

Шкала рисков развития неврологических нарушений в раннем возрасте у недоношенных детей

¹В. Б. Смычек, ²И. В. Жевнеронок,

¹Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Установить значимые в неонатальном периоде клинические параметры, определяющие у недоношенных детей с разным сроком гестации высокий и низкий риск развития неврологических нарушений в скорректированном возрасте 1,6 года.

Материал и методы. Выполнено ретроспективно-проспективное исследование с участием 212 недоношенных детей, рожденных на сроке от 26 до 37 нед. гестации. В зависимости от гестации сформированы четыре группы: 1-я группа — до 28 нед. ($n = 36$); 2-я группа — 28—31 нед. ($n = 51$); 3-я группа — 32—33 нед. ($n = 55$); 4-я группа — 34—36 нед. ($n = 70$).

Результаты. Разработана количественная балльная шкала рисков развития неврологических нарушений у недоношенных детей в постконцептуальном возрасте 1,6 года, которая на основании итоговой суммы баллов позволяет относить конкретного ребенка к группе высокого или низкого риска нарушений нейроразвития. Установлено, что исследуемая модель имеет точность прогноза 86,3 % (95 % ДИ (0,853—0,908)), специфичность — 0,672 (95 % ДИ (0,653—0,748)), чувствительность — 0,912 (95 % ДИ (0,888—0,958)).

Заключение. При многофакторной логистической регрессии установлено, что в период неонатального периода у недоношенного ребенка на основании итоговой суммы баллов параметров разработанной шкалы можно достоверно прогнозировать наличие неврологических нарушений спустя год и более постнатально.

Ключевые слова: прогноз, недоношенные, развитие, ранний возраст.

Objective. To establish clinical parameters that are significant in the neonatal period and determine the high and low risk of developing neurological disorders at the age of 1,6 year, adjusted for gestation at birth, in premature infants with different gestational ages.

Materials and methods. A retrospective-prospective study included 212 premature babies born between 26 and 37 weeks of gestation. Four groups were formed 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 ($n = 70$).

Results. A quantitative risk scale for the development of neurological disorders in premature infants at postconceptual age of 1,6 years has been developed. Based on the total score, this scale allows a particular child to be classified into a high or low risk group for neurodevelopmental disorders. It was found that the studied model has a predictive accuracy of 86.3 % (95 % CI (0.853—0.908)), specificity of 0.672 (95 % CI (0.653—0.748)) and sensitivity of 0.912 (95 % CI (0.888—0.958)).

Conclusion. The definition of risk groups is scientifically substantiated and has advantages, in particular, it allows for a unified approach in assessment not only by rehabilitation doctors, but by pediatricians, neonatologists, and neurologists. It is easy to use, does not require computer programs or technical equipment, which eliminates additional costs.

Key words: forecast, prematurity, development, early childhood.

Недоношенный новорожденный определяется Всемирной организацией здравоохранения как живорожденный новорожденный в сроке до 37 нед. беременности [1]. По данным Организации Объединенных Наций, в период с 2010 по 2020 г. в мире родились недоношенными 152 млн детей [2]. В последнее время в большинстве стран зафиксирован рост преждевременных родов со средним показателем 10,6 % от всех родов [1], при этом в Республике Беларусь этот показатель остается низким и составляет около 4 % [3]. Разработано несколько систем классификаций преждевременных родов и стандартизации степени недоношенности. Наиболее распространена система классификации по сроку гестации при рождении, в которой преждевременно рожденные новорожденные называются «крайне недоношенные», родившиеся на сроке менее 28 нед., «очень недоношенные» — от 28 до 32 нед., «умеренно недоношенные» — от 32 до 34 нед., «поздние недоношенные» — от 34 до 37 нед. [4]. Недоношенность считается фактором риска как краткосрочных, так и долгосрочных осложнений. Краткосрочные осложнения обычно возникают в первые дни жизни, к ним относятся респираторные нарушения (дистресс-синдром и бронхолегочная дисплазия), некротизирующий энтероколит, сепсис, трудности с кормлением, проблемы со зрением и слухом, а также неврологические осложнения, включая перивентрикулярную лейкомаляцию, внутрижелудочковые кровоизлияния, энцефалопатию, судороги, впоследствии часто приводящие к инвалидности [4]. Достижения в области здравоохранения повысили показатели выживаемости недоношенных детей, однако количество недоношенных детей с неблагоприятным отдаленным прогнозом нейроразвития значительно не меняется. В последнее время исследования сосредоточены на поиске диагностических инструментов, позволяющих проводить раннюю диагностику и обеспечивать своевременное вмешательство у очень недоношенных и крайне недоношенных для минимизации инвалидизирующих заболеваний, таких как детский церебральный паралич, однако в структуре всех преждевременно рожденных детей 85 % рождается с умеренной и поздней недоношенностью, их рассматривают с позиции «почти доношенные», и настороженность к ним в отношении нарушений нейроразвития низкая. Однако у этой категории детей уровень локомоторных, речевых нарушений, синдрома дефицита внимания, специфических расстройств обучения, психологических и психических расстройств выше чем у доношенных [4; 5], что обосновывает разработку шкалы рисков развития неврологических нарушений в раннем возрасте у недоношенных детей.

В практике врачей широко используется понятие «группа риска по патологии ЦНС», однако оно применяется для всех новорожденных без выделения категории недоношенности и не имеет количественной балльной оценки, позволяющей категоризировать новорожденных к группе высокого и низкого риска. В настоящее время новорожденных относят в группу риска по патологии ЦНС в случаях наличия в анамнезе внутриматочной гипоксии, оперативного родоразрешения, патологического течения родов, аномального предлежания, веса более 4000 г, многоплодной беременности,

преждевременных родов, TORCH — инфекции у матери, диагностированной во время беременности. Таким образом, почти все перечисленные параметры больше относятся к акушерским факторам риска реализации нарушений функций ЦНС в неонатальном периоде, но никак не могут отражать прогноз нейроразвития в отдаленном периоде, поскольку не учитываются первые месяцы постнатальной жизни преждевременно рожденных недоношенных. Кроме того, согласно существующим параметрам всех недоношенных одинаково относят к группе риска по патологии ЦНС. Для прогнозирования нейроразвития недоношенных важно акцентировать, что под риском патологии ЦНС следует понимать вероятность развития неврологических нарушений в отдаленный период, а под факторами риска — различные причины, особенности организма, внешние воздействия, приводящие к увеличению вероятности возникновения патологии.

У недоношенных детей имеются структурно-функциональная незрелость ЦНС и незавершенность становления моторных, психических и социальных функций, что значительно влияет на неопределенность прогноза в отношении возможности реализации этих функций в перспективе, особенно прогноз затруднителен в первые 3—6 мес., когда неврологическая патология может еще клинически не проявиться. Важно, что развитие мозга предполагает наличие временных структур, а это означает, что поведение на ранних стадиях постнатальной жизни недоношенных опосредовано другими схемами с участием временных структур мозга. Главным образом это касается кортикальной субпластинки — временной структуры между кортикальной пластинкой и будущим белым веществом головного мозга, это главный участок нейрональной дифференцировки и синаптогенеза, который получает первые растущие корковые афференты, в частности таламокортикальные [6]. Субпластинка становится наиболее толстой на 28—34-й нед. гестации, постепенно нейроны субпластинки подвергаются апоптозу, позднее сформированные нейроны проходят через уменьшающуюся субпластинку и начинают заселять кортикальную пластинку [6]. Эти изменения в развитии включают перемещение таламокаудальных афферентов, которые теперь растут к своим конечным целям в корковой пластинке. Увеличение коры совпадает с уменьшением кортикальной субпластинки, а это означает, что кора головного мозга плода в третьем триместре беременности и в раннем постнатальном периоде характеризуется сосуществованием двух отдельных, но взаимосвязанных корковых цепей — временных цепей субпластинки и развивающихся постоянных цепей в корковой пластинке; период существования двойных цепей заканчивается примерно через 3 мес. после родов [6]. Наличие таких особенностей подтверждает факт, что ЦНС преждевременно рожденного ребенка структурно и функционально отличается, что необходимо учитывать при составлении программы медицинской реабилитации недоношенных.

Важность профилактики социально значимых заболеваний, медицинской реабилитации и реабилитации пациентов с заболеваниями, имеющими высокий риск неблагоприятных последствий и инвалидности, отражена в Законе Республики Беларусь от 8 июля 2024 г. № 26-З «О здравоохранении», в котором приводятся определения медицинской реабилитации, медицинской реабилитации и медицинской профилактики [7]. Согласно данному закону медицинская профилактика — это комплекс медицинских услуг, направленных на сохранение, укрепление и восстановление здоровья пациента, формирование здорового образа жизни, снижение вероятности возникновения

и распространения заболеваний и патологических состояний, их раннее выявление, установление причин и условий их возникновения и развития, а также на предотвращение неблагоприятного воздействия на здоровье человека факторов среды его обитания [7]. Таким образом, для медицинской профилактики нарушений нейроразвития недоношенных детей и ранней диагностики патологических траекторий развития требуются стандартизированные прогностические системы оценки с возможностью простого использования в практической деятельности с минимумом затрат и на любом этапе оказания медицинской помощи.

Цель исследования — установить значимые в неонатальном периоде клинические параметры, определяющие у недоношенных детей с разным сроком гестации высокий и низкий риск развития неврологических нарушений в скорректированном возрасте 1,6 года.

Исследование выполнено на клинической базе кафедры детской неврологии ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (с проведением исследования в педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных, педиатрическом отделении для детей раннего возраста с перинатальным поражением нервной системы, с врожденной и наследственной патологией, педиатрическом отделении для новорожденных детей с перинатальным поражением нервной системы, с врожденной и наследственной патологией), в УЗ «Минский городской центр медицинский реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями», а также в Республиканском центре детской неврологии, действующем на функциональной основе.

Материал и методы

Выполнено ретроспективно-проспективное лонгитюдное исследование, в котором ретроспективная часть включала анамнез течения беременности, родов. В исследование включено 212 новорожденных, проводили оценку клинических параметров неонатального периода и проспективного нейроразвития каждые 3 мес. до конечной точки исследования и скорректированного с учетом недоношенности возраста 1,6 года. Оценке подвергали моторное развитие, постуральный тонус и неврологические функции (рефлексы, мышечный тонус), устанавливали факт наличия нарушений в нейроразвитии. Также в возрасте 1,6 года проводили оценку речевого развития даже при отсутствии отклонений от нормы в двигательном развитии. Критерий включения в исследование — срок гестации при рождении от 22 до 37 нед. Критерии исключения: врожденные пороки развития головного мозга или нервной системы, наследственные нервно-мышечные заболевания и наследственные болезни обмена веществ. При выявлении и подтверждении указанных диагнозов детей исключали из исследования вне зависимости от длительности их наблюдения и достижения финальной точки исследования. Для выявления влияния гестационного фактора были сформированы четыре группы в зависимости от срока гестации при рождении: 1-я группа — до 28 нед. ($n = 36$); 2-я группа — 28—31 нед. ($n = 51$); 3-я группа — 32—33 нед. ($n = 55$); 4-я группа — 34—36 нед. ($n = 70$).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием системы R, которая была разработана на статистическом факультете Оклендского уни-

верситета, доступна под лицензией GNU GPL и распространяется в виде исходных кодов и приложений.

Статистической обработке подвергли количественные и качественные показатели. Качественные параметры были представлены 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 трех группах и более использовали дисперсионный анализ. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2, применяли двусторонний точный тест Фишера. Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде множества таблиц сопряженности 2×2, применяли тест Кохрейна — Мантеля — Ханцеля. При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормального распределения, в двух группах использовали двусторонний тест Уилкоксона — Манна — Уитни с поправкой на непрерывность. При этом учитывали наличие или отсутствие повторяющихся значений. Для сравнения трех групп и более использовали тест Краскела — Уоллиса с последующим *post hoc* анализом. 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 и обсуждение

В скорректированном возрасте 1,6 года выполнена оценка нейроразвития, при этом при отклонении от должествующих норм и наличии нарушений со стороны двигательной, координаторной, речевой, психоэмоциональной сфер, эпилепсии или судорожном синдроме в конечной точке устанавливали наличие неврологические нарушения, в случаях отсутствия отклонений — без неврологических нарушений в развитии (табл. 1).

Таблица 1

Частота исходов с нарушением и без нарушения в нейроразвитии у недоношенных детей в возрасте 1,6 года

Нейроразвитие	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Всего
Без нарушений	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,8 %)	21 (30,0 %)	22 (10,4 %)
С нарушениями	36 (100 %)	51 (100 %)	54 (98,2 %)	49 (70,0 %)	190 (89,6 %)
Всего	36 (100 %)	51 (100 %)	55 (100 %)	70 (100 %)	212 (100 %)

Установлено, что отсутствие изменений в нейроразвитии в скорректированном возрасте 1,6 года в когорте недоношенных отмечено лишь у 10,4 % (22/212) детей, в 89,6 % (190/212) случаев дети имели отклонения в нейроразвитии. Сравнение групп показало, что при низких сроках недоношенности (22—28 и 29—31 нед.) все дети (100 %) в возрасте 1,6 года имели неврологические нарушения. Даже наличие умеренной недоношенности (32—33 нед.) в 2,4 раза ($RR = 2,37$, 95 % ДИ (1,79—3,14)) повышает риски иметь неврологические нарушения в возрасте 1,6 года по сравнению с поздней недоношенностью (1,8 % и 30,0 % соответственно; $p_{\text{Фишера}} < 0,001$).

В рамках данного исследования определены опорные критерии для создания шкалы риска развития неврологических нарушений у недоношенных детей. В однофакторном анализе выявлено 65 клинических параметров, достоверно ($p < 0,05$) влияющих на исход нейроразвития в раннем возрасте, в том числе особенности течения беременности, такие как паритет, многоплодность, экстракорпоральное оплодотворение, возраст матери, возраст отца, курение в период беременности, коморбидную патологию матери и др. Однако эти показатели после корреляционного анализа нивелированы из-за четкой корреляции со сроком гестации недоношенного ребенка при рождении. После корреляционного анализа выполнен многофакторный анализ, куда вошли статистически значимые показатели: срок гестации, внутриутробные инфекции, внутричерепные кровоизлияния, поражение белого вещества головного мозга, судороги или их эквиваленты (автоматизмы), рефлексы периода новорожденности, постконцептуальный возраст, до которого отмечались апноэ или апноэтический синдром недоношенных, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), наличие и степень ретинопатии недоношенных в активной фазе (по заключению врача-офтальмолога). С учетом вклада влияния на исход нейроразвития в раннем возрасте каждый параметр ранжирован на 3 балла: гестация 31 нед. и менее, 32—33 нед., 34—36 нед.; внутриутробные инфекции включали генерализованную форму с поражением нервной системы, изолированно энцефалит или менингоэнцефалит в неонатальном периоде, врожденную пневмонию или инфекцию, специфичную для неонатального периода; нейросонографические признаки поражения белого вещества головного мозга (перивентрикулярная лейкомаляция по степени классификации L. S. de Vries [8] с отдельным выделением стадии повышения сигнала от перивентрикулярной области и его сохранения длительностью 14 дней и более; внутричерепные кровоизлияния с выделением внутрижелудочковых кровоизлияний по степени тяжести; судороги в неонатальном периоде и их частота; рефлексы; постконцептуальный возраст, до которого отмечались апноэ; длительность проведения ИВЛ; ретинопатия недоношенных и ее степень (по заключению врача-офтальмолога) (табл. 2).

ROC-анализом установлены границы, определяющие деление высокого и низкого риска неврологических нарушений в раннем возрасте. При наличии 8 баллов и более недоношенных возрасте 1,6 года относят к группе высокого риска по развитию неврологических нарушений, при наличии менее 8 баллов — к группе низкого риска развития неврологических нарушений.

Многофакторная логистическая регрессия выявила, что в период неонатального периода у недоношенного ребенка можно достоверно прогнозировать, будут ли неврологические нарушения или нет в возрасте 1,6 года с учетом срока гестации при рождении. Параметры модели, определяющей прогноз нейроразвития в возрасте 1,6 года у недоношенного ребенка, представлены в табл. 3.

Установлено, что исследуемая модель имеет точность прогноза 86,3 % (95 % ДИ (0,853—0,908)), специфичность — 0,672 (95 % ДИ (0,653—0,748)), чувствительность — 0,912 (95 % ДИ (0,888—0,958)).

Новорожденные из группы высокого риска должны наблюдаться врачом — детским неврологом чаще, не реже 1 раза в 2 мес., особенно первый год жизни, для своевременной коррекции мероприятий медицинской реабилитации.

Таблица 2

Шкала рисков неврологических нарушений в возрасте 1,6 года у недоношенных детей

Признак	3 балла	2 балла	1 балл	0 баллов
Срок гестации, нед.	31 и менее	32—33	34—36	37 и более
Внутриутробные инфекции	Генерализованная форма с поражением нервной системы	Энцефалит или менингоэнцефалит	Врожденная пневмония, ИСНП	Нет
ВЧК	ВЖК 3—4 степени, САК, кровоизлияние в мозговую ткань	ВЖК 2 степени	ВЖК 1 степени	Нет
Поражение белого вещества головного мозга	ПВЛ III или IV стадии: обширные кисты в лобно-теменном и затылочном перивентрикулярном белом веществе или в подкорковом белом веществе	ПВЛ II стадии: локализованные кисты помимо наружного угла бокового желудочка	ПВЛ I стадии: переходные перивентрикулярные плотности, повышение сигнала более 2 нед.	Нет
Судороги	Более 2 раз	2 раза	Однократно	Нет
Рефлексы	Атония, арефлексия, угнетены	Высокие	Соответствуют сроку гестации	Соответствует биологическому возрасту
Апноэ	В 34 нед. ПКВ и более	В 32—33 нед. ПКВ	В 31 нед. ПКВ и менее	Нет
ИВЛ	Более 7 сут.	До 7 сут.	До 1 сут.	Не требовалось проведение
РН	3-я степень и выше	2-я степень	1-я степень	Нет

Примечание: ВЧК — внутричерепные кровоизлияния; РН — ретинопатия недоношенных; ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния: 1 степень определяется кровоизлиянием в пределах зародышевого матрикса, 2 степень — кровоизлияние распространяется в боковые желудочки без их дилатации, 3 степень — кровоизлияние в боковые желудочки с их дилатацией, 4 степень — с распространением и наличием паренхиматозного кровоизлияния; САК — субарахноидальное кровоизлияние; ПВЛ — перивентрикулярная лейкомаляция; ПКВ — постконцептуальный возраст; ИСНП — инфекция, специфичная для неонатального периода.

Таблица 3

Параметры модели, определяющей прогноз нейроразвития недоношенного ребенка в возрасте 1,6 года

Параметр	Коэффициенты модели			
	p	ОР	–95 % ДИ	+95 % ДИ
Срок гестации	< 0,0001	18,280	9,371	38,277
ВУИ	0,004	0,256	0,632	0,096
ИВЛ	< 0,0001	0,060	0,197	0,017
ВЧК	< 0,0001	0,072	0,192	0,015
Поражение белого вещества головного мозга	0,0002	3,194	1,739	5,988
Апноэ	0,0014	3,249	1,607	6,911
Судороги	< 0,001	9,708	4,761	21,270
Рефлексы	< 0,0001	1,280	4,371	3,277
РН	< 0,0001	2,880	2,581	3,877
Значимость модели	p _{Вальда} < 0,001			

Примечание: ОР — относительный риск.

Определение групп риска научно обосновано, имеет преимущества, в частности, дает возможность унифицированного подхода в оценке не только врачами-реабилитологами, но и врачами-педиатрами, врачами-неонатологами, врачами-неврологами. Шкала проста в применении, не требует компьютерных программ и технического оснащения, что исключает дополнительные затраты, кроме того, на основании итоговой суммы признаков показателей шкалы определяют срок и тактику выполнения медицинской реабилитации, что актуально для практического здравоохранения, поскольку в отношении недоношенных детей применяется «щадящий подход» с исключением всех возможных сенсорных, тактильных воздействий в первые месяцы жизни, что сдвигает сроки реабилитации, вплоть до появления явных неврологических отклонений, которые чаще проявляются в 5—6 мес. постконцептуального возраста. В случаях отсутствия своевременного начала медицинской реабилитации на этапах выхаживания недоношенного при последующем обращении родителей ребенка к врачу-педиатру, врачу — детскому неврологу или врачу-реабилитологу врачи-специалисты могут сделать прогноз нейроразвития не только на основании медицинского осмотра (который в первые месяцы жизни может не вызывать опасений в силу отсутствия патологических знаков со стороны ЦНС), но и на основании медицинских сведений о неонатальном периоде, определить по разработанной нами шкале, к какой группе риска относится ребенок, с целью принятия решения по тактике (выжидательная или активная) в отношении проведения медицинской реабилитации.

Литература

1. Walani, S. R. *Global burden of preterm birth* / S. R. Walani // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. — 2020. — Vol. 150, № 1. — P. 31—33.
2. *За последние 10 лет в мире родились недоношенными 152 млн детей* // Организация Объединенных Наций. — 2023. — URL: <https://news.un.org/ru/story/2023/05/1440847> (дата обращения: 20.01.2025).
3. *Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2019 г.* — 2019. — URL: <http://m.med.by/content/stat/stat2019/2019-1.pdf> (дата обращения: 03.02.2025).
4. *Outcomes for extremely premature infants* / H. C. Glass [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. — 2015. — Vol. 120, № 6. — P. 1337—1351.
5. Жевнеронок, И. В. *Исходы развития недоношенных детей в раннем возрасте* / И. В. Жевнеронок, В. Б. Смычек // *Детская реабилитация*. — 2023. — Т. 5, № 1. — С. 8—16.
6. Hadders-Algra, M. *Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders-Age-Dependent Challenges and Opportunities* / M. Hadders-Algra // *Journal of Clinical Medicine*. — 2021. — Vol. 10, № 4. — P. 861.
7. *О здравоохранении : Закон Республики Беларусь* // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. — 2024. — URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=v19302435> (дата обращения: 04.02.2025).
8. Vries, L. S. de. *The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound* / L. S. de Vries, P. Eken, L. M. Dubowitz // *Behavioural Brain Research*. — 1992. — Vol. 49. — P. 1—6.

Контактная информация:

Жевнеронок Ирина Владимировна — к. м. н., доцент, зав. 2-й кафедрой детских болезней БГМУ, главный внештатный специалист по наследственным нервно-мышечным заболеваниям у детей Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск. Сл. тел. + 375 17 374-89-30.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. В. Ж.

Сбор информации и обработка материала: И. В. Ж.

Написание текста: И. В. Ж.

Редактирование: В. Б. С.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 06.02.2025

Принята к печати 20.02.2025