

Отдаленные психоневрологические исходы у глубоко недоношенных детей, перспективы диагностики и коррекции

А.И. Сафина¹, Е.В. Волянюк^{1,2}

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Городская детская больница №1» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Long-term neuropsychiatric outcomes of deeply premature infants, prospects for diagnosis and correction

A.I. Safina¹, E.V. Volyanyuk^{1,2}

¹Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Kazan, Russia;

²City Children's Hospital No. 1, Kazan, Russia

Цель работы: изучение отдаленных психоневрологических исходов у глубоко недоношенных детей во взаимосвязи с осложнениями неонатального периода.

Материал и методы. Проведен анализ отдаленных психоневрологических исходов в процессе трехлетнего наблюдения за 97 детьми, родившимися с массой менее 1000 г, в отделении катамнеза недоношенных детей.

Результаты. Показано, что предикторами развития хронической патологии у недоношенного ребенка служат: экстремально низкая масса тела при рождении, длительная (более 30 дней после рождения) зависимость от дополнительного кислорода, наличие внутрижелудочковых кровоизлияний 3–4-й степени и перивентрикулярной лейкомаляции, формирование бронхолегочной дисплазии в сочетании с низкими показателями физического (менее 10-го центиля) и психомоторного развития к 12 мес скорректированного возраста. К наиболее значимым факторам, которые оказывают протективное влияние на головной мозг, относятся грудное вскармливание, охранительный режим, развивающие методики, минимизация постнеонатальной инфекции, профилактика бронхолегочной дисплазии.

Заключение. Изучение здоровья глубоко недоношенных детей в течение первых 3 лет жизни и более необходимо для разработки мероприятий по внедрению улучшенной дородовой, акушерской и неонатальной помощи с целью увеличения выживаемости и снижения инвалидности среди тех, кто родился слишком рано.

Ключевые слова: глубоко недоношенный ребенок, экстремально низкая масса тела, поражения головного мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния 3–4-й степени, перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия, исходы.

Для цитирования: Сафина А.И., Волянюк Е.В. Отдаленные психоневрологические исходы у глубоко недоношенных детей, перспективы диагностики и коррекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 227–231. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-227-231

Objective: to study long-term neuropsychiatric outcomes in deeply premature infants with neonatal complications

Material and methods. The authors analyzed long-term neuropsychiatric outcomes during a three-year follow-up of 97 children born with a weight less than a 1000g in the department of catamnesis of premature children.

Results. The authors found the following predictors of the development of chronic pathology in a premature children: extremely low body weight at birth, long-term (more than 30 days after birth) use of additional oxygen, intraventricular hemorrhages of 3–4 degree and periventricular leukomalacia, the formation of broncho-pulmonary dysplasia in combination with low rates of physical (less than 10 centiles) and psychomotor development by 12 months of corrected age. The most significant factors that have a protective effect on the brain include: breastfeeding, protective regimen, developmental techniques, minimization of post-neonatal infection, prevention of broncho-pulmonary dysplasia.

Conclusion. The study of the health of deeply premature children during their first three and even more years of life is necessary to develop measures to improve antenatal, obstetric and neonatal care in order to increase survival and reduce disability among premature babies.

Key words: deeply premature child, extremely low body weight, brain lesions, intraventricular hemorrhages of 3–4 degree, periventricular leukomalacia, bronchopulmonary dysplasia, outcomes.

For citation: Safina A.I., Volyanyuk E.V. Long-term neuropsychiatric outcomes of deeply premature infants, prospects for diagnosis and correction. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 227–231 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-227-231

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Сафина Асия Ильдусовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии,

ORCID: 0000-0002-3261-1143

e-mail: Safina_asia@mail.ru

Волянюк Елена Валерьевна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, рук. Городского центра катамнеза недоношенных детей Детской городской больницы №1, ORCID: 0000-0003-2342-3092

420012 Казань ул. Бутлерова, д. 36

Согласно данным ВОЗ ежегодно в мире на свет появляется 15 млн недоношенных детей, т.е. практически каждый десятый новорожденный. При этом недоношенность и ее осложнения служат главной причиной летальности у детей до 5-летнего возраста. Частота преждевременных родов колеблется в мире то 5 до 18%. Существенные различия по смертности недоношенных детей связаны с низкими материальными возможностями в отдельных странах. Так, 50% детей, рожденных на сроке геста-

ции менее 33 нед, ежегодно умирают в странах с низким уровнем медицинской и неонатальной помощи. Сложность статистического учета заболеваемости и смертности недоношенных детей связана с различиями в подходах учета всех исходов беременности. Неврологические исходы также различаются между странами и даже между регионами внутри страны. Это зависит от медицинских возможностей наблюдения и коррекции, а также уровня заболеваемости в периоде новорожденности.

В настоящее время достигнуты высокие уровни выживаемости глубоконедоношенных детей, которая на сроке гестации 26–28 нед достигает 90%, а на сроке 25 нед и менее не превышает 60%. Тяжелые неврологические осложнения регистрируются у детей, рожденных на сроке 26 нед, в 10% случаев, а на сроке 22 нед – в 50% случаев [1]. Таким образом, преждевременные роды на сроке гестации 25 нед и менее имеют колоссальный риск по смертности и инвалидности. Предикторами неблагоприятных неврологических исходов служат интраперивентрикулярные кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, хронические заболевания легких, постнатальная стероидная терапия, некротический энтероколит, мужской пол; определенную долю имеют неизвестные факторы в процессе выхаживания [2].

Целью работы: изучение отдаленных психоневрологических исходов у глубоконедоношенных детей во взаимосвязи с осложнениями неонатального периода.

Материал и методы

В результате 3-летнего наблюдения в отделении катамнеза недоношенных проведен анализ состояния здоровья 97 детей, родившихся с массой менее 1000 г.

Результаты и обсуждение

По нашим данным, на первых этапах выхаживания недоношенных детей с экстремально низкой массой тела в отделениях реанимации и патологии новорожденных чаще всего диагностировали врожденную пневмонию, некротический энтероколит, бронхолегочную дисплазию, внутриутробную гипотрофию, ишемическо-геморрагические поражения центральной нервной системы (ЦНС) различной степени тяжести (внутрижелудочковые кровоизлияния 1–3-й степени, перивентрикулярная лейкомаляция), тяжелые формы ретинопатии недоношенных, потребовавшие операции лазерокоагуляции сетчатки (табл. 1) [3, 4].

Интраперивентрикулярные кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция – основные индикаторы поражения незрелого мозга недоношенного ребенка и факторы риска поражения ЦНС. По данным А. Leviton и Р. Gressens [5], новорожденные с разрешившейся кистозной перивентрикулярной лейкомаляцией подвержены повышенному

Таблица 1. Заболеваемость недоношенных детей с экстремально низкой массой тела на первых этапах выхаживания (n=97)

Table 1. Morbidity of premature infants with extremely low body weight at the first stages of nursing (n=97)

Заболеваемость	Абс. число	%
Внутриутробная гипотрофия	34	35,0
ИВЛ с рождения	78	80,4
СРАР с рождения	19	19,5
Врожденная пневмония	86	88,6
БЛД	72	74,2
НЭК	13	13,4
Сепсис	4	4,1
ВЖК 1-й степени	34	35,5
ВЖК 2-й степени	21	21,6
ВЖК 3-й степени	4	4,1
ПВЛ	16	16,4
РН с ЛК	32	32,9

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; СРАР – спонтанное дыхание с положительным давлением на выдохе; БЛД – бронхолегочная дисплазия; НЭК – некротизирующий энтероколит; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция; РН – ретинопатия недоношенных; ЛК – лазерокоагуляция.

рisku неблагоприятного исхода, как и дети с персистирующей или поздней кистозной перивентрикулярной лейкомаляцией. Как известно, имеется тесная корреляция между тяжестью интраперивентрикулярного кровоизлияния и психоневрологическим исходом. Однако, по данным I. Adams-Chapman и соавт. [6], 14% детей с интраперивентрикулярными кровоизлияниями 3-й степени и вентрикулоперитонеальным шунтом имели нормальное психомоторное развитие к 18–22 мес скорректированного возраста. Анализ показал, что благоприятные исходы отмечались у девочек в отсутствие перивентрикулярной лейкомаляции и с нормальным физическим развитием к 18-месячному возрасту [6].

Показано, что в процессе развития мозга существуют так называемые критические окна, когда особенно высок риск специфических поражений [7]. У 30% глубоконедоношенных детей на магнитно-резонансной томограмме обнаруживают изменения в зоне белого вещества в виде повреждения нейронов и активности микроглии. Результат этого процесса – регенерация новых клеток, которые не поддерживают нормальное развитие: не происходит миелинизация аксонов, нарушается дифференцировка клеток, которые служат мишенью для воспалительных медиаторов. В итоге нарушаются связи между белым и серым веществом мозга, что приводит к неврологической патологии различной степени тяжести. В последние годы наметилась тенденция к уменьшению тяжелых

структурных дефектов головного мозга у глубоко недоношенных детей, с одной стороны, и к увеличению микроструктурных повреждений — с другой. В результате наблюдается снижение частоты развития тяжелого церебрального паралича. В то же время возрастает количество когнитивных, нейросенсорных и языковых расстройств, происходит снижение интегрального и ассоциативного мышления [8]

У новорожденных крайне малого гестационного возраста значительно повышен риск нарушения функции мозга, связанного с повреждением белого вещества, которое считается следствием уязвимости олигодендроцитов [5]. Поражение белого вещества, по-видимому, сопровождается расстройствами структуры и функции коры головного мозга и глубокого серого вещества, включая избыточный апоптоз без замены, повреждение выживших нейронов, нарушение синаптогенеза и нейронных связей. Последние достижения в области изучения кортикогенеза позволяют предположить, что нейроны мигрируют из зон прорастания через белое вещество в кору. Эндотоксические и воспалительные процессы, которые, вероятно, способствуют повреждению белого вещества, также способны повреждать развивающиеся нейроны. Вместе эти данные подтверждают гипотезу о том, что повреждение белого вещества у недоношенных новорожденных сопровождается гибелью нейронов, когда они мигрируют через опасное «минное поле» белого вещества, подвергнувшись травме. Повреждение белого вещества головного мозга, являющееся важным предшественником долгосрочной инвалидности среди недоношенных детей, имеет как эндогенные, так и экзогенные компоненты.

Для диагностики этих состояний используется магнитно-резонансная томография (МРТ), которая служит более чувствительным методом в сравнении с нейросонографией (НСГ) — 17% детей с изменениями при МРТ имеют нормальные показатели НСГ. Однако МРТ не относится к первоочередным методам обследования [9].

Оценка психоневрологических исходов у глубоко недоношенных детей затрагивает следующие сферы: когнитивное развитие, крупная моторика, мелкая моторика, языковое развитие, нейросенсорные нарушения. Наиболее тяжелая степень моторного нарушения — церебральный паралич, степень тяжести которого значительно влияет на качество жизни. При церебральном параличе возникает разница между моторными и когнитивными расстройствами. По данным L. Woodward и соавт. (2006) [9], у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией церебральный паралич развивается в 61% случаев, с внутрижелудочковым кровоизлиянием 4-й степени — в 50%, с интраперивентрикулярным кровоизлиянием 1-й степени — в 8% и у недоношенных детей без изменений на НСГ — в 4% [9]. В последние годы отмечаются снижение частоты тяжелого церебрального паралича у детей

с экстремально низкой массой тела и увеличение случаев легких неврологических расстройств [10].

Нейровизуализация у детей в школьном возрасте показывает уменьшение объема серого вещества с нарушением проводящих путей. Изучение исходов в дошкольном и школьном возрасте выявило, что у детей, рожденных на сроке менее 28 нед, высокий риск возникновения поведенческих проблем и социально-эмоциональных нарушений [11]. Исследование K. Kuban и соавт. [11], длившееся 11 лет, в котором были задействованы 219 детей, родившихся на сроке менее 26 нед, и 153 ребенка, родившихся в срок, показало, что у недоношенных детей в 3 раза увеличивается риск развития психического расстройства, возрастает риск синдрома дефицита внимания и гиперактивности (11,5 и 2,9% соответственно), аутизма (8% и 0 соответственно) и других эмоциональных расстройств.

Развивающая помощь недоношенным детям представлена различными моделями, что связано с различной степенью глубины поражений, длительностью наблюдения, условиями оказания реабилитационной помощи. Годичное наблюдение за развитием недоношенного ребенка недостаточно для прогноза его дальнейшего психоневрологического развития, значительное количество нарушений манифестируют позже. Динамическому наблюдению подлежат дети, рожденные с массой менее 1500 г, дети с тяжелой асфиксией, гипербилирубинемией, неонатальными судорогами, менингитом, хроническими заболеваниями легких. Наблюдение начинается с 4 мес скорректированного возраста. Наблюдение за ребенком осуществляется педиатром, реабилитологом, окулистом, при показаниях другими специалистами. Психолог также состоит в команде наблюдения.

Важное место при наблюдении за ребенком занимает оценка физического развития. Оценка массы, роста, окружности головы, а также прироста указанных показателей за месяц с помощью центильных кривых IHDP Американской ассоциации академии педиатрии по физическому развитию недоношенных детей выявило в высоком проценте случаев наличие постнатальной гипотрофии 1–2-й степени (физическое развитие <10-го центиля у 78,3% детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, на 1-м году жизни и у 62,2% — на 2-м и 3-м годах) [12].

Оценка психомоторного развития проводится с учетом скорректированного возраста (разницы фактического возраста и недостающих до полных 37 нед гестации). Для оценки психоневрологического развития используются шкалы Бейли, Кентская, КАТ-КЛАМС. Шкала «КАТ/КЛАМС» (англ. CAT/CLAMS — The Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale) разработана A.J. Capute (Университет Джонса Хопкинса, США, 1984). Шкала позволяет отдельно оценить развитие навыков: 1) макро- и микромоторики; 2) решения

наглядных задач (КАТ); 3) решение речевых задач (КЛАМС). Высчитывается коэффициент развития в процентах отдельно по каждому из 3 описанных выше параметров: при >75 констатируют нормальное развитие, при ≤ 75 – задержку развития, в случае различия в показателях – диссоциацию развития. Для более точного заключения рекомендуется оценка по нескольким шкалам. Установлено, что в первое полугодие жизни у глубоконедоношенных детей практически всегда отмечался низкий прирост психомоторных навыков – так называемый период плато в развитии. Продолжительность «плато», отражающего период миелинизации и образования межсинаптических связей в головном мозге плода и новорожденного, составляет в среднем 5 мес [12].

Глубоконедоношенные дети в первый год жизни имеют, как правило, комбинированную патологию: нередки заболевания органов дыхания, зрения и слуха (табл. 2) [13]. По нашим данным, на 3-м году жизни наиболее частым нарушением развития у глубоконедоношенных детей при оценке по шкале КАТ-КЛАМС является задержка речевого развития (39,3%), задержка познавательного развития регистрируется у 18% детей, а двигательные нарушения у 14,7% (табл. 3).

Заключение

Таким образом, анализ отдаленных исходов у глубоконедоношенных детей показывает, что предикторами развития хронической патологии у недоношенного ребенка служат:

- экстремально низкая масса тела при рождении;
- длительная (более 30 дней после рождения) зависимость от дополнительного кислорода;
- наличие внутрижелудочковых кровоизлияний 3–4-й степени и перивентрикулярной лейкомаляции;
- формирование бронхолегочной дисплазии в сочетании с низкими показателями физического (менее 10-го центиля) и психомоторного развития к 12 мес скорректированного возраста.

ВОЗ продвигает общие стратегии по профилактике преждевременных родов. Это рекомендации по здоровью и питанию женщин репродуктивного возраста, отказ от курения и употребления наркотических препаратов, пренатальный ультразвуковой скрининг для исключения пороков развития, определения массы ребенка и срока гестации, а также минимум 8-кратное медицинское наблюдение во время беременности. Необходимы конкретно-ориентированные инновационные решения для предотвращения и снижения уровня преждевременных родов во всем мире.

Попытки создания условий, максимально приближенных к внутриутробным, с минимизацией сенсорных воздействий, использованием щадящих режимов вентиляции, оптимизацией вскармливания и постнеонатального сопровождения повышают компенсаторные возможности недоношенного ребенка.

Таблица 2. Заболеваемость на 1-м году жизни детей, родившихся с экстремально низкой массой тела (n=97)

Table 2. Morbidity in the first year of life in children born with extremely low body weight (n=97)

Заболеваемость	Абс. число	%
Анемия недоношенных	56	57,7
ФН ЖКТ	48	49,4
Задержка физического развития (масса тела <10-го центиля)	76	78,3
БЛД с ДН 1-й степени	41	42,2
Поражения нервной системы	97	100
Задержка моторного развития	76	78,3
Нарушения зрения	16	17,6

Примечание. ФН ЖКТ – функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта; БЛД – бронхолегочная дисплазия; ДН – дыхательная недостаточность.

Таблица 3. Заболеваемость у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела на 3 году жизни (n=61)

Table 3. Morbidity in premature infants with extremely low body weight at 3 years of age (n=61)

Заболеваемость	Абс. число	%
Задержка психомоторного развития	10	16,3
Эпилепсия	4	6,5
Слепота	3	4,9
Тугоухость	1	0,8
Обострения БЛД	5	8,1
ОРЗ более 4 раз в год	12	19,6
Инфекция мочевыводящих путей	6	9,8
Задержка физического развития (масса тела <10-го центиля)	38	62,2

Примечание. БЛД – бронхолегочная дисплазия.

К наиболее значимым факторам, которые оказывают протективное влияние на головной мозг, относятся грудное вскармливание, охранительный режим, развивающие методики, минимизация постнеонатальной инфекции, профилактика бронхолегочной дисплазии.

К сожалению, пока неизвестны все факторы, которые могут повлиять на отдаленные исходы у недоношенного ребенка. Последующее наблюдение недоношенных детей этично и необходимо. Уроки его изучаются мировыми неонатологами для предотвращения риска и вреда ребенку и семье. Эти усилия должны быть объединены с мероприятиями по внедрению улучшенной дородовой, акушерской и неонатальной помощи с целью увеличения выживаемости и снижения инвалидности среди тех, кто родился слишком рано.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Potel R.* Short- and long-term outcomes for extremely preterm infants. *J Perinatol* 2016; 33(3): 318–328. DOI: 10.1055/s-0035-1571202
2. *Ambalavanan N., Waldemar A., Tyson J., Langer J., Walsh M., Parikh N., Das A.* Outcome trajectories in extremely preterm infants, Subcommittees of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2012; 130(1): 15–25. DOI: 10.1542/peds.2011-3693
3. *Natarajan G., Shankaran S.* Short- and long-term outcomes of moderate and late preterm infants. *J Perinatol* 2016; 33(3): 305–317. DOI: 10.1055/s-0035-1571150
4. Сафина А.И., Волянюк Е.В., Потапова М.В., Фишелева Т.С. Состояние здоровья детей, родившихся недоношенными по данным городского центра катамнеза г. Казани. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(5): 192–197. [Safina A.I., Volyanyuk E.V., Potapova M.V., Fischeleva T.S. The state of health of children born prematurely according to the city catamnesis center of Kazan. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(5): 192–197. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-192-196
5. *Leviton A., Gressens P.* Neuronal damage accompanies perinatal white-matter damage. *Trends Neurosci* 2007; 30 (9): 473–478. DOI: 10.1016/j.tins
6. *Adams-Chapman I., Heyne R., DeMauro S., A Duncan A., Hintz S., Pappas A.* Neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants in the neonatal research network Follow-Up Study of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2018; 141(5): e20173091. DOI: 10.1542/peds.2017-3091
7. *Kapellou O., Counsell S., Kennea N., Dyet L., Saeed N., Stark J.* Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med* 2006; 3(8): 265–270. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030265
8. *Counsell S., Shen Y., Boardman J., Larkman D., Kapellou O., Ward P.* Axial and radial diffusivity in preterm infants who have diffuse white matter changes on magnetic resonance imaging at term-equivalent age. *Pediatrics* 2006; 117(2): 376–386. DOI: 10.1542/peds.2005-0820
9. *Woodward L., Anderson P., Austin N., Howard K.* Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *J Med* 2006; 355(7): 685–694.
10. *Vohr B., Stephens B., Higgins R., Bann C., Hintz S., Das A.* Are outcomes of extremely preterm infants improving? impact of bayley assessment on outcomes *J Pediatr* 2012; 161(2): 222–228. DOI: 10.1056/NEJMoa053792
11. *Kuban K, Joseph R., O’Shea T., Allred E., Heeren T., Douglass L.* Girls and boys born before 28 weeks gestation: risks of cognitive, behavioral, and neurologic outcomes at age 10 Years. *J Pediatr* 2016; 173: 69–75. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.02.048
12. *Зиборова М.И., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С.* Долгосрочное влияние недоношенности на постнеонатальное становление нейрогуморальной регуляции Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(1): 27–32. [Ziborova M.I., Keshishyan E.S., Saharova E.S. Long-term effects of prematurity on post-neonatal recovery of neurohumoral regulation. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(1): 27–32. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-1-27-31
13. *Волянюк Е.В.* Результаты мониторинга заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. Практическая медицина 2019; 5: 145–152. [Volyanyuk E.V. Results of monitoring morbidity and developmental outcomes by 3 years of age in premature infants born with extremely low body weight. *Prakticheskaya meditsina* 2019; 5: 145–152. (in Russ.)]

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.