

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Жевнеронок И.В.¹, Смычэк В.Б.²

Факторы риска неврологических нарушений в раннем возрасте у недоношенных детей с разным сроком гестации

¹Белорусский государственный медицинский университет, 220083, Минск, Республика Беларусь;²Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, 223027, Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Введение. Высокая заболеваемость, смертность недоношенных детей, неврологические и соматические нарушения, приводящие к инвалидности, обуславливают поиск ранних маркеров и предикторов нарушений развития в раннем возрасте и разработку системы профилактических мероприятий, медицинской реабилитации и абилитации в зависимости от срока гестации недоношенного ребёнка при рождении.

Цель исследования — сравнить факторы риска в неонатальном периоде по развитию неврологических нарушений в раннем возрасте в группах недоношенных новорождённых с учётом срока гестации при рождении.

Материалы и методы. Выполнено ретроспективно-проспективное исследование. В исследование взято 212 недоношенных детей, рождённых в сроке 26–37 нед гестации. Сформированы 4 группы в зависимости от срока гестации при рождении: до 28 нед ($n = 36$), 28–31 ($n = 51$), 32–33 ($n = 55$), 34–36 нед ($n = 70$).

Результаты. Выявлена высокая частота внутриутробной инфекции у недоношенных (90,1%). Установлены значимые различия и зависимость частоты энцефалопатии недоношенных (ЭФПН) от степени недоношенности ($p < 0,001$; линейно-линейный ассоциативный тест), при этом даже при поздней недоношенности (34–36 нед) ЭФПН отмечена у 12,9% пациентов. Анализ данных показал, что наличие ЭФПН в неонатальном периоде повышает вероятность инвалидности в раннем возрасте по классу нервных болезней в 22 раза по сравнению с показателем инвалидности у недоношенных без ЭФПН ($p < 0,001$; критерий Фишера).

Заключение. Факторы риска отсроченных неврологических нарушений у недоношенных детей значимо различаются и зависят от срока гестации, что необходимо учитывать при разработке превентивных абилитационных программ.

Ключевые слова: недоношенные новорождённые; неврологические нарушения; факторы риска; инвалидность; ранний возраст

Соблюдение этических стандартов. Научное исследование одобрено комитетом по этике Белорусской медицинской академии последипломного образования (протокол № 5 от 29.03.2022).

Для цитирования: Жевнеронок И.В., Смычэк В.Б. Факторы риска неврологических нарушений в раннем возрасте у недоношенных детей с разным сроком гестации. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2024; 5(2): 99–107. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-2-99-107>
<https://elibrary.ru/xsvicq>

Для корреспонденции: Жевнеронок Ирина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, заведующая 2-й кафедрой детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Республики Беларусь по наследственным нервно-мышечным заболеваниям у детей, 220083, Минск, Республика Беларусь. E-mail: ira_jevner@tut.by

Участие авторов:

Жевнеронок И.В. разработка дизайна и концепции исследования, сбор и обработка данных, статистическая обработка, написание текста статьи, редактирование текста;

Смычэк В.Б. редактирование текста.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.05.2024

Принята к печати 17.06.2024

Опубликована 31.07.2024

Irina V. Zhauniaronak¹, Vasily B. Smychek²

Risk factors for neurological disorders at an early age in premature babies with different gestational ages

¹Belarusian State Medical University, Minsk, 220083, Republic of Belarus;²Republican Scientific and Practical Center for Medical Expertise and Rehabilitation, Minsk, 223027, Republic of Belarus

ABSTRACT

Introduction. The high morbidity and mortality in premature infants, neurological and somatic disorders leading to disability, determine the search for early markers and predictors of developmental disorders at an early age and the development of a system of preventive measures, medical rehabilitation and habilitation, depending on the gestational age in the premature infant at birth. **The purpose of the study** is to compare neonatal risk factors for the development of neurological disorders at an early age in premature newborns taking into account the gestational age at birth.

Materials and methods. A retrospective-prospective study was performed. The study included two hundred twelve premature babies born between 26th and 37th week of gestation. There were formed four groups depending on the gestational age at birth: up to 28 weeks ($n = 36$), 28–31 weeks ($n = 51$), 32–33 weeks ($n = 55$), 34–36 weeks ($n = 70$).

Statistical processing of the research results was carried out using the R system, developed at the Department of Statistics at the University of Auckland, is available under the GNU GPL license and is distributed in the form of source codes and applications.

Results. A high incidence of intrauterine infection in premature infants (90.1%) was revealed. Significant differences and dependence of the frequency of encephalopathy of prematurity (ENPP) on the degree of prematurity were established ($p < 0.001$), while even with late prematurity

(34–36 weeks) ENPP was observed in 12.9%. Data analysis showed the presence of ENPP in the neonatal period in premature infants to increase the likelihood of disability at an early age according to the class of nervous diseases by 22 times compared with the disability rate in premature infants without ENPP, Fisher's $p < 0.001$.

Conclusion. Risk factors for delayed neurological disorders in premature infants vary significantly and depend on gestational age, must be taken into account when developing preventive habilitation programs.

Keywords: premature newborns; neurological disorders; risk factors; disability; early age

Compliance with ethical standards. Research work for the academic degree of Doctor of Medical Sciences “Neurological disorders in premature infants: early diagnosis, prediction of outcomes, habilitation”, order of the rector of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education No. 1301-ob dated October 31, 2019 on enrollment in doctoral studies Zhauniaronak I.V. The study was approved by the ethics committee of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, protocol No. 5 dated March 29, 2022.

For citation: Zhauniaronak I.V., Smychek V.B. Risk factors for neurological disorders at an early age in premature babies with different gestational ages. *Nevrologicheskii zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2024; 5(2): 99–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-2-99-107>
<https://elibrary.ru/xsvicq>

For correspondence: Iryna V. Zhauniaronak, MD, PhD, Docent, Head of the 2nd Department of Childhood Diseases, Belarusian State Medical University, chief specialist of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on hereditary neuromuscular diseases in children, Minsk, 220083, Republic of Belarus. E-mail: ira_jevner@tut.by, childill2@bsmu.by

Contributions:

Zhauniaronak I.V. development of research design and concept, data collection and processing, statistical processing, writing the text of the article, text editing;

Smychek V.B. text editing.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 25, 2024

Accepted: June 14, 2024

Published: July 31, 2024

Введение

Одним из приоритетных направлений здравоохранения является снижение перинатальной смертности как основного демографического показателя, характеризующего уровень жизни и развития государства в целом. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 году родились недоношенными 13,4 миллионов детей, при этом доля младенцев, родившихся недоношенными варьировала в диапазоне от 4; до 16% в зависимости от страны [1]. Каждый год приблизительно 1 млн детей умирают из-за осложнений, связанных с преждевременными родами и недоношенностью, многие выжившие имеют в последующем инвалидность, включая нарушения в развитии [2]. Высокая заболеваемость, смертность недоношенных детей (НД), неврологические и соматические нарушения, приводящие к инвалидности, обуславливают поиск ранних маркеров и предикторов нарушений развития в раннем возрасте и разработку системы профилактических мероприятий, медицинской реабилитации и абилитации в зависимости от срока гестации НД при рождении.

Ведение НД имеет множество аспектов, включая дородовой и послеродовой уход, распределение ограниченных ресурсов здравоохранения, качество медицинской помощи и долгосрочные результаты для здоровья. В последние годы широкое внимание привлекло не только улучшение выживаемости НД, но и качество их жизни.

Социальные проблемы НД сосредоточены на развитии крайне НД, а поздняя степень недоношенности и её последствия остаются в меньшем фокусе внимания. Предполагается, что с поздней недоношенностью дети, в отличие от крайне НД, растут здоровыми, как

доношенные, и последующие обследования сосредоточены только на физических этапах, а неврологическое развитие особых опасений не вызывает [3]. Оценка бремени преждевременных родов и последствий разной степени недоношенности является сложной задачей из-за нехватки сравнительных данных в зависимости от гестационного возраста при рождении.

Отсутствие неврологической патологии у НД на 1-м году жизни может приводить к снижению настороженности врачей-специалистов в отношении более отдалённых последствий перинатального поражения нервной системы НД, что в итоге приводит к отсроченной и несвоевременной медицинской абилитации.

Широкий спектр неврологических нарушений у НД, который клинически проявляется не сразу, а в ряде случаев ближе к 1 году жизни, определяет необходимость расширения алгоритма медицинской абилитации начиная с неонатального периода НД на основании прогноза высокой вероятности неблагоприятных неврологических исходов. Это обосновывает необходимость оценки факторов риска и их комбинацию в неонатальном периоде, которые могут привести к неврологическим нарушениям в раннем возрасте и развитию инвалидности.

Цель исследования — сравнить факторы риска в неонатальном периоде по развитию неврологических нарушений в раннем возрасте в группах недоношенных новорождённых с учётом срока гестации при рождении.

Материалы и методы

Работа выполнена на клинической базе кафедры детской неврологии в ГУ «Республиканский науч-

но-практический центр «Мать и дитя» с проведением исследования в педиатрическом отделении для недоношенных новорождённых, педиатрическом отделении для детей раннего возраста с перинатальным поражением нервной системы, с врождённой и наследственной патологией; педиатрическом отделении для новорождённых детей с перинатальным поражением нервной системы, с врождённой и наследственной патологией; консультативно-поликлиническом отделении, а также в Республиканском центре детской неврологии, работающем на функциональной основе.

Объектом проводимого исследования являлись НД со сроком гестации 26–37 нед в возрасте от рождения до 2 лет включительно.

Выполнено ретроспективно-проспективное исследование. В исследование взяты 238 НД, рождённых в сроке 26–37 нед гестации. При каждом посещении через 3 мес оценивали моторное развитие, постуральный тонус и неврологические функции (рефлексы, мышечный тонус), устанавливали наличие неврологических нарушений. Возраст 2 года определён конечной точкой исследования, в которой выполнены количественный и качественный анализ неврологических нарушений, оценка речевого развития даже при отсутствии отклонений от нормы в двигательном развитии. Нейропсихологическое обследование детей, особенно в раннем детском возрасте, имеет ряд особенностей, например, выделение «чистых» нейропсихологических синдромов затруднено из-за высокой степени физиологической незрелости мозга. Диагноз и соответствующий ему шифр по МКБ-10 может меняться в зависимости от возрастных критериев для оценки психоэмоциональной и речевой функций. Спектр неврологических нарушений разнообразен. В раннем возрасте часто используют синдромальные диагнозы, которые в последующем могут иметь эволюцию и подвергаться реклассификации как в сторону верификации диагноза и установления чёткой нозологической формы, так и в сторону компенсации нарушенных функций. Учитывая данный факт, мы анализировали исходы развития НД в возрасте 2 лет по показателям «первичная инвалидность» и «неврологические нарушения» с количественной и качественной (структурной) оценкой в общей когорте и в группах, сформированных по сроку гестации при рождении.

Критерии включения в исследование: срок гестации при рождении 22–37 нед. Критерии исключения: врождённые пороки развития головного мозга или нервной системы, наследственные нервно-мышечные заболевания и наследственные болезни обмена. При выявлении и подтверждении указанных диагнозов дети исключались из исследования, вне зависимости от длительности их наблюдения и достижения финальной точки исследования. В нашем случае произошло исключение 26 пациентов (10,9%), в том числе по причине несоответствия дизайна исследования, отсутствия контрольных визитов на осмотр. Таким

образом, в исследование включено 212 НД, данные которых были статистически обработаны. Сформированы 4 группы в зависимости от срока гестации при рождении: до 28 нед ($n = 36$), 28–31 ($n = 51$), 32–33 ($n = 55$), 34–36 нед ($n = 70$).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием системы R, которая доступна под лицензией GNU GPL и распространяется в виде исходных кодов и приложений.

Статистической обработке подвергались количественные и качественные показатели. Качественные параметры представляли в виде частотных распределений с указанием удельного веса категории параметра и/или в виде абсолютного количества наблюдений. Количественные показатели при сравнении значений в двух группах, имеющих гауссово распределение, оценивали с помощью двустороннего теста Стьюдента. При сравнении количественных показателей в 3 группах и более использовали дисперсионный анализ. Для определения различий между группами проводили *post hoc*-анализ Тьюки. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряжённости 2×2 , применяли двусторонний точный тест Фишера (Φ). Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде множества таблиц сопряжённости 2×2 , применяли тест Кохрейна–Мантеля–Ханцеля (КМХ). При сравнении групп, результаты в которых представлены перекрёстными таблицами, сформированными на основе переменной с порядковыми значениями, использовался тест Мантель–Ханцеля для трендов статистик χ^2 или линейно-линейный ассоциативный тест («Linear-by-Linear Association Test», ЛЛАТ). Для сравнения 3 групп и более использовали тест Крускала–Уоллиса (КУ). При принятии решения о равенстве групп (при отсутствии различий) в качестве порогового значения определяли $p = 0,05$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе проспективного исследования мы установили, что у НД ($n = 212$) в возрасте 2 лет частота неврологических нарушений составила 66,5% (141 случаев) и лишь треть детей (33,5%) клинически не имела неврологических диагнозов. Структуру неврологического дефицита оценивали по разделам: двигательные нарушения, психические, речевые. Среди двигательных неврологических нарушений (35,5% случаев) у 27 (19,1%) детей верифицирован детский церебральный паралич, у 22 (15,6%) — спастический тетрапарез, у 1 (0,7%) — спастический гемисиндром. С высокой частотой (44,7%) отмечались локомоторные нарушения; 13 (6,1%) детей имели гидроцефалию.

Оценка перинатального периода показала, что медиана веса при рождении для общей когорты пациентов при недоношенности составила 1780 г (медиана — Me) ($Q_{25} = 1237$; $Q_{75} = 2350$), с диапазоном

размаха 700–3400 г. Проанализирована масса тела НД в группах со сроком гестации до 28 нед ($n = 36$), 28–31 ($n = 51$), 32–33 ($n = 55$), 34–36 нед ($n = 70$), результаты данных каждой группы с дополнительной графической оценкой по родоразрешению: через естественные родовые пути, оперативное родоразрешение путём экстренного и планового кесарева сечения, представлены на **рис. 1**.

Выявлены значимые различия в группах по массе при рождении с Me ($Q_{25}-Q_{75}$) 945 (877,5–1112,5) г в группе до 28 нед, 1400 (1190–1625) г — 28–31 нед, 1880 (1595–2035) г — 32–33 нед, 2500 (2200–2760) — 34–36 нед ($p_{\text{кв}} < 0,001$), при этом родоразрешение выполнялось в подавляющем случае путём экстренного кесарева сечения по причинам острого нарушения фетоплацентарного кровообращения и внутриутробной гипоксии плода, эклампсии, преждевременного излития околоплодных вод, отслойки плаценты и других причин, угрожающих жизни плода и матери. Отсутствие значимых различий между группами по способу родоразрешения позволило исключить данный фактор из дальнейшего анализа по поиску прогностических индикаторов вероятности долговременных неврологических нарушений и инвалидности в зависимости от срока гестации при рождении.

Одним из распространённых неврологических диагнозов у новорождённых является энцефалопатия,

которая характеризуется нарушением неврологической функции в неонатальном периоде и может проявляться нарушенным уровнем сознания, судорогами, дыхательной недостаточностью, изменённым тонусом и рефлексами [4].

Асфиксия, гипоксически-ишемические состояния встречаются как у доношенных, так и у НД, однако повреждение белого вещества головного мозга у НД встречается чаще, по сравнению с доношенными, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями головного мозга НД.

Проанализирована частота энцефалопатии недоношенных (ЭФПН) в общей когорте ($n = 212$). Анализ данных показал, что диагноз ЭФПН отмечен в 35,4% случаев ($n = 75$), т.е. у каждого третьего недоношенного новорождённого.

Выполнена оценка распределения ЭФПН в группах по срокам гестации, данные представлены на **рис. 2**.

Установлены значимые различия и зависимость частоты ЭФПН от степени недоношенности ($p_{\text{лат}} < 0,001$), при этом даже при поздней недоношенности (34–36 нед) ЭФПН отмечена в 9 (12,9%) случаях. Необходимо отметить, что ЭФПН может обуславливать неблагоприятные неврологические последствия в развитии детей, что требует дополнительного анализа по соотношению ЭФПН у детей с разным

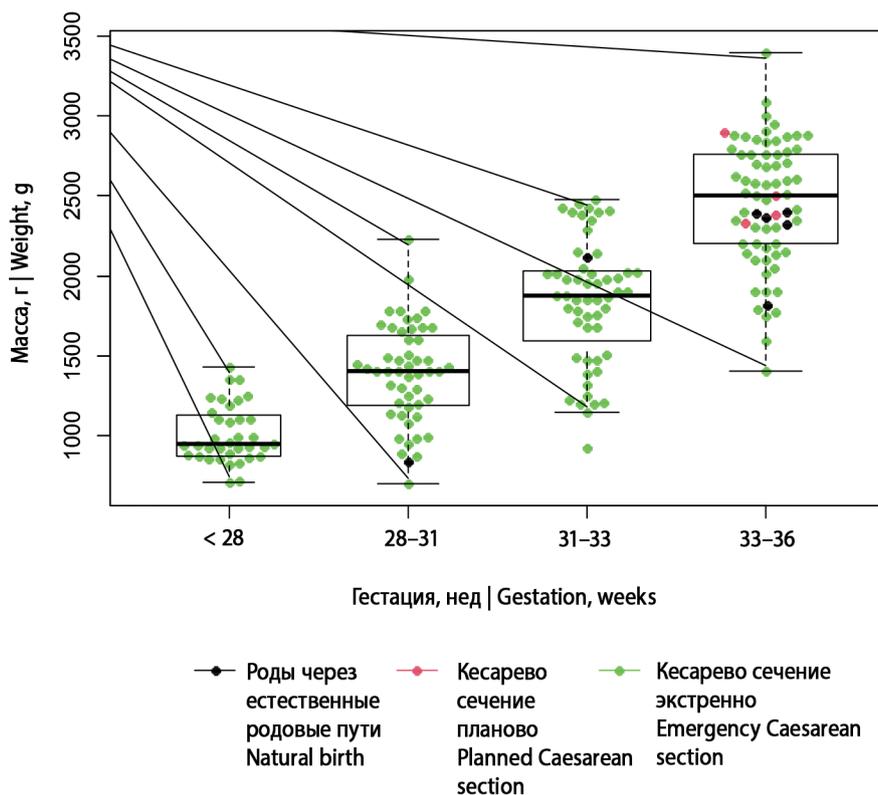


Рис. 1. Распределение НД по массе при рождении в группах с разным сроком гестации.

Fig. 1. Distribution of premature babies by body weight at birth in groups with a different gestation period.

сроком гестации и их неврологического исхода в раннем возрасте.

Выявлено, что по мере уменьшения срока недоношенности увеличивается частота ЭФПН ($p_{\text{лат}} < 0,001$), достигая 55,6% ($n = 20$) случаев при рождении в 26–28 нед, что в 4,3 раза выше по сравнению с поздней недоношенностью (34–36 нед) и в 1,2–1,3 раза выше, чем при рождении в 28–31 и в 32–33 нед — 45,6 и 41,2% соответственно. Таким образом, увеличение срока недоношенности с 26–28 нед до 33–36 нед уменьшает шансы развития ЭФПН в 8,47 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 3,24–22,13).

Проанализированы случаи установленной инвалидности на момент 2-летнего возраста НД ($n = 212$), имевших ЭФПН в неонатальном возрасте ($n = 75$) и без

ЭФПН ($n = 137$). Среди НД с ЭФПН в неонатальном периоде инвалидность на момент 2-летнего возраста зафиксирована у 34 (45,3%), что в 12,6 раза выше по сравнению с 3,6% (5 случаев) без ЭФПН; $p_{\phi} < 0,001$. Анализ данных показал, что наличие ЭФПН в неонатальном периоде НД повышает вероятность инвалидности в раннем возрасте по классу нервных болезней в 21,89 раза (95% ДИ 8,04–59,63) по сравнению с показателем инвалидности у НД без ЭФПН; $p_{\phi} < 0,001$.

Нарушение спонтанного дыхания в неонатальном периоде может рассматриваться с позиций рисков неврологических нарушений в краткосрочном и долгосрочном прогнозах. В связи с этим изучена частота случаев проведения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) в группах с различным сроком гестации (рис. 3).

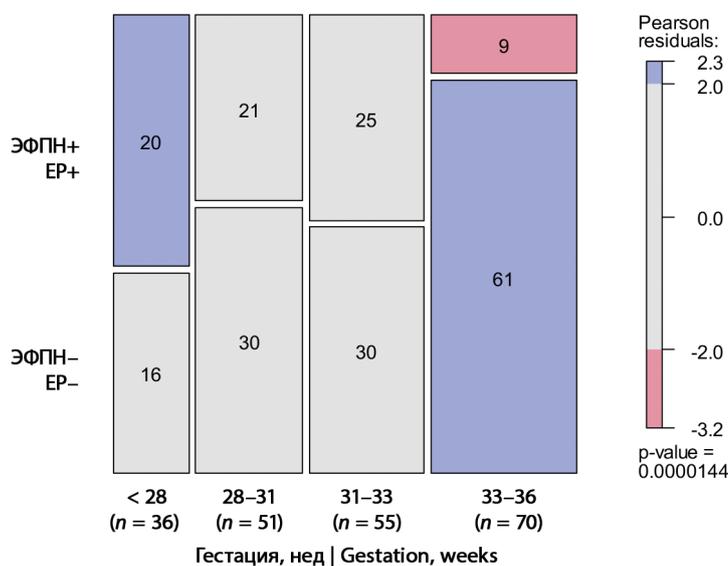


Рис. 2. Распределение случаев ЭФПН в группах НД с разным сроком гестации.

Fig. 2. Distribution of encephalopathy of prematurity (EP) in groups of premature infants with different gestation period.

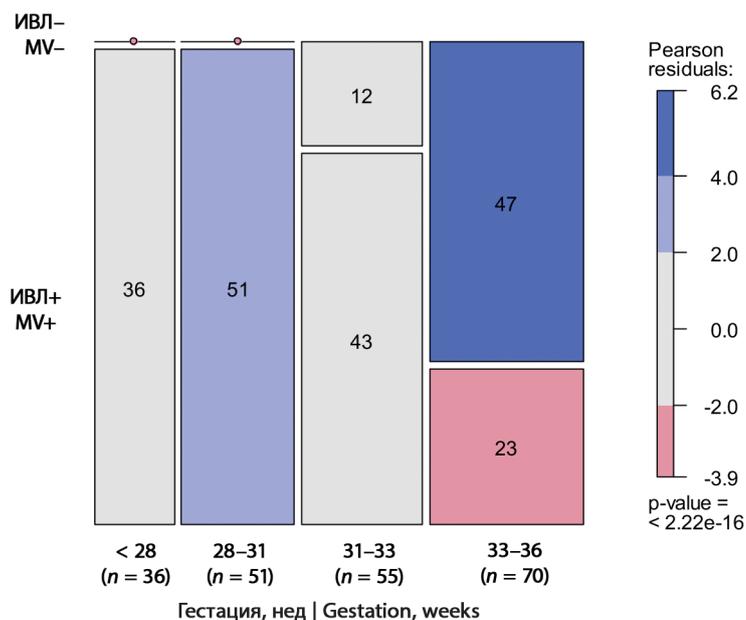


Рис. 3. Частота случаев с ИВЛ в неонатальном периоде в группах НД с разным сроком гестации.

Fig. 3. Frequency of cases with mechanical ventilation (MV) over the neonatal period in groups of premature newborns with different gestation period.

Выявлено, что у всех рождённых в сроке до 31 нед включительно (87 случаев) имело место нарушение спонтанного дыхания в неонатальном периоде, потребовавшее проведения ИВЛ, но по мере увеличения гестационного возраста данный показатель встречался реже: 32–33 нед — 78,2% (43 случая), 34–36 нед — 32,9% (23 случая); $p_{\phi} < 0,001$. Нарушение спонтанного дыхания указывает на тяжесть повреждения центральной нервной системы с возможностью реализации неврологических нарушений в отдалённом периоде.

Проанализирована длительность ИВЛ у НД постнатально в общей исследуемой группе (рис. 4).

Медиана длительности нахождения на ИВЛ среди всех НД составила 4 (0–7) дня с максимальным значением 66 дней.

Проанализирована длительность ИВЛ в группах со сроком гестации до 28 нед ($n = 36$), 28–31 ($n = 51$), 32–33 ($n = 55$), 34–36 нед ($n = 70$). Выявлены значимые различия в длительности ИВЛ у НД в зависимости от срока гестации с максимальной в группе по гестации до 28 нед: 11,5 (6,0–23,2) дня, что почти в 2 раза больше, чем в группе 28–31 нед — 6 (4,0–7,5) дня, в 2,9 раза больше, чем в группе 32–33 — 4 (1–6) дня

и в 11 раз больше, чем в группе 34–36 нед — 0 (0–1) дней; $p_{\text{кв}} < 0,001$.

В настоящее время ставится под сомнение роль изолированной гипоксии в повреждении головного мозга у НД. Поскольку одной из причин преждевременных родов является хориоамнионит, большую актуальность приобретает исследование внутриутробных инфекций (ВУИ), постнатального сепсиса как факторов, которые могут повреждать белое вещество головного мозга.

Оценена частота всех случаев диагностированной ВУИ среди НД общей когорты ($n = 212$), данные представлены в табл. 1.

Выявлена высокая частота ВУИ у НД (90,1%; 191 случай) с реализацией клинических симптомов в неонатальном периоде, при этом в 100% случаев ВУИ отмечена у рождённых до 28 нед.

Учитывая ряд особенностей иммунологического функционирования у НД и высокие показатели смертности от сепсиса, инвалидности после некротического энтероколита (НЭК), выполнен сравнительный анализ по распределению встречаемости ВУИ, генерализованной ВУИ в виде сепсиса и с отдельным выделе-

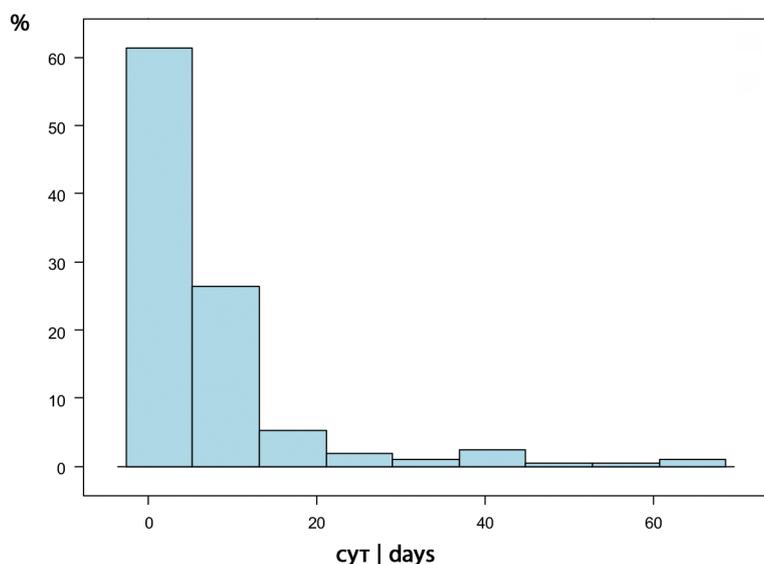


Рис. 4. Длительность нахождения на ИВЛ после рождения у НД ($n = 212$).

Fig. 4. Duration of stay on mechanical ventilation after birth in premature newborns ($n = 212$).

Таблица 1. Частота случаев ВУИ в группах НД

Table 1. Frequency of intrauterine infections (IUI) cases in groups of premature newborns with different gestation periods

ВУИ IUI	Гестация, нед Gestation, weeks								Всего Total ($n = 212$)	
	< 28 ($n = 36$)		28–31 ($n = 51$)		32–33 ($n = 55$)		34–36 ($n = 70$)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВУИ IUI	36	100	49	96.1	51	92.7	55	78.6	191	90.1
Нет Absent	0	0,0	2	3,9	4	7,3	15	21,4	21	9,9
Всего Total	36	100	51	100,0	55	100,0	70	100,0	212	100,0

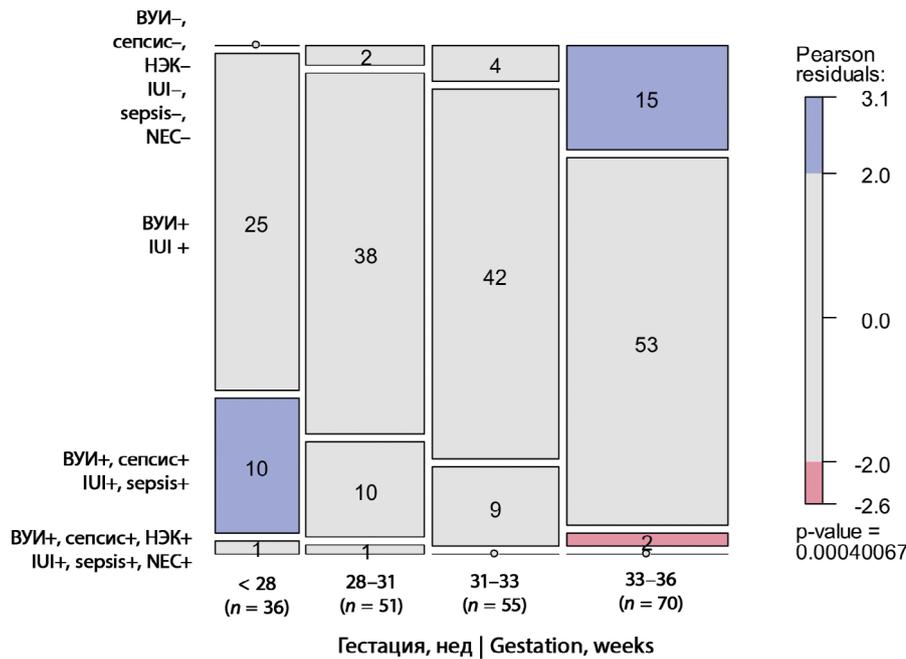


Рис. 5. Распределение случаев ВУИ, сепсиса, НЭК в группах НД с разным сроком гестации.

Fig. 5. Distribution of IUI sepsis, necrotizing enterocolitis (NEC) in groups of premature newborns with different gestation period.

Таблица 2. Частота ВЖК в неонатальном периоде у НД

Table 2. Frequency of intraventricular hemorrhages (IVH) during the neonatal period in premature newborns

Гестация, нед Gestation, weeks	n	ВЖК IVH		Без ВЖК Without IVH	
		абс.	%	абс.	%
< 28	36	35	97.2	1	2.8
28–31	51	48	94.1	3	5.9
32–33	55	49	89.1	6	10.9
34–36	70	57	81.4	13	18.6
Всего Total	212	189	89.2	23	10.8

нием случаев, при которых в рамках сепсиса развивался НЭК (рис. 5).

Установлено, что распределение исследуемых признаков в группах значимо различается в зависимости от срока гестации ($p_{\text{кв}} < 0,001$). В группе 34–36 нед генерализованных форм ВУИ не отмечено, с уменьшением срока гестации частота сепсиса достоверно увеличивается: 16,4% (9 случаев) при гестации 32–33 нед; 21,6% (11 случаев, включая НЭК) в группе 28–31 нед, 30,6% (11 случаев, включая НЭК) у НД с гестацией менее 28 нед ($p_{\phi} < 0,001$).

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), как и перивентрикулярная лейкомаляция, относятся к перинатальным поражениям головного мозга, которые могут быть причинами формирования неврологического дефицита и инвалидирующих расстройств.

Проанализирована частота ВЖК по данным УЗИ головного мозга в неонатальном периоде у НД в группах с разным сроком гестации (табл. 2).

Установлена высокая частота ВЖК среди всех НД — 89,2% (189 случаев). Обнаружена слабая связь между снижением частоты ВЖК и увеличением геста-

ции ($r = 0,22$; $\chi^2 = 0,049$) с максимальным показателем 97,2% ВЖК у рождённых до 28 нед, 94,1% при гестации 28–31 нед, 89,1% — 32–33 нед, 81,4% — 34–36 нед.

Активный интерес исследователей в работах по ВЖК у НД проявляется чаще к тяжёлым степеням ВЖК (3-й и 4-й степени) из-за значительных структурных повреждений головного мозга. Однако при ВЖК 1-й и 2-й степени также повреждается герминативный матрикс (изолированно), который фактически представляет собой эмбриональную зону с пулом клеток, способных к дифференцировке и миграции. Следовательно, ВЖК лёгкой степени (1-я и 2-я степени) также могут влиять на отдалённые неблагоприятные исходы.

Проанализировано распределение ВЖК по степени тяжести по данным нейросонографии у НД с разным сроком гестации в неонатальном периоде, данные представлены в табл. 3.

Анализ данных показал, что структура ВЖК по степени тяжести зависит от гестационного возраста при рождении, и тяжёлые степени (3-я и 4-я) значимо чаще встречаются при малых сроках гестации: 27,8% ($n = 10$) до 28 нед и 7,9% ($n = 4$) при 28–31 нед,

Таблица 3. Распределение ВЖК по степени тяжести в неонатальном периоде у НД
Table 3. Distribution of IVH according to severity in the neonatal period in premature newborns

ВЖК, степень IVH grade	Гестация, нед Gestation, weeks								Всего Total (n = 212)	
	< 28 (n = 36)		28–31 (n = 51)		32–33 (n = 55)		34–36 (n = 70)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	12	33.3	22	43.1	15	27.3	31	44.3	80	37.8
2	13	36.1	22	43.1	34	61.8	25	35.7	94	44.3
3	6	16.7	3	5.9	0	0.0	0	0.0	9	4.3
4	4	11.1	1	2.0	0	0.0	1	1.4	6	2.8
Нет Absent	1	2.8	3	5.9	6	10.9	13	18.6	23	10.8
Всего Total	36	100	51	100	55	100	70	100	212	100

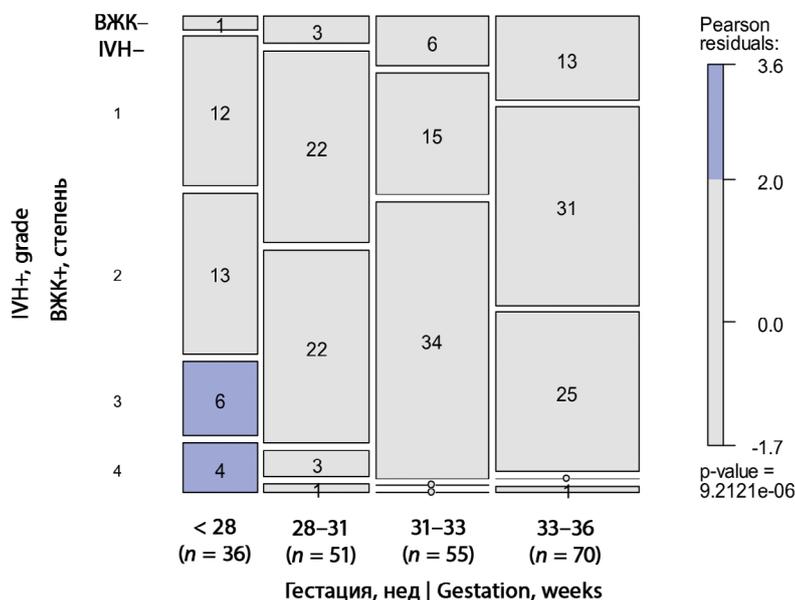


Рис. 6. Распределение ВЖК по тяжести в группах НД с разным сроком гестации.
Fig. 6. Distribution of IVH by severity in groups of premature newborns with different gestation period.

по сравнению с недоношенностью 32–33 нед, при которой не отмечено ни одного случая тяжёлой ВЖК и 1 (1,4%) случай ВЖК 4 степени при недоношенности 34–36 нед ($p_{\Phi} = 0,0007$). Линейно-линейный ассоциативный тест выявил прямую связь между развитием тяжёлых ВЖК и гестацией при рождении: чем больше срок гестации, тем меньше тяжёлых ВЖК ($p < 0,001$). При поздней недоношенности риски тяжёлых ВЖК в 19,44 раза ниже, чем с гестацией до 28 нед (95% ДИ 2,59–145,99).

Отмечается высокая частота лёгкой ВЖК (1-я и 2-я степени) — 82,1% ($n = 174$), в 11,6 раза превышающая показатель ВЖК тяжёлой степени (7,1%; $n = 15$), **рис. 6**.

Сравнение в группах показало, что ВЖК лёгкой степени у НД с гестацией 28 нед и более встречаются примерно с одинаковой частотой: 28–31 нед — 86,2%, 32–33 нед — 89,1%, 34–36 нед — 80,0%, $p > 0,05$.

Таким образом, поздние НД также являются уязвимыми с позиций повреждения белого вещества головного мозга, развития ВЖК, что требует высокой настороженности в плане прогноза дальнейшего развития данной категории детей и обосновывает необходимость оценки их развития в долгосрочном прогнозе.

Обсуждение

В ходе выполненного исследования установлена высокая частота неврологических нарушений у НД в возрасте 2 лет (возраст с коррекцией по сроку гестации), которая составила 66,5% (141 случаев). Соответственно, только треть НД (33,5%) не имела неврологических диагнозов. Такие высокие показатели нарушений подчёркивают необходимость поиска и разработки новых методов медицинской реабилитации с превентивной целью для снижения неблагоприятных

неврологических последствий недоношенности и связанных с ней сопутствующих заболеваний.

Увеличение гестационного возраста достоверно ($p_{\text{КУ}} < 0,001$) снижает показатель проведения ИВЛ в неонатальном периоде. При этом даже при поздней недоношенности (34–36 нед) данный показатель является высоким (32,9%) и встречается у каждого третьего в этом сроке гестации.

Медиана длительности нахождения на ИВЛ среди всех НД составила 4 (0–7) дня с максимальным значением 66 дней. Выявлены значимые различия в длительности ИВЛ у НД в зависимости от срока гестации с максимальной в группе по гестации до 28 нед ($p_{\text{КУ}} < 0,001$).

Выявлена высокая частота ВУИ у НД с реализацией клинических симптомов в неонатальном периоде, при этом без значимых различий между группами. Несмотря на снижение ВУИ в группе с поздней недоношенностью (34–36 нед) показатель ВУИ достигает 78,6% (55 случаев), хотя относительные риски ВУИ у этих новорождённых ниже по сравнению с НД с гестацией до 28 нед — 0,79 (95% ДИ 0,70–0,89; $p_{\text{КМХ}} = 0,007$).

Установлено, что наименьшая частота всех генерализованных форм ВУИ — в группе 34–36 нед (2,9%, 2 случая), что в 5,6 раза меньше, чем с гестацией 32–33 нед (16,4%; 9 случаев), в 7,4 раза меньше, чем в группе 28–31 нед (21,6%; 11 случаев) и в 10,5 раза меньше, чем у НД с гестацией менее 28 нед (30,6%; 11 случаев), $p_{\Phi} < 0,001$.

Выявлены значимые различия и зависимость частоты ЭФПН от степени недоношенности ($p_{\text{ЛАТ}} < 0,001$), при этом даже при поздней недоношенности (34–36 нед) ЭФПН отмечена в 12,9% (9 случаев). По мере уменьшения срока недоношенности увеличивается частота ЭФПН ($p_{\text{ЛАТ}} < 0,001$), достигая 55,6% (20 случаев) при рождении в 26–28 нед, что в 4,3 раза выше по сравнению с поздней недоношенностью (34–36 нед) и в 1,2–1,3 раза выше, чем при рождении в 28–31 и 32–33 нед — 45,6 и 41,2% соответственно. Таким образом, увеличение срока недоношенности с 26–28 до 33–36 нед уменьшает шансы развития ЭФПН в 8,47 раза. Среди всех недоношенных детей с ЭФПН ($n = 75$) в неонатальном периоде инвалидность на момент 2-летнего возраста была установлена в 12,6 раза

чаще по сравнению с НД без ЭФПН ($p_{\Phi} < 0,001$). Наличие ЭФПН в неонатальном периоде повышает вероятность инвалидности в раннем возрасте по классу нервных болезней в 22 раза по сравнению с показателем инвалидности у НД без ЭФПН (3,6%); $p_{\Phi} < 0,001$.

Заключение

Факторы риска отсроченных неврологических нарушений у НД значимо различаются и зависят от срока гестации, что необходимо учитывать при разработке превентивных реабилитационных программ.

Профилактика и коррекция неврологических нарушений у НД является перспективным направлением в медицинской реабилитации и реабилитации, поскольку в первые месяцы имеется высокий потенциал компенсации для нарушенных функций и систем. Считаем необходимым разработку системы персонализированного наблюдения последствий недоношенности на основании критериев, позволяющих с высокой степенью прогнозировать неврологические нарушения в раннем возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Преждевременные роды: основные факты; 2023. <https://who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- Acunaş B., Uslu S., Baş A.Y. Turkish Neonatal Society guideline for the follow-up of high-risk newborn infants. *Turk Pediatri Ars.* 2018; 53(Suppl. 1): S180–95. <https://doi.org/10.5152/turkpediatriars.2018.01817>
- You J., Shamsi B.H., Hao M.C., Cao C.H., Yang W.Y. A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants. *BMC Neurol.* 2019; 19(1): 108. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1336-0>
- Tataranno M.L., Vijlbrief D.C., Dudink J., Benders M.J.N.L. Precision medicine in neonates: A tailored approach to neonatal brain injury. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 634092. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.634092>

REFERENCES

- WHO. Preterm Birth: Key Facts; 2023. <https://who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- Acunaş B., Uslu S., Baş A.Y. Turkish Neonatal Society guideline for the follow-up of high-risk newborn infants. *Turk Pediatri Ars.* 2018; 53 (Suppl. 1): S180–95. <https://doi.org/10.5152/turkpediatriars.2018.01817>
- You J., Shamsi B.H., Hao M.C., Cao C.H., Yang W.Y. A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants. *BMC Neurol.* 2019; 19(1): 108. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1336-0>
- Tataranno M.L., Vijlbrief D.C., Dudink J., Benders M.J.N.L. Precision medicine in neonates: A tailored approach to neonatal brain injury. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 634092. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.634092>

Информация об авторах:

Жевнеронок Ирина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, зав. 2-ой кафедрой детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, гл. внештатный специалист Минздрава Республики Беларусь по наследственным нервно-мышечным заболеваниям у детей, 220083, г. Минск, Республика Беларусь, E-mail: childill2@bsmu.by

Смычек Василий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации». E-mail: priemnaia.meir@mail.ru

Information about the authors:

Iryna V. Zhauniaronak, MD, PhD, Docent, Head of the 2nd Department of Childhood Diseases, Belarusian State Medical University, Chief specialist of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on hereditary neuromuscular diseases in children, Minsk, 220083, Republic of Belarus, <https://orcid.org/0000-0001-7010-3724> E-mail: ira_jevner@tut.by, childill2@bsmu.by

Vasily B. Smychek, MD, PhD, DSci., Professor, Honoured Scientist of the Republic of Belarus, Director of the Republican Scientific and Practical Center for Medical Expertise and Rehabilitation, Minsk, 223027, Republic of Belarus. E-mail: priemnaia.meir@mail.ru