kato T., et al. Congenital Cytomegalovirus Infection in Children with Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord*. 2018; 48(5):1483–91.
 53. Lucchese G., Kanduc D. Cytomegalovirus Infection: The Neurodevelopmental Peptide Signatures. *Curr Drug Discov Technol*. 2018; 15(3):251–62.
 54. Giannattasio A., Di Costanzo P., De Matteis A., Milite P., De Martino D., Bucci L., et al. Outcomes of congenital cytomegalovirus disease following maternal primary and non-primary infection. *J Clin Virol*. 2017; 96:32–6.
 55. Gunkel J., de Vries L.S., Jongmans M., Koopman-Esseboom C., van Haastert I.C., Eijssermans M.C.J., et al. Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2018; 141(2).
 56. Giannattasio A., Bruzzese D., Di Costanzo P., Capone E., Romano A., D’Amico A., et al. Neuroimaging Profiles and Neurodevelopmental Outcome in Infants With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*.

- 2018; 37(10):1028–33.
57. Kurlan R. Tourette’s syndrome and “PANDAS”: will the relation bear out? Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Neurology*. 1998; 50(6):1530–4.
 58. Demirkaya S.K., Demirkaya M., Yusufoglu C., Akın E. Atomoxetine Use in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Tic Disorder in Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017; 27(1):104–5.
 59. Pavone P., Parano E., Rizzo R., Trifiletti R.R. Autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: Sydenham chorea, PANDAS, and PANDAS variants. *J Child Neurol*. 2006; 21(9):727–36.
 60. Dale R.C., Heyman I., Surtees R.A.H., Church A.J., Giovannoni G., Goodman R., et al. Dyskinesias and associated psychiatric disorders following streptococcal infections. *Arch Dis Child*. 2004; 89(7):604–10.
 61. Wang H.-C., Lau C.-I., Lin C.-C., Chang A., Kao C.-H. Group A Streptococcal Infections Are Associated With Increased Risk of Pediatric Neuropsychiatric Disorders: A Taiwanese Population-Based Cohort Study. *J Clin Psychiatry*. 2016; 77(7):e848-54.
 62. Alshaikh B., Yusuf K., Sauve R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2013; 33(7):558–64.
 63. Bakhuizen S.E., de Haan T.R., Teune M.J., van Wassenae-Leemhuis A.G., van der Heyden J.L., van der Ham D.P., et al. Meta-analysis shows that infants who have suffered neonatal sepsis face an increased risk of mortality and severe complications. *Acta Paediatr*. 2014; 103(12):1211–8.
 64. Savioli K., Rouse C., Susi A., Gorman G., Hisle-Gorman E. Suspected or known neonatal sepsis and neurodevelopmental delay by 5 years. *J Perinatol*. 2018; 38(11):1573–80.

65. Hentges C.R., Silveira R.C., Procianoy R.S., Carvalho C.G., Filipouski G.R., Fuentefria R.N., et al. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)*. 90(1):50–7.
66. Robaina Castellanos G.R., Riesgo Rodríguez S. de la C. Neonatal sepsis and neurodevelopment in very low birth weight infants in Matanzas, Cuba 2006-2010: a prospective cohort study. *Medwave*. 2016; 16(3):e6422.
67. Eisenhut M., Choudhury S. In Premature Newborns Intraventricular Hemorrhage Causes Cerebral Vasospasm and Associated Neurodisability via Heme-Induced Inflammasome-Mediated Interleukin-1 Production and Nitric Oxide Depletion. *Front Neurol*. 2017; 8:423.
68. Roberts J.C., Javed M.J., Hocker J.R., Wang H., Tarantino M.D. Risk factors associated with intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018; 29(1):25–9.
69. Thome U.H., Genzel-Boroviczeny O., Bohnhorst B., Schmid M., Fuchs H., Rohde O., et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birthweight infants randomised to different PCO₂ targets: the PHELBI follow-up study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017; 102(5):F376–82.
70. Modabbernia A., Velthorst E., Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017; 8:13.
71. Lyall K., Schmidt R.J., Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol*. 2014; 43(2):443–64.
72. Kim J.Y., Son M.J., Son C.Y., Radua J., Eisenhut M., Gressier F., et al. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. *The lancet Psychiatry*. 2019; 6(7):590–600.
73. Liu L., Zhang D., Rodzinka-Pasko J.K., Li Y.-M. Environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Nervenarzt*. 2016; 87(Suppl 2):55–61.

74. Reich-Erkelenz D., Schmitt A., Falkai P. Genetic and environmental risk factors in neurodevelopmental disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 265(6):445–7.
75. Weber-Stadlbauer U. Epigenetic and transgenerational mechanisms in infection-mediated neurodevelopmental disorders. *Transl Psychiatry.* 2017; 7(5):e1113.
76. Palladino V.S., McNeill R., Reif A., Kittel-Schneider S. Genetic risk factors and gene-environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet.* 2019; 29(3):63–78.
77. Biederman J., Faraone S. V, Keenan K., Benjamin J., Krifcher B., Moore C., et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49(9):728–38.
78. Lyall K., Croen L., Daniels J., Fallin M.D., Ladd-Acosta C., Lee B.K., et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health.* 2017; 38:81–102.
79. Fischbach G.D., Lord C. The Simons Simplex Collection: a resource for identification of autism genetic risk factors. *Neuron.* 2010; 68(2):192–5.
80. Kendler K.S. Advances in our understanding of genetic risk factors for autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry.* 2010; 167(11):1291–3.
81. Bavamian S., Mellios N., Lalonde J., Fass D.M., Wang J., Sheridan S.D., et al. Noncoding RNAs connect genetic risk factors to the neurodevelopmental basis of bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2015; 20(5):548.
82. Psychiatric disorders share common genetic risk factors. *BMJ.* 2013; 346:f1470.
83. Siuta M., Zuckerman S.L., Mocco J. Nitric oxide in cerebral vasospasm: theories, measurement, and treatment. *Neurol Res Int.* 2013; 2013:972417.
84. Becker N., Vasconcelos M., Oliveira V., Santos F.C. Dos, Bizarro L.,

- Almeida R.M.M. De, et al. Genetic and environmental risk factors for developmental dyslexia in children: systematic review of the last decade. *Dev Neuropsychol*. 2017; 42(7–8):423–45.
85. Azeredo A., Moreira D., Barbosa F. ADHD, CD, and ODD: Systematic review of genetic and environmental risk factors. *Res Dev Disabil*. 2018; 82:10–9.
86. Блинов Д.В. Перинатальное поражение мозга: актуальные вопросы эпидемиологии и подходы к классификации. *Акушер-ство, гинекология и репродукция*. 2016; 10(4):84–93.
87. Levene M.I. The asphyxiated newborn infant. In: Levene MI, Lilford RJ. *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1995: 405-426.
88. Vohr B.R., O'Shea M., Wright L.L. Longitudinal multicenter follow-up of high-risk infants: why, who, when, and what to assess. *Semin Perinatol*. 2003; 27(4):333–42.
89. Derognier R.-A., Ballard R., O'shea T.M., Piecuch R., Walsh M., Aschner J.L. Neonatal - perinatal medicine fellowship training in long-term outcomes of neonatal intensive care unit graduates. *J Perinatol*. 2005; 25(6):423–5.
90. Федеральное руководство по детской неврологии / Под редакцией профессора Гузевой В.И. – М: ООО “МК”, 2016. – 656 с.
91. Allen M.C., Cristofalo E.A., Kim C. Outcomes of preterm infants: morbidity replaces mortality. *Clin Perinatol*. 2011; 38(3):441–54.
92. Smithers-Sheedy H., McIntyre S., Gibson C., Meehan E., Scott H., Goldsmith S., et al. A special supplement: findings from the Australian Cerebral Palsy Register, birth years 1993 to 2006. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 58 Suppl 2:5–10.
93. Pascal A., Govaert P., Oostra A., Naulaers G., Ortibus E., Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child*

- Neurol. 2018; 60(4):342–55.
94. De Vries L.S., Van Haastert I.-L.C., Rademaker K.J., Koopman C., Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr.* 2004; 144(6):815–20.
 95. de Vries L.S., van Haastert I.C., Benders M.J.N.L., Groenendaal F. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011; 16(5):279–87.
 96. Kuban K.C.K., Allred E.N., O’Shea T.M., Paneth N., Pagano M., Dammann O., et al. Cranial ultrasound lesions in the NICU predict cerebral palsy at age 2 years in children born at extremely low gestational age. *J Child Neurol.* 2009; 24(1):63–72.
 97. Zelnik N., Konopnicki M., Bennett-Back O., Castel-Deutsch T., Tirosh E. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010; 14(1):67–72.
 98. Krebs L., Langhoff-Roos J. The relation of breech presentation at term to epilepsy in childhood. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 127(1):26–8.
 99. Matsushita Y., Sakai Y., Torio M., Inoue H., Ochiai M., Yasuoka K., et al. Association of perinatal factors of epilepsy in very low birth weight infants, using a nationwide database in Japan. *J Perinatol.* 2019; 39(11):1472–9.
 100. Sun Y., Vestergaard M., Pedersen C.B., Christensen J., Basso O., Olsen J. Gestational age, birth weight, intrauterine growth, and the risk of epilepsy. *Am J Epidemiol.* 2008; 167(3):262–70.
 101. Jackson D.C., Lin J.J., Chambers K.L., Kessler-Jones A., Jones J.E., Hsu D.A., et al. Birth weight and cognition in children with epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55(6):901–8.
 102. Prasad A.N., Corbett B. Epilepsy, birth weight and academic school readiness in Canadian children: Data from the national longitudinal study of children and youth. *Epilepsy Res.* 2017; 130:101–6.
 103. Falchi M., Palmas G., Pisano T., Meloni M., Gaspa G., Puddu M., et al.

- Incidence of epilepsy in extremely low-birthweight infants (<1,000 g): a population study of central and southern Sardinia. *Epilepsia*. 2009; 50 Suppl 1:37–40.
104. Walsh S., Donnan J., Fortin Y., Sikora L., Morrissey A., Collins K., et al. A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of epilepsy. *Neurotoxicology*. 2017; 61:64–77.
 105. Spagnoli C., Falsaperla R., Deolmi M., Corsello G., Pisani F. Symptomatic seizures in preterm newborns: a review on clinical features and prognosis. *Ital J Pediatr*. 2018; 44(1):115.
 106. Cooper R. Understanding the DSM-5: stasis and change. *Hist Psychiatry*. 2018; 29(1):49–65.
 107. Zerbeto A.B., Cortelo F.M., C Filho É.B. Association between gestational age and birth weight on the language development of Brazilian children: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 91(4):326–32.
 108. Allotey J., Zamora J., Cheong-See F., Kalidindi M., Arroyo-Manzano D., Asztalos E., et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG*. 2018; 125(1):16–25.
 109. van Veen S., Aarnoudse-Moens C.S.H., van Kaam A.H., Oosterlaan J., van Wassenae-Leemhuis A.G. Consequences of Correcting Intelligence Quotient for Prematurity at Age 5 Years. *J Pediatr*. 2016; 173:90–5.
 110. Zimmerman E. Do Infants Born Very Premature and Who Have Very Low Birth Weight Catch Up With Their Full Term Peers in Their Language Abilities by Early School Age? *J Speech Lang Hear Res*. 2018; 61(1):53–65.
 111. van Noort-van der Spek I.L., Franken M.-C.J.P., Weisglas-Kuperus N. Language functions in preterm-born children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012; 129(4):745–54.
 112. Marchman V.A., Loi E.C., Adams K.A., Ashland M., Fernald A., Feldman H.M. Speed of Language Comprehension at 18 Months Old Predicts School-

- Relevant Outcomes at 54 Months Old in Children Born Preterm. *J Dev Behav Pediatr.* 2018; 39(3):246–53.
113. Johnson S., Hollis C., Kochhar P., Hennessy E., Wolke D., Marlow N. Psychiatric disorders in extremely preterm children: longitudinal finding at age 11 years in the EPICure study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010; 49(5):453-63.e1.
 114. Stephens B.E., Bann C.M., Watson V.E., Sheinkopf S.J., Peralta-Carcelen M., Bodnar A., et al. Screening for autism spectrum disorders in extremely preterm infants. *J Dev Behav Pediatr.* 2012; 33(7):535–41.
 115. Bolduc M.-E., Du Plessis A.J., Sullivan N., Khwaja O.S., Zhang X., Barnes K., et al. Spectrum of neurodevelopmental disabilities in children with cerebellar malformations. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53(5):409–16.
 116. Agrawal S., Rao S.C., Bulsara M.K., Patole S.K. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018; 142(3).
 117. Ishii N., Kono Y., Yonemoto N., Kusuda S., Fujimura M., Neonatal Research Network J. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2013; 132(1):62–71.
 118. Doyle L.W., Roberts G., Anderson P.J., Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcomes at age 2 years of infants < 28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. *J Pediatr.* 2010; 156(1):49-53.e1.
 119. Serenius F., Källén K., Blennow M., Ewald U., Fellman V., Holmström G., et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 2013; 309(17):1810–20.
 120. Hintz S.R., Kendrick D.E., Wilson-Costello D.E., Das A., Bell E.F., Vohr B.R., et al. Early-childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2011; 127(1):62–70.
 121. O'Connor A.R., Wilson C.M., Fielder A.R. Ophthalmological problems

- associated with preterm birth. *Eye (Lond)*. 2007; 21(10):1254–60.
122. Marlow N., Wolke D., Bracewell M.A., Samara M., EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005; 352(1):9–19.
 123. Allen M.C. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21(2):123–8.
 124. Hinojosa-Rodríguez M., Harmony T., Carrillo-Prado C., Van Horn J.D., Irimia A., Torgerson C., et al. Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis. *NeuroImage Clin*. 2017; 16:355–68.
 125. Gano D., Andersen S.K., Partridge J.C., Bonifacio S.L., Xu D., Glidden D. V, et al. Diminished white matter injury over time in a cohort of premature newborns. *J Pediatr*. 2015; 166(1):39–43.
 126. Reid S.M., Dagia C.D., Ditchfield M.R., Carlin J.B., Reddihough D.S. Population-based studies of brain imaging patterns in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2014; 56(3):222–32.
 127. Steggerda S.J., Leijser L.M., Walther F.J., van Wezel-Meijler G. Neonatal cranial ultrasonography: how to optimize its performance. *Early Hum Dev*. 2009; 85(2):93–9.
 128. Kwon S.H., Vasung L., Ment L.R., Huppi P.S. The role of neuroimaging in predicting neurodevelopmental outcomes of preterm neonates. *Clin Perinatol*. 2014; 41(1):257–83.
 129. Parodi A., Morana G., Severino M.S., Malova M., Natalizia A.R., Sannia A., et al. Low-grade intraventricular hemorrhage: is ultrasound good enough? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28 Suppl 1:2261–4.
 130. de Vries L.S., Benders M.J.N.L., Groenendaal F. Progress in Neonatal Neurology with a Focus on Neuroimaging in the Preterm Infant. *Neuropediatrics*. 2015; 46(4):234–41.
 131. Ibrahim J., Mir I., Chalak L. Brain imaging in preterm infants <32 weeks gestation: a clinical review and algorithm for the use of cranial ultrasound

- and qualitative brain MRI. *Pediatr Res.* 2018; 84(6):799–806.
132. Kahle K.T., Kulkarni A. V, Limbrick D.D., Warf B.C. Hydrocephalus in children. *Lancet* (London, England). 2016; 387(10020):788–99.
 133. Dorner R.A., Burton V.J., Allen M.C., Robinson S., Soares B.P. Preterm neuroimaging and neurodevelopmental outcome: a focus on intraventricular hemorrhage, post-hemorrhagic hydrocephalus, and associated brain injury. *J Perinatol.* 2018; 38(11):1431–43.
 134. O’Shea T.M., Kuban K.C.K., Allred E.N., Paneth N., Pagano M., Dammann O., et al. Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delays at 2 years of age among extremely low gestational age children. *Pediatrics.* 2008; 122(3):e662-9.
 135. Mirmiran M., Barnes P.D., Keller K., Constantinou J.C., Fleisher B.E., Hintz S.R., et al. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics.* 2004; 114(4):992–8.
 136. George J.M., Pannek K., Rose S.E., Ware R.S., Colditz P.B., Boyd R.N. Diagnostic accuracy of early magnetic resonance imaging to determine motor outcomes in infants born preterm: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2018; 60(2):134–46.
 137. Regula J.U., Schill J., Ringleb P.A., Sykora M. Cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia in intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014; 20(3):460–5.
 138. Vesoulis Z.A., Mathur A.M. Cerebral Autoregulation, Brain Injury, and the Transitioning Premature Infant. *Front Pediatr.* 2017; 5:64.
 139. Pavlidis E., Lloyd R.O., Mathieson S., Boylan G.B. A review of important electroencephalogram features for the assessment of brain maturation in premature infants. *Acta Paediatr.* 2017; 106(9):1394–408.
 140. Дегтярева М.Г. Нейрофизиологические аспекты оценки степени тяжести и прогнозирования исходов перинатальных постгипоксических

поражений головного мозга у детей различного гестационного возраста при лонгитудинальном наблюдении: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. 2009. 412 p.

141. Pisani F., Spagnoli C. Acute symptomatic neonatal seizures in preterm neonates: etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018; 23(3):191–6.
142. Périvier M., Rozé J.-C., Gascoin G., Hanf M., Branger B., Rouger V., et al. Neonatal EEG and neurodevelopmental outcome in preterm infants born before 32 weeks. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016; 101(3):F253-9.
143. Bruns N., Dransfeld F., Hüning B., Hobrecht J., Storbeck T., Weiss C., et al. Comparison of two common aEEG classifications for the prediction of neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2017; 176(2):163–71.
144. Zhu X., Guo Y., Liu Y., Liu K. Amplitude-Integrated Electroencephalography for Early Diagnosis and Prognostic Prediction of Hypoxic Encephalopathy in Preterm Infants. *Med Sci Monit.* 2018; 24:8795–802.
145. Fogtmann E.P., Plomgaard A.M., Greisen G., Gluud C. Prognostic Accuracy of Electroencephalograms in Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017; 139(2).
146. Hüning B., Storbeck T., Bruns N., Dransfeld F., Hobrecht J., Karpienski J., et al. Relationship between brain function (aEEG) and brain structure (MRI) and their predictive value for neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2018; 177(8):1181–9.
147. Song J., Xu F., Wang L., Gao L., Guo J., Xia L., et al. Early amplitude-integrated electroencephalography predicts brain injury and neurological outcome in very preterm infants. *Sci Rep.* 2015; 5:13810.
148. Weeke L.C., van Ooijen I.M., Groenendaal F., van Huffelen A.C., van Haastert I.C., van Stam C., et al. Rhythmic EEG patterns in extremely

- preterm infants: Classification and association with brain injury and outcome. Clin Neurophysiol. 2017; 128(12):2428–35.
149. Ионов О.В., Никитина И.В., Зубков В.В., Митрохин С.Д., Крохина К.Н., Киртбая А.В., et al. Порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. . Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014; 1:95–106.
150. Laptook A.R. Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant. Clin Perinatol. 2016; 43(3):529–45.
151. Cerisola A., Baltar F., Ferrán C., Turcatti E. Mechanisms of Brain Injury of the Premature Baby. Med (B Aires). 2019; 79 Suppl 3:10–4.
152. Novak C.M., Ozen M., Burd I. Perinatal Brain Injury. Clin Perinatol. 2018; 45(2):357–75.
153. Gou X., Yang L., Pan L., Xiao D. Association between bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy in children: a meta-analysis. BMJ Open. 2018; 8(9):e020735.
154. Rigby M.L., Rosenthal M. Cardiorespiratory Interactions in Paediatrics: “It’s (almost always) the circulation stupid!” Paediatr Respir Rev. 2017; 22:60–5.
155. Kuypers E., Ophelders D., Jellema R.K., Kunzmann S., Gavilanes A.W., Kramer B.W. White matter injury following fetal inflammatory response syndrome induced by chorioamnionitis and fetal sepsis: lessons from experimental ovine models. Early Hum Dev. 2012; 88(12):931–6.
156. Haller S., Deindl P., Cassini A., Suetens C., Zingg W., Abu Sin M., et al. Neurological sequelae of healthcare-associated sepsis in very-low-birthweight infants: Umbrella review and evidence-based outcome tree. Euro Surveill. 2016; 21(8):30143.
157. Cai S., Thompson D.K., Anderson P.J., Yang J.Y.-M. Short- and Long-Term

- Neurodevelopmental Outcomes of Very Preterm Infants with Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Child* (Basel, Switzerland). 2019; 6(12).
158. Galinsky R., Lear C.A., Dean J.M., Wassink G., Dhillon S.K., Fraser M., et al. Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury. *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(2):126–33.
 159. Vasudevan C., Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013; 18(4):185–91.
 160. Eilers L., Harrington J.W. Neonatal Lethargy, Seizures, and Asphyxiation. *Pediatr Rev*. 2017; 38(6):290–1.
 161. Spies E.E., Lababidi S.L., McBride M.C. Early hyperglycemia is associated with poor gross motor outcome in asphyxiated term newborns. *Pediatr Neurol*. 2014; 50(6):586–90.
 162. MacLennan A.H., Thompson S.C., Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(6):779–88.
 163. Pharoah P.O., Cooke T. Cerebral palsy and multiple births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996; 75(3):F174-7.
 164. Lorthe E., Torchin H., Delorme P., Ancel P.-Y., Marchand-Martin L., Foix-L'Hélias L., et al. Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2). *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219(3):298.e1-298.e14.
 165. Drassinower D., Friedman A.M., Običan S.G., Levin H., Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of cerebral palsy (.). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(17):2748–52.
 166. Mynarek M., Bjellmo S., Lydersen S., Strand K.M., Afset J.E., Andersen G.L., et al. Prelabor rupture of membranes and the association with cerebral palsy in term born children: a national registry-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20(1):67.
 167. O'SHEA T.M. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Cerebral Palsy. *Clin*

- Obstet Gynecol. 2008; 51(4):816–28.
168. Coq J.-O., Delcour M., Massicotte V.S., Baud O., Barbe M.F. Prenatal ischemia deteriorates white matter, brain organization, and function: implications for prematurity and cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58:7–11.
 169. Johnston M. V., Hoon A.H. Cerebral Palsy. *NeuroMolecular Med.* 2006; 8(4):435–50.
 170. O’Callaghan M., MacLennan A. Cesarean delivery and cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(6):1169–75.
 171. Persson M., Razaz N., Tedroff K., Joseph K.S., Cnattingius S. Five and 10 minute Apgar scores and risks of cerebral palsy and epilepsy: population based cohort study in Sweden. *BMJ.* 2018; 360:k207.
 172. Leinonen E., Gissler M., Haataja L., Rahkonen P., Andersson S., Metsäranta M., et al. Low Apgar scores at both one and five minutes are associated with long-term neurological morbidity. *Acta Paediatr.* 2018; 107(6):942–51.
 173. Ricardo-Garcell J., Harmony T., Porras-Kattz E., Colmenero-Batallán M.J., Barrera-Reséndiz J.E., Fernández-Bouzas A., et al. Epileptic Encephalopathy in Children with Risk Factors for Brain Damage. *Epilepsy Res Treat.* 2012; 2012:1–7.
 174. Donovan M.D., Griffin B.T., Kharoshankaya L., Cryan J.F., Boylan G.B. Pharmacotherapy for Neonatal Seizures: Current Knowledge and Future Perspectives. *Drugs.* 2016; 76(6):647–61.
 175. Cornet M.-C., Sands T.T., Cilio M.R. Neonatal epilepsies: Clinical management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018; 23(3):204–12.
 176. Watanabe K. Neurophysiological aspects of neonatal seizures. *Brain Dev.* 2014; 36(5):363–71.
 177. McClugage S.G., Laskay N.M.B., Donahue B.N., Arynchyna A., Zimmerman K., Aban I.B., et al. Functional outcomes at 2 years of age following treatment for posthemorrhagic hydrocephalus of prematurity: what

- do we know at the time of consult? *J Neurosurg Pediatr.* 2020; :1–9.
178. Tu Y., Wang S., Shih H., Wu P., Yu W., Huang C. Epilepsy occurrence after neonatal morbidities in very preterm infants. *Epilepsia.* 2019; 60(10):2086–94.
 179. Poon W.B., Ho S.K.Y., Yeo C.L. Short- and long-term outcomes at 2, 5 and 8 years old for neonates at borderline viability--an 11-year experience. *Ann Acad Med Singapore.* 2013; 42(1):7–17.
 180. Singh R., Douglass L.M., O’Shea T.M., Stafstrom C.E., Allred E.N., Engelke S., et al. Antecedents of epilepsy and seizures among children born at extremely low gestational age. *J Perinatol.* 2019; 39(6):774–83.
 181. Decaro M.H., Vain N.E. Hyperglycaemia in preterm neonates: What to know, what to do. *Early Hum Dev.* 2011; 87:S19–22.
 182. Liu J., Li Z., Lin Q., Zhao P., Zhao F., Hong S., et al. Cerebral palsy and multiple births in China. *Int J Epidemiol.* 2000; 29(2):292–9.
 183. Chollat C., Marret S. Magnesium sulfate and fetal neuroprotection: overview of clinical evidence. *Neural Regen Res.* 2018; 13(12):2044–9.
 184. De Silva D.A., Sawchuck D., von Dadelszen P., Basso M., Synnes A.R., Liston R.M., et al. Magnesium Sulphate for Eclampsia and Fetal Neuroprotection: A Comparative Analysis of Protocols Across Canadian Tertiary Perinatal Centres. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015; 37(11):975–87.
 185. Wolf H.T., Huusom L., Weber T., Piedvache A., Schmidt S., Norman M., et al. Use of magnesium sulfate before 32 weeks of gestation: a European population-based cohort study. *BMJ Open.* 2017; 7(1):e013952.
 186. Killion M.M. Magnesium Sulfate for Neuroprotection. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2015; 40(6):394.
 187. Bozkurt O., Eras Z., Canpolat F.E., Oguz S.S., Uras N., Dilmen U. Antenatal magnesium sulfate and neurodevelopmental outcome of preterm infants born to preeclamptic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(7):1101–4.
 188. Pisani F., Spagnoli C. Outcome in preterm infants with seizures. *Handb Clin*

- Neurol. 2019; 162:401–14.
189. Petrashenko V.A., Loboda A.M., Smiyan O.I., Popov S. V, Kasyan S.N., Zaitsev I.E., et al. Laboratory criteria of perinatal damage of central nervous system at premature newborns. *Wiad Lek.* 2019; 72(8):1512–6.
 190. Korkman M., Mikkola K., Ritari N., Tommiska V., Salokorpi T., Haataja L., et al. Neurocognitive Test Profiles of Extremely Low Birth Weight Five-Year-Old Children Differ According to Neuromotor Status. *Dev Neuropsychol.* 2008; 33(5):637–55.
 191. Vohr B.R. Spectrum of Gross Motor Function in Extremely Low Birth Weight Children With Cerebral Palsy at 18 Months of Age. *Pediatrics.* 2005; 116(1):123–9.
 192. MAUNU J., LEHTONEN L., LAPINLEIMU H., MATOMÄKI J., MUNCK P., RIKALAINEN H., et al. Ventricular dilatation in relation to outcome at 2 years of age in very preterm infants: a prospective Finnish cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53(1):48–54.
 193. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K; New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection. Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. *Pediatr. Pediatrics.* 2019; 144(3):e20192079.
 194. Klinger G., Levy I., Sirota L., Boyko V., Lerner-Geva L., Reichman B. Outcome of Early-Onset Sepsis in a National Cohort of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2010; 125(4):e736–40.
 195. Limperopoulos C. Cerebellar Hemorrhage in the Preterm Infant: Ultrasonographic Findings and Risk Factors. *Pediatrics.* 2005; 116(3):717–24.