

**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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Москва 2021**

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России **Милованова Ольга Андреевна**

**Официальные оппоненты:**

- **Белоусова Елена Дмитриевна** – заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, отдел психоневрологии и эпилептологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика .Е. Вельтищева, заведующая;

- **Быкова Ольга Владимировна** – доктор медицинских наук, ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения Москвы, научно-исследовательский отдел, заведующая.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «29» апреля 2021 г. в 12 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.071.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте РМАНПО: <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Мазанкова Людмила Николаевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы диссертации.** Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно рождается около 15 миллионов недоношенных детей, многие из которых становятся глубокими инвалидами, от неврологических осложнений погибает более одного миллиона недоношенных детей (Liu et al. 2016).

В последние годы отмечается стойкая тенденция к увеличению выживаемости глубоконедоношенных детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении (85% и 100% соответственно) (Patel et al. 2017), дети с ЭНМТ и ОНМТ при рождении составляют группу высокого риска по развитию неврологических нарушений (Himpens., 2008; Jarjour 2015).

К ведущим факторам риска развития неврологических осложнений у глубоконедоношенных детей, влияющих на прогноз заболевания, относятся: оппортунистические инфекции матери, врожденная инфекция, тяжелая асфиксия в родах, дыхательные нарушения и др. (Пальчик А.Б., 2011). Известно, что глубоконедоношенные дети, перенесшие поздний неонатальный сепсис, составляют группу риска по формированию: детского церебрального паралича (ДЦП) (Rand et al. 2016); внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) 3-й и 4-й степени (Pogyo et al. 2018; Resch et al. 2018).

Таким образом, раннее выявление предикторов неблагоприятного неврологического исхода у глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ представляется актуальным для обоснования проведения ранних диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий.

В большинстве случаев постнатальная нейровизуализация у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении позволяет прогнозировать дальнейшее развитие ребенка. Имеющиеся сведения о частоте отдаленных неврологических исходов у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в первые 2 года жизни фрагментарны, что диктует необходимость дальнейшего изучения их предикторов, клинических, нейрофизиологических и нейровизуализационных показателей.

### **Степень разработанности темы диссертации**

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 (Lee et al. 2010); 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 мозга у детей различного гестационного возраста (Дегтярева М.Г., 2009),

разрабатываются единые стандарты МР-диагностики головного мозга для данного контингента пациентов (Soltirovska-Salamon A. et al., 2014; Skovgaard A. et al., 2017).

Представляет несомненный интерес для практической неврологии и особую значимость в плане прогноза и определения тактики ведения таких пациентов оценка предикторов неблагоприятного неврологического исхода и сравнение показателей моторного и психоречевого развития глубококондоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в постконцептуальном возрасте (ПКВ) 40 недель, а также в скорректированном возрасте (СВ) 6, 12, 18, 24 месяцев жизни.

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

**Задачи исследования:**

1. Выявить факторы риска развития ДЦП у глубококондоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.
2. Определить факторы риска развития эпилепсии у глубококондоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.
3. Сравнить показатели моторного, психо-речевого развития и неврологические исходы у глубококондоношенных 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 глубококондоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в первые два года жизни.
5. Разработать шкалу оценки риска формирования ДЦП у глубококондоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

**Научная новизна полученных результатов**

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 катamnестическом 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 катamnестическом 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 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 катamnестическом 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% глубоконедоношенных детей с ОНМТ и 67% детей с ЭНМТ при рождении в СВ 24 месяцев 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 педиатрических 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 глубоко недоношенных 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.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Общая характеристика пациентов и методы 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, 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.

Обследование пациентов состояло из нескольких этапов. В рамках стационарного наблюдения клиничко-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. Использовались общеклинические и специальные (НСГ с доплерографией/МРТ/ ЭЭГ/аЭЭГ) методы исследования.

### **Дизайн исследования**

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 анте-, интра- 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.

### **Критерии включения в исследование:**

1. Дети, родившиеся с ЭНМТ и ОНМТ, со сроком гестации 32 и менее недель, в СВ от 0 до 24 месяцев.
2. Первый осмотр врача-невролога не позже 40 недель ПКВ.
3. Добровольное информированное согласие родителей или официальных представителей ребенка на включение в исследование.

### **Критерии невключения в исследование:**

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

### **Критерии исключения из исследования:**

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

### **Клиническое обследование**

Общеклинические методы исследования: опрос родителей ребенка, сбор анамнестических данных; оценка неврологического статуса в зависимости от возраста проводилась по методикам Баллард (1991), 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 ЦНС у детей первого года жизни, разработанной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) и Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10).

### Специальные инструментальные методы исследования:

НСГ с доплерографией проведена всем пациентам в ПКВ 40 недель, в СВ 6 и 12 месяцев на аппаратах Vivid q GE, Mindray M7, Siemens ACUSON S2000 (n = 375).

МРТ головного мозга проведена всем пациентам в СВ 12, 18 и 24 месяцев жизни на аппарате Siemens Magnetom Verio с индукцией магнитного поля 3 Тл, оснащенный специализированной педиатрической катушкой и МР-совместимым аппаратом ИВЛ, с применением режимов T1, T2, DWI, FLAIR, SWI, спектроскопия (n = 369).

ЭЭГ проводилась всем пациентам в возрасте 40 недель ПКВ, в СВ 6, 12, 18 и 24 месяцев жизни на аппарате «Энцефалан-ЭЭГР-19/26»; использовалась 13 и 19-канальная система электродов (n = 615).

Амплитудно-интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ) проведена пациентам при достижении ПКВ 38-40 недель на аппаратах Olympic CFM 6000, Natus Olympic

Brainz Monitor с 5-канальной записью (n = 375).

### Статистическая обработка полученных 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  $p < 0,05$ .

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

#### Факторы риска развития ДЦП у обследованных детей

Проанализированы особенности течения беременности, родов и неонатального периода, ассоциированные с развитием двигательных нарушений у глубококонедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. Группу детей с неблагоприятным неврологическим исходом (ДЦП в СВ 24 месяца) составили 17 детей (ДЦП +). Группу сравнения составили 102 ребенка без ДЦП (ДЦП –).

При анализе течения беременности факторами, различающимися в группах детей с ДЦП и без ДЦП, оказались многоплодная беременность (11,8% и 56,9%,  $p < 0,001$ ), угроза прерывания беременности (94,1% и 72,6%,  $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.**

Особенности родоразрешения и состояние детей 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
Масса тела при рождении, г	830 (660–957)*	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) *	6 (5–6) *	0,006
Оценка по шкале Апгар (5-я минута жизни), баллы	6 (4–7) *	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
Оперативные роды (кесарево сечение)	15 (88,2%)	92 (90,2%)	0,538
Физиологические роды	2 (11,8%)	10 (9,8%)	

\*- медиана и интерквартильный размах

В группе детей с ДЦП в сравнении с группой без ДЦП статистически значимо были ниже срок гестации, масса и длина тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни; достоверно чаще выявлена тяжелая асфиксия и раннее излитие околоплодных вод (табл.1), что совпадает с результатами ряда исследований о факторах риска ДЦП (Rogers E.E., 2016; Smithers-Sheedy H. et al., 2016).

При анализе инфекционных заболеваний неонатального периода установлено, что врожденный сепсис достоверно чаще диагностирован у детей с ДЦП в сравнении с детьми без ДЦП (64,7% и 10,8%,  $p < 0,001$ ).

У детей группы ДЦП в сравнении с группой без ДЦП достоверно значимо преобладали ДВС-синдром, БЛД, апноэ, гипергликемия, ателектаз легкого, недостаточность кровообращения (НК) 2-й степени, легочное кровотечение, респираторная поддержка в режимах ВЧОВЛ, ИВЛ.

При анализе неврологических синдромов в неонатальном периоде у детей с ДЦП в сравнении с детьми без ДЦП достоверно значимо преобладали неонатальные судороги ( $p < 0,001$ ), двигательные нарушения в виде спастического гемипареза ( $p < 0,001$ ) и диффузной мышечной гипотонии ( $p = 0,002$ ), синдром угнетения ( $p = 0,010$ ).

**Таблица 2.**

Данные НСГ/МРТ у обследованных детей в неонатальном периоде

Показатель	ДЦП + n=17, (%)	ДЦП – n=102, (%)	p-value
<b>ВЖК антенатальное:</b>			
1-й степени	0	5 (4,9)	0,456
2-й степени	5 (29,4)	1 (1,0)	<0,001
3-й степени	3 (17,7)	0	0,002
<b>ВЖК постнатальное:</b>			
1-й степени	2 (11,8)	7 (6,9)	0,378
2-й степени	3 (17,7)	2 (2,0)	0,021
3-й степени	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
ОНМК, смешанный тип	2 (11,8)	0	0,019

У детей с ДЦП в сравнении с детьми без ДЦП статистически значимо преобладали: ПВЛ, антенатальное ВЖК 2-й и 3-й степени, постнатальное ВЖК 2-й степени, субарахноидальное кровоизлияние, кровоизлияние в заднюю черепную ямку, порэнцефалические кисты, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (табл. 2), что свидетельствует о высоком риске формирования церебрального дефекта в связи с наличием таких анатомо-физиологических особенностей головного мозга недоношенного ребенка, как терминальный тип кровоснабжения, отсутствие ауторегуляции мозгового кровотока, низкая скорость кровотока в белом веществе незрелого мозга (Bolisetty et al. 2014; Пальчик А.Б., 2014). В неонатальном периоде у детей с ДЦП в сравнении с детьми без ДЦП достоверно чаще диагностирована церебральная ишемия (ЦИ) 2-й и 3-й степени ( $p < 0,001$ ), постгеморрагическая гидроцефалия ( $p = 0,002$ ), по данным ЭЭГ-исследований преобладала региональная и фокальная эпилептиформная активность ( $p = 0,001$ ).

#### **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  $0 \pm 3$  месяца; эти дети были выделены в группу ЭПИ +. Группу сравнения составили 107 детей без эпилепсии (ЭПИ –).

При анализе течения беременности достоверно различающимися в обеих группах факторами риска оказались многоплодная беременность (8,3% беременных женщин в группе с эпилепсией и 55,1% беременных в группе без эпилепсии,  $p = 0,002$ ) и преэклампсия (0% и 24,3% соответственно,  $p = 0,044$ ).

**Таблица 3.**

#### **Особенности родоразрешения и состояние детей при рождении**

Показатель	ЭПИ + n = 12	ЭПИ – n = 107	p-value
Мужской пол	11 (91,6%)	48 (44,8%)	0,002
Гестационный возраст, недель	$27,4 \pm 2,2$	$29,1 \pm 2,1$	0,010
Масса тела при рождении, г	942 (766–1147) *	1150 (937–1406) *	0,049
Длина тела при рождении, см	34 (33–36) *	37 (34 – 39) *	0,085
Оценка по шкале Апгар (1-я минута жизни), баллы	5 (3–5) *	6 (5 – 6) *	<0,001
Оценка по шкале Апгар (5-я минута жизни), баллы	6 (5–7) *	7 (7 – 7) *	<0,001
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	3 (2,8%)	1,000
Кесарево сечение	10 (83,3%)	97 (90,7%)	0,347
Физиологические роды	2 (16,7%)	10 (9,3%)	

\*- медиана и интерквартильный размах

У детей с эпилепсией в сравнении с детьми без эпилепсии выявлены достоверные различия интранатального периода: срок родоразрешения был меньше на 1,7 недели, масса тела при рождении ниже на 207 г, оценка по шкале Апгар ниже на 1-й и 5-й минутах жизни, в группе детей с эпилепсией доминировали мальчики (табл. 3).

При анализе инфекционных заболеваний неонатального периода выявлено, что врожденный сепсис достоверно чаще диагностирован у детей с эпилепсией в сравнении с детьми без эпилепсии (58,3% и 14%,  $p=0,001$ ), что подтверждается ранее опубликованными исследованиями (Matsushita Y. et al., 2019). Установлено, что у детей с эпилепсией в сравнении с детьми без эпилепсии статистически значимо преобладали: БЛД, ДВС-синдром, гипергликемия, апноэ, ателектаз легкого, НК 2-й степени, респираторная поддержка в режимах ВЧОВЛ и ИВЛ.

При анализе неврологических синдромов в неонатальном периоде у детей с эпилепсией в сравнении с детьми без эпилепсии статистически значимо доминировали неонатальные судороги ( $p<0,001$ ), спастический гемипарез ( $p<0,001$ ), синдром возбуждения ( $p=0,013$ ). Сходные результаты о значимости неонатальных судорог и очаговых нарушений в неврологическом статусе в формировании структурной эпилепсии получены другими исследователями (Prasad A.N. et al, 2017, Matsushita Y. et al., 2019).

По данным НСГ/МРТ у детей с эпилепсией в сравнении с детьми без эпилепсии достоверно преобладали: антенатальное ВЖК 2-й и 3-й степени, постнатальное ВЖК 2-й степени, кровоизлияния в заднюю черепную ямку, ПВЛ, субарахноидальные кровоизлияния (табл. 4), что доказывает значимость церебрального дефекта в формировании эпилепсии (Tu Y. et al, 2019).

**Таблица 4.**

Данные НСГ/МРТ у обследованных детей в неонатальном периоде

Показатель	ЭПИ + n = 12 (%)	ЭПИ – n = 107 (%)	p-value
<b>ВЖК антенатальное:</b>			
1-й степени	0	5 (4,7)	0,582
2-й степени	3 (25,0)	3 (2,8)	0,013
3-й степени	2 (16,7)	1 (0,9)	0,027
<b>ВЖК постнатальное:</b>			
1-й степени	0	9 (8,4)	0,371
2-й степени	3 (25,0)	2 (1,9)	0,007
3-й степени	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, смешанный тип	1 (8,3)	1 (0,9)	0,192

При анализе результатов нейрофизиологического обследования установлено, что приступный паттерн по данным аЭЭГ и региональная/фокальная эпилептиформная активность по данным многоканальной ЭЭГ чаще регистрировалась у детей с эпилепсией в сравнении с детьми без эпилепсии ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о диагностической и прогностической важности данных методов диагностики в верификации эпилепсии (Дегтярева М.Г., 2009).

Установлено, что у детей с эпилепсией в сравнении с детьми без эпилепсии в неонатальном периоде доминировали ЦИ 2-й ( $p = 0,002$ ) и 3-й степени ( $p = 0,003$ ), постгеморрагическая гидроцефалия ( $p = 0,027$ ).

#### **Динамика моторного и психо-речевого развития и неврологические исходы у обследованных детей в ПКВ 40 недель, в СВ 6, 12, 18 и 24 месяцев жизни**

В динамике оценены показатели моторного и психо-речевого развития и неврологические исходы у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

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%,  $p = 0,003$ ).

При оценке темпов моторного и психо-речевого развития с использованием шкалы ментального развития Гриффитс установлено, что у детей с ЭНМТ при рождении в сравнении с детьми с ОНМТ моторное и психо-речевое развитие достоверно реже соответствовало возрастной норме в СВ 6 ( $p = 0,003$ ), 12 ( $p = 0,003$ ), 18 ( $p < 0,001$ ) и 24 ( $p < 0,001$ ) месяцев жизни (рис. 1).

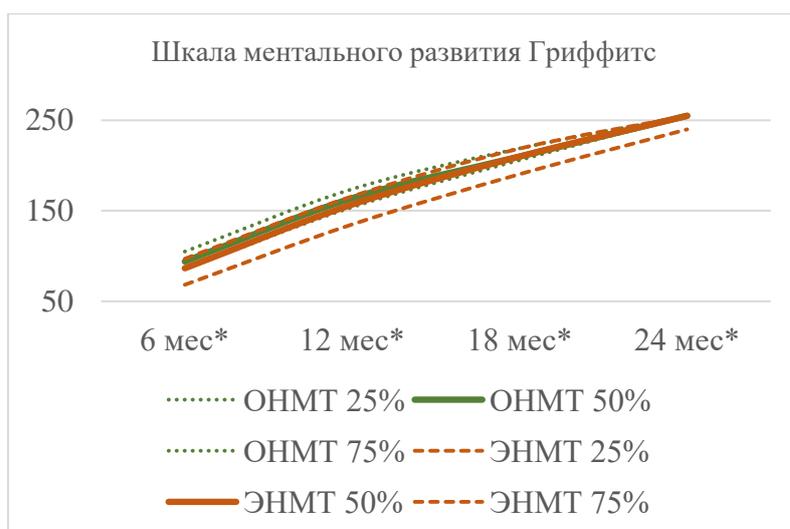


Рисунок 1.  
Динамика моторного и психо-речевого развития у обследованных детей при катamnестическом наблюдении. \* $p < 0,05$ . Данные представлены как медиана (50%) и интерквартильный размах (25 – 75%).

При оценке динамики моторного и психо-речевого развития с

использованием календарного метода (табл. 5). установлено, что у детей с ЭНМТ в сравнении с детьми с ОНМТ чаще диагностирована среднетяжелая задержка развития ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 5.**

Календарный метод оценки развития обследованных детей

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

При оценке показателей развития детей группы ЭНМТ в СВ 6, 12 и 18 месяцев у 3 пациентов выявлена среднетяжелая задержка моторного и психо-речевого развития, у одного пациента – легкая задержка моторного развития. В СВ 24 месяца у 3 детей развитие соответствовало возрастной норме, у одного ребенка с гестационным возрастом 24-25 недель диагностирована среднетяжелая задержка моторного и психо-речевого развития.

При оценке неврологических исходов установлено, что последствия перинатального поражения ЦНС (ППП ЦНС) преобладали у детей с ЭНМТ при рождении в сравнении с детьми с ОНМТ СВ 6 ( $p=0,002$ ) и 12 месяцев ( $p=0,002$ ). Частота синдромов мышечной дистонии и двигательных нарушений в структуре ППП ЦНС снижалась при катамнестическом наблюдении. У детей с ЭНМТ в сравнении с детьми с ОНМТ синдром мышечной дистонии достоверно преобладал в СВ 6 месяцев ( $p=0,008$ ), синдром двигательных нарушений – в СВ 6 ( $p=0,005$ ) и 12 месяцев ( $p=0,023$ ).

Частота ДЦП доминировала у детей с ЭНМТ при рождении в сравнении с детьми с ОНМТ в СВ 12 ( $p=0,002$ ), 18 ( $p=0,001$ ) и 24 месяцев жизни ( $p=0,001$ ) (рис.2).

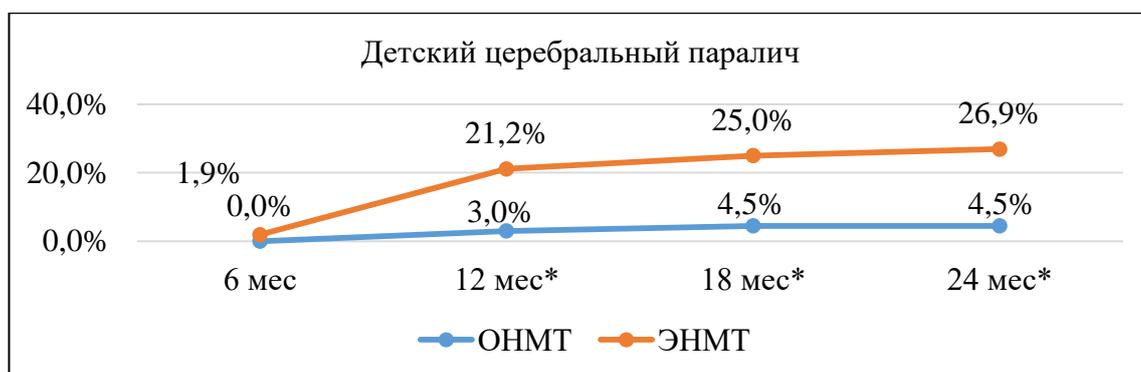


Рисунок 2. Динамика формирования ДЦП при катamnестическом наблюдении у обследованных детей (\* $p < 0,05$ ).

Частота выявления всех форм ДЦП возрастает при катamnестическом наблюдении. Спастическая диплегия достоверно доминирует в группе ЭНМТ в сравнении с группой ОНМТ в СВ 12 ( $p=0,036$ ), 18 ( $p=0,006$ ) и 24 месяцев жизни ( $p=0,009$ ). Двойная гемиплегия выявлена у 3 (5,8%) детей с ЭНМТ в СВ 12, 18 и 24 месяцев и отсутствовала у детей с ОНМТ, различия не достигли уровня статистической значимости ( $p=0,081$ ). Оценка тяжести двигательных нарушений у детей с ДЦП представлена в табл 6.

**Таблица 6.**

Уровень двигательных нарушений (шкала GMFCS, R. Palisano, 1997)

Группа	Тяжесть двигательных нарушений, уровень	Частота	% от численности группы
I группа (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
II группа (ОНМТ, n=67)	0	1	1,5
	1	1	1,5
	2	1	1,5
	3,4,5	0	0

Примечание: 1, 2 уровни – легкие нарушения, 3-5 уровни – тяжелые нарушения

Тяжелые двигательные нарушения выявлены у детей с ЭНМТ и не диагностированы у детей с ОНМТ при рождении.

Постгеморрагическая окклюзионная гидроцефалия в СВ 6 и 12 месяцев диагностирована у 3,8% пациентов с ЭНМТ при рождении ( $p=0,189$ ), в СВ 18 и 24 месяцев – у 3,8% пациентов с ЭНМТ и у 1,5% пациентов с ОНМТ ( $p=0,405$ ).

Частота диагностирования структурной эпилепсии при катamnестическом наблюдении возрастала в группе детей с ЭНМТ при рождении (рис. 3), однако различия в группах не достигли уровня статистической значимости.

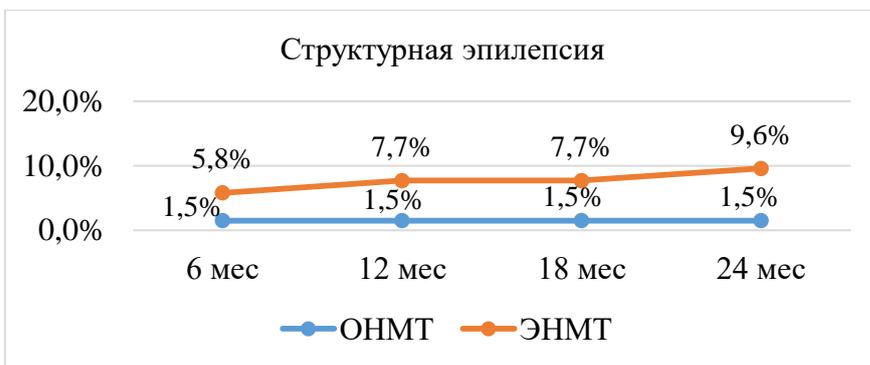


Рисунок 3.  
Структурная эпилепсия у обследованных детей при катamnестическом наблюдении (\* $p < 0,05$ ).

При катamnестическом наблюдении пациентов группы ЭНМТ получены следующие результаты: в ПКВ 40 недель и в СВ 6 месяцев ППП ЦНС выявлены у 4 пациентов, СВ 12 месяцев ( $n=3$ ), СВ 18 месяцев ( $n=2$ ). В структуре ППП ЦНС выявлены: синдром мышечной дистонии ( $n=4$ ), синдром двигательных нарушений ( $n=3$ ). В СВ 12 месяцев ДЦП, спастическая диплегия диагностирован у единственного ребенка, рожденного на сроке гестации 24-25 недель. Структурная эпилепсия в данной группе не диагностирована.

#### Нейровизуализационные и нейрофизиологические особенности головного мозга у обследованных детей в динамике в СВ 6, 12, 18 и 24 месяцев жизни

Сравнивались в динамике показатели НСГ с доплерографией/МРТ/ЭЭГ у детей с ЭНМТ ( $n=52$ ) и ОНМТ ( $n=67$ ) при рождении.

НСГ с доплерографией проведена всем пациентам в СВ 6 и 12 месяцев. По результатам НСГ выявлены: субэпендимальные/порэнцефалические кисты, расширение ликворных пространств, ПВЛ (рис. 4).

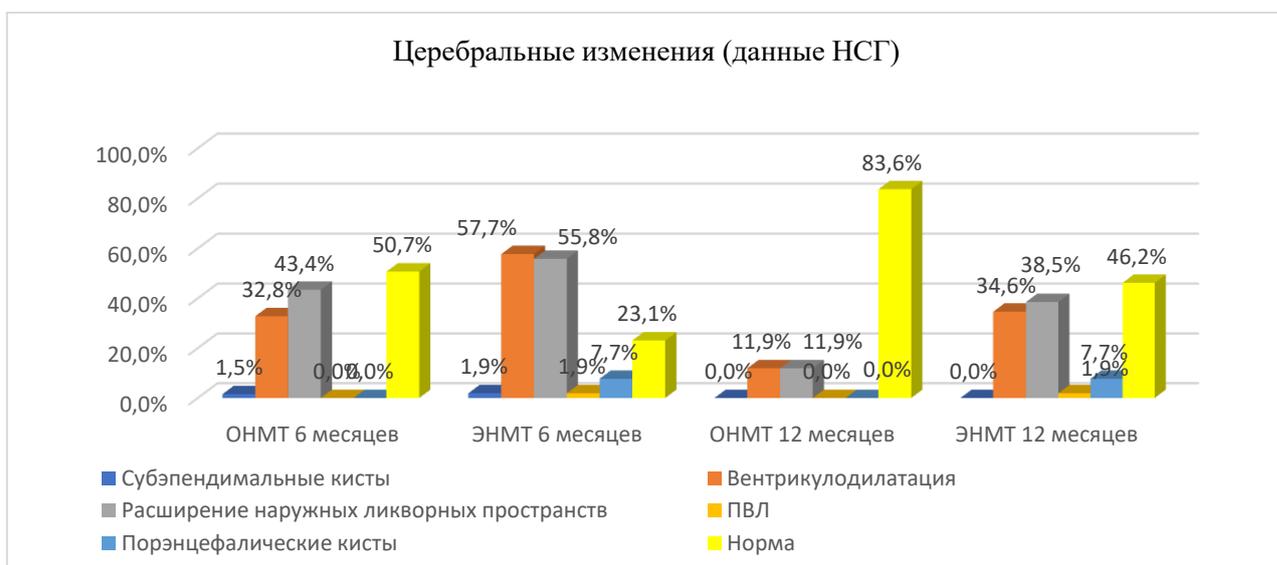


Рисунок 4. Данные НСГ у обследованных детей в катamnезе в СВ 6 и 12 месяцев жизни.

У детей с ЭНМТ в сравнении с детьми с ОНМТ при рождении достоверно преобладали: вентрикулодилатация в СВ 6 ( $p=0,006$ ) и 12 месяцев ( $p=0,003$ ); расширение наружного ликворного пространства в СВ 12 месяцев ( $p=0,001$ ), порэнцефалические кисты в СВ 6 и 12 месяцев ( $p=0,034$ ). Частота

вентрикулодилатации и расширения наружного ликворного пространства снижалась к СВ 12 месяцев в обеих группах. Гемодинамические нарушения 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 ( $p = 0,189$ ). Возрастная норма преобладает у детей с ОНМТ в сравнении с детьми с ЭНМТ при рождении в СВ 6 ( $p=0,002$ ) и 12 месяцев ( $p<0,001$ ) (рис. 6).

При анализе данных НСГ детей с ЗНМТ при рождении у единственного ребенка в СВ 6 месяцев верифицированы субэпендимальные кисты, отсутствующие при повторном обследовании; вентрикулодилатация определена у двух детей в СВ 6 месяцев, у единственного ребенка данные изменения сохранялись в СВ 12 месяцев; расширение наружного ликворного пространства выявлено у одного ребенка в СВ 6 и 12 месяцев жизни.

По данным МРТ головного мозга у детей с ЭНМТ в сравнении с детьми с ОНМТ при рождении преобладают: вентрикуломегалия в СВ 12 ( $p=0,002$ ), 18 ( $p=0,012$ ) и 24 ( $p=0,006$ ) месяцев; субатрофические изменения паренхимы мозга в СВ 12 ( $p=0,006$ ), 18 и 24 месяца ( $p=0,002$ ). При анализе данных МРТ пациентов группы ЗНМТ получены следующие результаты: у одного пациента в СВ 12, 18 и 24 месяцев выявлена вентрикуломегалия, субатрофия паренхимы мозга и гипоплазия червя мозжечка; у одного пациента в СВ 12 месяцев выявлена вентрикулодилатация, необнаруженная при обследовании в СВ 18 и 24 месяца.

ЭЭГ проведена всем пациентам в СВ 6, 12, 18 и 24 месяцев. Задержка формирования корковых ритмов достоверно чаще определялась у детей с ЭНМТ в сравнении с детьми с ОНМТ при рождении – 15,4% и 1,5% в СВ 6 месяцев ( $p=0,006$ ), 13,5% и 0% в СВ 12 месяцев ( $p=0,002$ ), 11,5% и 1,5% в СВ 18 месяцев ( $p=0,027$ ), 13,5% и 0% соответственно в СВ 24 месяца ( $p=0,002$ ). При анализе данных ЭЭГ в группе детей с ЗНМТ патологические изменения корковой ритмики отсутствовали.

На основании полученных данных о предикторах неврологических нарушений разработана шкала, позволяющая в неонатальном периоде оценить риск формирования ДЦП у глубоко недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении (табл. 7).

**Таблица 7.**

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

Показатель	Баллы
<b>1. Антенатальные факторы</b>	
- 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
<b>2. Интранатальные факторы</b>	
- 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
<b>3. Соматическая патология в неонатальном периоде</b>	
- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	13,2
- Врожденный сепсис	8,1
- Недостаточность кровообращения 2-й степени	5,8
<b>4. Неврологический диагноз в неонатальном периоде</b>	
- Постгеморрагическая гидроцефалия	8,3
- Церебральная ишемия 3-й степени	7,6
- Церебральная ишемия 2-й степени	4,5
<b>5. Неврологические синдромы в неонатальном периоде</b>	
- Синдром двигательных нарушений, спастический гемипарез	8,8
- Неонатальные судороги	6,3
- Синдром двигательных нарушений (изменение мышечного тонуса + анизорефлексия)	4,4
- Синдром угнетения	3,2
<b>6. Внутрижелудочковое кровоизлияние</b>	
- 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
<b>7. Субарахноидальное кровоизлияние любой локализации и/или кровоизлияние в заднюю черепную ямку</b>	
	8,3
<b>8. Паренхиматозное кровоизлияние</b>	
	7,8
<b>9. Перивентрикулярная лейкомаляция</b>	
	8,7
<b>10. Данные ЭЭГ/аЭЭГ в неонатальном периоде</b>	
- Эпилептиформная активность региональная/генерализованная	5,8
- Приступный паттерн аЭЭГ	4,9
<b>Сумма баллов:</b>	
Результат 29,5 и более баллов – высокий риск формирования ДЦП	
Результат 29 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: 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%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что ДЦП, структурная эпилепсия и гидроцефалия у глубоко недоношенных 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. В процессе работы определена динамика неврологической заболеваемости и показатели моторного и психо-речевого развития глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в первые 24 скорректированных месяцев жизни. В ходе работы верифицированы церебральные дефекты, являющиеся маркером неблагоприятного неврологического исхода у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении. Разработана шкала оценки риска формирования ДЦП, позволяющая врачам-неврологам неонатального стационара и амбулаторной практики проводить раннюю диагностику, лечение и реабилитацию глубоконедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

### **ВЫВОДЫ**

1. У детей, родившихся с ЭНМТ, в сравнении с детьми, родившимися с ОНМТ, в анамнезе 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 в сравнении с детьми с ОНМТ, однако различия не достигли уровня статистической значимости.
2. Среди всех пациентов с ДЦП в 76,5% случаев диагноз установлен в скорректированном возрасте 12 месяцев, у 23,5% пациентов - не ранее 18 скорректированных месяцев. Спастическая диплегия в 5,8 раз чаще встречалась у детей, родившихся с ЭНМТ, в сравнении с детьми, родившимися с ОНМТ ( $p=0,009$ ). Наиболее значимыми факторами риска развития ДЦП явились: тяжелая асфиксия при рождении, ПВЛ, ВЖК 2-й и 3-й степени, церебральная ишемия 2 и 3-й степени, постгеморрагическая гидроцефалия, врожденный сепсис, ДВС-синдром, БЛД.
3. У большинства пациентов с симптоматическими неонатальными судорогами (66,7%) отмечалась их трансформация в структурную эпилепсию. Наиболее значимыми факторами риска структурной эпилепсии явились: ВЖК 2-й и 3-й степени, осложнившиеся постгеморрагической гидроцефалией, субарахноидальное кровоизлияние, церебральная ишемия 2 и 3-й степени, ПВЛ, кровоизлияние в заднюю черепную ямку.
4. Катамнестический анализ моторного и психо-речевого развития с использованием шкалы ментального развития Гриффитс и календарного метода выявил достоверно более низкие показатели моторного и психо-речевого развития в группе детей с ЭНМТ в скорректированном возрасте 6, 12, 18 и 24 месяцев жизни, в сравнении с детьми, родившимися с ОНМТ, ( $p<0,05$ ). Легкая задержка развития в скорректированном возрасте 6 и 12 месяцев диагностирована у 21% обследованных детей, в скорректированном возрасте 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 за детьми, родившимися с ЭНМТ в сравнении с детьми, родившимися с ОНМТ, было выявлено, что в постконцептуальном возрасте 40 недель неврологическое развитие достоверно реже соответствовало норме – 32,7% и 59,7% ( $p=0,003$ ); у детей с ЭНМТ при рождении преобладали: в скорректированном возрасте 6 месяцев: синдромы мышечной дистонии и двигательных нарушений – в 2,1 раз ( $p=0,002$ ); в скорректированном возрасте 12 месяцев: ДЦП – в 7 раз ( $p=0,002$ ), синдромы мышечной дистонии и двигательных нарушений – в 2,1 раз ( $p=0,002$ ); в скорректированном возрасте 18 месяцев: ДЦП – в 6 раз ( $p=0,001$ ); в скорректированном возрасте 24 месяца: 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 скорректированном возрасте 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 скорректированном возрасте 6 месяцев ( $p=0,006$ ), 13,5% и 0% в скорректированном возрасте 12 ( $p=0,002$ ), 11,5% и 1,5% в скорректированном возрасте 18 ( $p=0,027$ ), 13,5% и 0% в скорректированном возрасте 24 месяца жизни соответственно ( $p=0,002$ ).
7. По данным НСГ у детей с ЭНМТ в сравнении с детьми с ОНМТ при рождении достоверно преобладала венрикулодилатация в скорректированном возрасте 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 венрикуломегалия статистически значимо доминировала у детей, родившихся с ЭНМТ, в сравнении с ОНМТ в скорректированном возрасте 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, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, 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 глубококонедоношенных детей.
4. По данным МРТ, вентрикуломегалия, верифицированная у глубококонедоношенных 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 глубококонедоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.

#### СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Амирханова Д.Ю.** Семиотика эпилептических приступов у пациентов с туберозным склерозом и нейрофиброматозом 1 типа / Милованова О.А., **Амирханова Д.Ю.**, Степанищев И.Л., Волкова Е.А., Заваденко А.Н.// Сб. тез: 8-й Рос. Конгресс «Современные технологии в педиатрии и дет. хирургии», Москва – 2009. – С.138; 1/0,2 с.
2. **Амирханова Д.Ю.** Данные нейровизуализации у пациентов с туберозным склерозом и нейрофиброматозом 1 типа / Милованова О.А., Степанищев И.Л., **Амирханова Д.Ю.**, Волкова Е.А., Заваденко А.Н. // Сб. тез: 8-й Рос. Конгресс «Современные технологии в педиатрии и дет. хирургии» – Москва – 2009. – С.138; 1/0,2 с.
3. **Амирханова Д.Ю.** Оценка факторов риска развития неврологических нарушений у детей 1-2 степени недоношенности /Заваденко А.Н, Милованова О.А., **Амирханова Д.Ю.**// Сб. тез:8-й Рос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и хирургии» – Москва – 2009. - С.144; 1/0,3 с.
4. **Амирханова Д.Ю.** Психомоторное развитие детей до 2-х лет с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / **Амирханова Д.Ю.**, Дегтярева А.В, Зотова Н.С.// Материалы 2-й научно-практической конференции «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» – Москва – 2012. – С.14; 1/0,3 с.
5. **Амирханова Д.Ю.** Нервно-психическое развитие детей раннего возраста, родившихся с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела в ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» / **Амирханова Д.Ю.**, Ушакова Л.В, Дегтярева А.В., Филиппова Е.А., Ионов О.В. // Детская и подростковая реабилитация – 2013. – № 2. – С. 38-45; 8/1,6 с.
6. **Амирханова Д.Ю.** Амплитудно–интегрированная электроэнцефалография и селективная церебральная гипотермия в неонатологической практике / Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Ушакова Л.В., **Амирханова Д.Ю.**, Кириллова Е.А., Никифоров Д.В., Т.Воопе // Москва – Паблис – 2013. 60/7,5 с.
7. **Амирханова Д.Ю.** Частота неврологических нарушений у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении в возрасте 6, 12, 18 скоррегированных месяцев / **Амирханова Д.Ю.**, Ушакова Л.В, Дегтярева А.В, Филиппова Е.А.// Материалы 9 регионального форума «Мать и дитя» – Сочи – 2015 – С.137-139; 3/0,75.

8. Амирханова Д.Ю. Особенности амплитудно-интегрированной ЭЭГ у глубококондоношенных детей с ЗВУР/ Кириллова Е.А., Ушакова Л.В., Рюмина И.И., Амирханова Д.Ю. // Неонатология: новости, мнения, обучение – 2016 – №3 – С. 46-51; 6/1,2 с. ИФ – 0,372.
9. Амирханова Д.Ю. Структурные изменения головного мозга при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований / Быкова Ю.К, Филиппова Е. А., Ватолин К. В, Ушакова Л. В., Амирханова Д.Ю. // Неонатология: новости, мнения, обучение – 2016 – №3 – С. 28-38; 11/2,2 с. ИФ – 0,372.
10. Амирханова Д.Ю. Показатели физического развития глубококондоношенных детей в первые 12 скорректированных месяцев в зависимости от темпов наращивания энтерального питания в раннем неонатальном периоде / Дегтярева А.В, Тальвирская В.М, Амирханова Д.Ю., Нароган М.В.// Материалы X Всерос. конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» – Москва – 2017 – С. 36-38; 3/0,75 с.
11. Амирханова Д.Ю. Ишемические инсульты у новорожденных детей /Нароган М.В, Рюмина И.И, Артамкина Е.И, Быченко В.Г, Ушакова Л.В, Амирханова Д.Ю., Орловская И.В, Александровский А.А // Материалы X Всерос.конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» – Москва – 2017 - С. 51-53; 3/0,4 с.
12. Амирханова Д.Ю. Отдельные факторы риска формирования детского церебрального паралича у глубококондоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении / Амирханова Д.Ю., Ушакова Л.В, Суворов И.А, Острейко Т.Я, Дегтярева А.В.// Сб. мат. форума «Мать и дитя - 2017» – Москва – 2017– С. 183-184; 2/0,4.
13. Амирханова Д.Ю. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у новорожденных детей с врожденными пороками развития внутренних органов / Ушакова Л.В, Тебердиева С.О, Амирханова Д.Ю., Дегтярев Д.Н, Подуровская Ю.Л, Буров А.А.// Материалы форума «Мать и Дитя – 2017» – Геленджик – 2017 – С. 167-168; 2/0,3 с.
14. D. Amirkhanova Relationship between enteral nutrition growth in the early neonatal period and physical and psychomotor development of very premature infants in the 8 corrected months / A.V. Degtyareva, V. Talvirskaya, M. Narogan, D. Amirkhanova // Journal of Pediatric and Neonatal individualized medicine - 2017 - Vol. 6 - n.1- Pp 10-11; 2/0,4.
15. Амирханова Д.Ю. Особенности развития глубококондоношенных детей к 12 месяцам скорректированного возраста в зависимости от темпов наращивания энтерального питания в раннем неонатальном периоде /Дегтярева А.В., Тальвирская В.М., Амирханова Д.Ю., Нароган М.В., Ионов О.В., Кухарцева М.В // Акушерство и гинекология – 2018 – № 8 – С. 152-159; 8/1,3. ИФ – 0,828.
16. Амирханова Д.Ю. Моторное и психо-предречевое развитие глубококондоношенных детей, перенесших врожденную пневмонию и ранний неонатальный сепсис, в первые 12 месяцев скорригированного возраста / Дегтярева А.В, Михайлова О.В, Амирханова Д.Ю., Никитина И.В, Ушакова

- Л.В, Киртбая А.Р, Дегтярев Д.Н // Неонатология. Новости, мнения, обучение - 2019 – Т.7 - №4 – С.18-26; 9/1,3. ИФ - 0,372.**
17. Амирханова Д.Ю. Научное обоснование и принципы ранней реабилитации детей, родившихся с экстремально низкой массой тела / Амирханова Д.Ю., Дегтярев Д.Н.// Детская реабилитация – 2019 - №1 – Т. 1- С. 24-30; 7/3,5.
18. Амирханова Д.Ю. Перинатальный артериальный ишемический инсульт: частота, диагностика, варианты клинического течения, ранние исходы / Нароган М.В., Быченко В.Г., Ушакова Л.В., Амирханова Д.Ю., Рюмина И.И., Артамкина Е.И., Дегтярев Д.Н., Александровский А.В., Орловская И.В., Донников А.Е., Киртбая А.Р., Зубков В.В.// Педиатрия, журнал имени Г.Н. Сперанского - 2019 – Т. 98 - № 2 – С. 35-42; 8/0,6. ИФ – 0,531.
19. Амирханова Д.Ю. Роль ультразвукового метода в ранней диагностике перинатальных ишемических инсультов. Возможности дуплексного сканирования при определении пострадавшего сосудистого региона / Быкова Ю.К., Ушакова Л.В., Филиппова Е.А., Ватолин К.В., Сугак А.Б., Амирханова Д.Ю., Быченко В.Г., Зубков В.В. // Неонатология: новости, мнения, обучение – 2020 - Т. 8 - № 1 - С. 72-82; 11/1,4. ИФ – 0,372.
20. Амирханова Д.Ю. Особенности нервно-психического развития недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела: обзор литературы и собственные наблюдения / А.К. Миронова, М.Г. Самигулина, И.М. Османов, О.А. Милованова, Д.Ю. Амирханова, О.А. Комиссарова// Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2021 – Т.66 - № 1 – С. 44-57; 13/2,2. ИФ – 0,719.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аЭЭГ	амплитудно-интегрированная электроэнцефалография
БЭА	биоэлектрическая активность
ВЖК	внутрижелудочковые кровоизлияния
ВЧОВЛ	высокочастотная осцилляторная вентиляция легких
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ДЦП	детский церебральный паралич
ЗНМТ	запредельно низкая масса тела
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
МРТ	магнитно-резонансная томография
НСГ	нейросонография
НК	недостаточность кровообращения
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОНМТ	очень низкая масса тела
ПВЛ	перивентрикулярная лейкомаляция
ПКВ	постконцептуальный возраст
ППП ЦНС	последствия перинатального поражения центральной нервной системы
СВ	скорректированный возраст
ЦИ	церебральная ишемия
ЭНМТ	экстремально низкая масса тела
ЭЭГ	электроэнцефалография
GMFCS	Gross Motor Function Classification System - классификация глобальных моторных функций
ROC-анализ	статистический анализ с применением ROC-кривых (receiver operating characteristic, кривая ошибок).

