

Факторы риска, динамика неврологических нарушений и исходы неонатальных перивентрикулярных кровоизлияний

Д.Д. Гайнетдинова¹, Л.К. Каримова², Ф.М. Казакова², Р.Г. Гамирова³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

³ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет», Казань, Россия

Risk factors, trends of neurological disorders, and outcomes of neonatal periventricular hemorrhages

D.D. Gaynetdinova¹, L.K. Karimova², F.M. Kazakova², R.G. Gamirova³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republic Clinical Hospital, Kazan, Russia;

³Kazan Federal University, Kazan, Russia

Перивентрикулярное кровоизлияние — кровотечение из субэпендимального зародышевого матрикса, вследствие которого формируются тяжелые двигательные нарушения, задержка психического и речевого развития.

Цель исследования. Оценка факторов риска, динамики неврологических нарушений и исходов неонатальных перивентрикулярных кровоизлияний у детей, матери которых находились на гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии.

Материал и методы. Обследованы 160 новорожденных с перивентрикулярными кровоизлияниями: 1-я группа — 53 (37,9%) ребенка, родившиеся от беременности на фоне антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии по поводу гиперкоагуляционного синдрома; 2-я группа — 87 (62,1%) детей, родившихся от беременности на фоне антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии с целью терапии нарушений маточно-плацентарного кровотока 1А степени; 3-я группа — 20 детей, родившихся от беременности, протекавшей без гиперкоагуляционного синдрома и антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии. Всем новорожденным проводили клинико-неврологический осмотр и нейросонографическое исследование, данные о соматическом и акушерском анамнезе получены из сопровождающей медицинской документации.

Результаты. У детей 1-й и 2-й групп наблюдались более тяжелое состояние новорожденных при рождении, более медленная динамика восстановления мышечно-постурального тонуса, темпов психомоторного развития по сравнению с таковыми у детей 3-й группы. В 1-й и 2-й группах детей выявлена высокая по сравнению с популяционной частота развития эпилепсии (5,7%) и детского церебрального паралича (6,4%) к 12 мес скорректированного возраста.

Заключение. Гравидарная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия может рассматриваться как фактор риска развития внутричерепных кровоизлияний и формирования тяжелых неврологических нарушений: эпилепсии, детского церебрального паралича и задержки ментального и моторного развития.

Ключевые слова: дети, перивентрикулярное кровоизлияние, антикоагулянтная и/или антиагрегантная терапия, гиперкоагуляционный синдром, детский церебральный паралич, эпилепсия.

Для цитирования: Гайнетдинова Д.Д., Каримова Л.К., Казакова Ф.М., Гамирова Р.Г. Факторы риска, динамика неврологических нарушений и исходы неонатальных перивентрикулярных кровоизлияний. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 143–152. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–143–152

Periventricular hemorrhage is bleeding from the subependymal germinal matrix, which results in severe motor disorders, mental and speech developmental delay.

Purpose. The study aims to evaluate risk factors, the trends of neurological disorders, and the outcomes of neonatal periventricular hemorrhage in children whose mothers were on gravidary anticoagulant and/or antiplatelet therapy.

Material and methods. The study examined 160 newborns with PVH: Group I — 53 (37.9%) children born from pregnancy on the background of antiplatelet and/or anticoagulant therapy for hypercoagulation syndrome; Group II — 87 (62.1%) children born from pregnancy on the background of antiplatelet and/or anticoagulant therapy to treat degree 1A uteroplacental blood flow disorders; Group III — 20 children born from pregnancy without corticosteroids and antiplatelet and/or anticoagulant therapy. All newborns underwent clinical and neurological examination and neurosonography; data on somatic and obstetric anamnesis were obtained from accompanying medical records.

Results. In children of Groups I and II a more severe condition of newborns with periventricular hemorrhage at birth was noted, a slower dynamics of restoration of muscle-postural tone and the pace of psychomotor development were observed compared to children in Group III. In Groups I and II a high incidence of epilepsy (5.7%) and cerebral palsy (6.4%) by 12 months of corrected age was revealed compared with the population.

Conclusion. Gravidary anticoagulant and antiplatelet therapy might be considered as a risk factor for the development of intracranial hemorrhages and severe neurological disorders: epilepsy, cerebral palsy, mental and motor developmental delays.

Key words: children, periventricular hemorrhage, anticoagulant and/or antiplatelet therapy, hypercoagulation syndrome, cerebral palsy, epilepsy.

For citation: Gaynetdinova D.D., Karimova L.K., Kazakova F.M., Gamirova R.G. Risk factors, trends of neurological disorders, and outcomes of neonatal periventricular hemorrhages. Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(5): 143–152 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–143–152

Внутричерепные нетравматические кровоизлияния у новорожденных — грозное осложнение гипоксически-ишемических повреждений не только для незрелого мозга, но и для ребенка, родившегося в срок [1]. Перивентрикулярные кровоизлияния — наиболее часто диагностируемые внутричерепные кровоизлияния у новорожденных, прежде всего вследствие доступной нейровизуализации перивентрикулярной области головного мозга ребенка через большой родничок — нейросонографии [1, 2]. В литературе используется множество терминов, описывающих кровоизлияния в перивентрикулярное вещество головного мозга: внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярное кровоизлияние, герминативно-матричное, интра-перивентрикулярное, субэпендимарное кровоизлияние. Многие авторы используют эти термины взаимозаменяемо [3]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра перивентрикулярное кровоизлияние относится к рубрике P52.0 (внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й степени без распространения в желудочек, или так называемое субэпендимальное кровоизлияние) [4].

Перивентрикулярные кровоизлияния представляют собой результат кровотечения из субэпендимального зародышевого матрикса, вследствие которого могут формироваться тяжелые двигательные нарушения, задержка психического и речевого развития. Последствиями у детей, перенесших перивентрикулярное кровоизлияние, являются такие неврологические состояния, как гидроцефалия, эпилепсия (5%), амблиопия/амавроз (3%), органическое поражение центральной нервной системы (14%), трудности в обучении и нарушения поведения (53%), расстройства движения и детский церебральный паралич (28%) [5]. Среди факторов риска перивентрикулярного кровоизлияния наиболее значимы патология беременности с гестозом и/или преэклампсией, внутриутробная и интранатальная гипоксия, незрелость

и недоношенность, пребывание новорожденного в реанимации и проведение искусственной вентиляции легких [6].

Беременность становится серьезным испытанием сложной системы механизмов и факторов гемостаза женщины. Даже нормально протекающая беременность сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и может стать пусковым фактором для манифестации скрытых тромбофилий [7]. В 1995 г. Всемирная организация здравоохранения и Международное общество по тромбозу и гемостазу ввели термин «тромбофилии» — генетически обусловленные и/или приобретенные нарушения системы гемостаза (антифосфолипидный синдром, лейденская мутация V фактора и протромбина и др.), характеризующиеся высоким риском развития тромботических осложнений [8, 9]. Тромбофилии рассматриваются как фактор риска не только бесплодия, но и невынашивания беременности [10]. Поэтому при выявлении патологической гиперкоагуляции во время беременности (гиперкоагуляционный синдром) проводится ее коррекция с применением гравидарной антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии для снижения риска развития тромботических осложнений [11].

В 2014 г. были утверждены клинические рекомендации Минздрава России «Профилактика венозных тромбозов и осложнений беременности» по профилактике осложнений до и во время беременности, во время и после родов у пациенток с наследственной тромбофилией, антифосфолипидным синдромом и механическими клапанами сердца [12]. Однако в последнее время наметилась тенденция к назначению препаратов, влияющих на гемостаз беременной без учета критериев диагностики и коррекции гиперкоагуляционного синдрома, без установления диагноза наследственной тромбофилии и антифосфолипидного синдрома, без гематологического подтверждения и консультации гематолога, на основании данных доплерографического исследования — в целях «профилактики» гипоксии плода [12].

Отдельные препараты (например, ацетилсалициловая кислота, дабигатран этексилат, ривароксабан), применяемые для коррекции гиперкоагуляционного синдрома, проникают через плацентарный барьер [13–15]. Некоторые исследователи безопасности гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии для плода высказывают мнение об отсутствии интранатальных осложнений у новорожденных, тогда как другие говорят о высоком риске преждевременной отслойки плаценты [15–18]. Преждевременная отслойка плаценты — грозный фактор риска внутриутробной гипоксии плода, флуктуации мозгового кровотока и, как следствие, внутрижелудочкового кровоизлияния 1–3-й степени [19, 20]. Три исследования, напрямую изучавшие риск внутрижелудочкового/перивентрикулярного

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Гайнетдинова Дина Дамировна — д.м.н., проф., и.о. зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4255–9107

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Каримова Лейсан Камилевна — врач-невролог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0003–2575–0580

e-mail: leysan.karimova.83@mail.ru;

Казакова Фатима Мусаевна — зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, врач-неонатолог высшей категории Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–8808–5501

420138 ул. Оренбургский тракт, д. 140

Гамирова Римма Габдулбаровна — к.м.н., доц., зав. кафедрой неврологии с курсами психиатрии и медицинской генетики Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования» Казанского федерального университета, ORCID: 0000–0002–8582–592X

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

кровоизлияния, не обнаружили связи с отслойкой плаценты [21–23]. Однако во всех трех исследованиях изучались только недоношенные новорожденные менее 34 нед гестации и отслойка плаценты без связи с гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапией. Исследований динамики неврологических нарушений и исходов неонатальных перивентрикулярного кровоизлияния у детей, матери которых находились во время беременности на антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии, в литературе мы не встретили. Все изложенное определило цель исследования: оценить динамику неврологических нарушений и исходы неонатальных перивентрикулярных кровоизлияний у детей, матери которых находились на гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 160 новорожденных детей (из них 4 пары близнецов) с установленным диагнозом перивентрикулярного кровоизлияния (P52.0) (внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й степени, размер гематом ≥ 5 мм), родившихся от 152 женщин. Все пациенты были разделены на 3 группы:

1-я группа — 53 (37,9%) ребенка, родившихся от беременностей, протекавших на фоне антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии по поводу гиперкоагуляционного синдрома, диагностированного согласно критериям В.М. Сидельниковой и П.А. Кирюшника (2004) (гематологически подтвержденного) [10];

2-я группа — 87 (62,1%) детей, родившихся от беременностей, протекавших на фоне антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии, назначенной с целью коррекции нарушений маточно-плацентарного кровотока 1А степени (нарушение кровотока маточных артерий при сохранении плодово-плацентарного кровотока) на основании данных доплерографического исследования, без гематологического подтверждения гиперкоагуляционного синдрома на основе гемостазиограммы;

3-я группа (группа сравнения) — 20 детей, родившихся от беременностей, протекавших без гиперкоагуляционного синдрома и антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии.

Гиперкоагуляционный синдром у женщин во время беременности диагностирован согласно следующим критериям: уровень фибриногена более 6,5 г/л, D-димера более 1,7 мг/л [10]. С целью коррекции гиперкоагуляционного синдрома по рекомендации гематолога назначались антиагрегантные и/или антикоагулянтные препараты. Женщины с нарушениями маточно-плацентарного кровотока 1А степени, установленными на основании доплерометрических показателей, принимали антикоагулянтную и/или антиагрегантную терапию до родов от 1 нед до 7 мес. Гемостазиограмма

для гематологического подтверждения гиперкоагуляционного синдрома этой группе пациенток не выполнялась.

Критерии включения в 1-ю группу исследования: наличие гиперкоагуляционного синдрома, подтвержденного гематологически, прием антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии в течение 1 нед и более до родов. Критерии включения во 2-ю группу исследования: отсутствие гематологически подтвержденного гиперкоагуляционного синдрома; доплерографические признаки гипоксии плода (нарушения маточно-плацентарного кровотока 1а степени); прием антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии в течение 1 нед и более до родов. Критерии включения в 3-ю группу исследования: отсутствие гиперкоагуляционного синдрома (исключен гематологически); отсутствие указаний на прием антикоагулянтных и/или антиагрегантных препаратов во время беременности.

Критерии исключения из исследования: перивентрикулярное кровоизлияние < 5 мм по данным нейросонографии на 5–7-й день жизни; перивентрикулярное кровоизлияние инфекционного и травматического генеза; возраст новорожденного > 16 дней; наличие генетической патологии, заболеваний крови.

Сведения о состоянии здоровья детей при рождении, данные соматического и акушерского анамнеза матерей были получены из медицинской документации новорожденного. Для оценки состояния новорожденного ребенка использованы анамнестический, клиничко-неврологический методы, метод лучевой диагностики (нейросонография). Клиничко-неврологический метод включал стандартный осмотр ребенка по общепринятой схеме с применением шкал Гриффитс и INFANIB. Оценку психомоторного развития детей и неврологических исходов перивентрикулярного кровоизлияния проводили в соответствии с нормами для скорректированного возраста.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием Microsoft Excel и статистического программного обеспечения Биостат (издательский дом «Практика», 2006), SPSS 15.0 и Statistica 8.0 for Windows (Stat Soft Inc., США). Корреляционный анализ проведен с использованием методов Пирсона и Спирмана. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех матерей новорожденных было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Проанализированы особенности акушерского анамнеза, течения родов и состояния детей

при рождении всех 3 групп (табл. 1). Установлены частый экстракорпоральный способ зачатия, длительное ожидание беременности, частое развитие гестоза/преэклампсии во время беременности и рождение недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (18,9% в 1-й и 3,4% во 2-й группах; $p<0,05$) у женщин с гематологически подтвержденным гиперкоагуляционным синдромом во время беременности, родивших ребенка с крупным перивентрикулярным кровоизлиянием.

Сразу после рождения искусственная вентиляция легких проводилась 71 (50,7%) ребенку, достоверно чаще детям 1-й группы (см. табл. 1). Менее 3 сут на искусственной вентиляции легких находились 26 (68,4%) малышей 2-й группы и 3 (9,1%) детей 1-й группы ($p<0,05$). Число детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в течение 4–6 сут, было сопоставимым в обеих группах —

10 (30,3%) в 1-й группе и 11 (28,9%) во 2-й. Дети 1-й группы достоверно чаще нуждались в респираторной поддержке в течение 7–14 сут (45,5%; $n=15$), тогда как среди детей 2-й группы лишь 1 (2,6%) ребенок находился на искусственной вентиляции легких в течение 1–2 нед ($p<0,05$). Кроме того, более 15 сут на искусственной вентиляции легких находились лишь новорожденные 1-й группы (см. рисунок).

Неврологическая симптоматика в 1 мес скорректированного возраста отсутствовала лишь у 8 (40,0%) детей из 3-й группы. У большинства обследованных детей она проявилась в виде пирамидного синдрома, диффузной мышечной гипотонии, синдрома внутричерепной гипертензии и глазодвигательных расстройств (табл. 2). У пациентов 1-й группы ведущим неврологическим синдромом стала диффузная мышечная гипотония, а у детей 2-й группы, наряду с мышечной гипотонией, часто выявлялся пирамид-

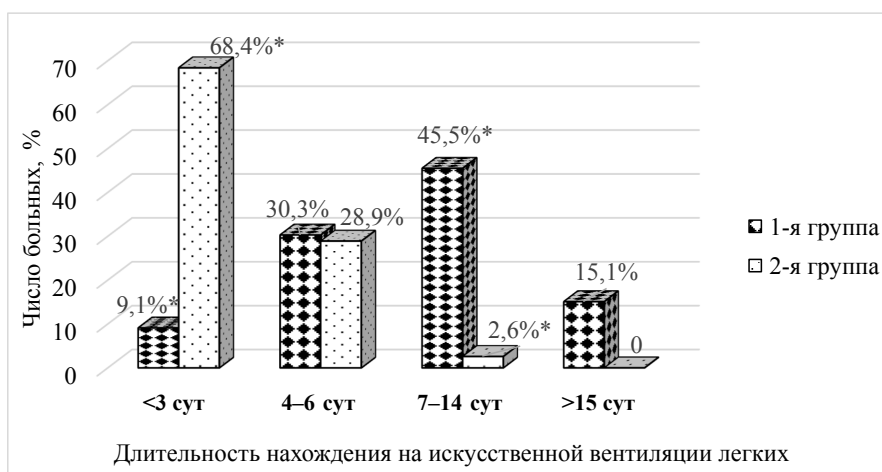


Рисунок. Распределение новорожденных с перивентрикулярными кровоизлияниями 1-й и 2-й групп в зависимости от длительности искусственной вентиляции легких.

* — различия показателей в 1-й и 2-й группах статистически значимы ($p<0,05$).

Figure. Distribution of newborns with periventricular hemorrhage in groups 1 and 2, depending on the duration of mechanical ventilation (*— $p<0.05$ — differences in values in groups 1 and 2)

Таблица 1. Некоторые особенности акушерского анамнеза и состояние при рождении детей с крупными перивентрикулярными кровоизлияниями

Table 1. Some features of the obstetric history and condition at birth of children with large periventricular hemorrhage

Показатель	1-я группа (n=53)		2-я группа (n=87)		3-я группа (n=20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Длительное ожидание беременности (>12 мес)	24	45,3*	12	13,8#	5	25,0**
Экстракорпоральный способ зачатия	14	26,4*	3	3,4	1	5,0**
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	21	36,8*	62	71,3	0	0
Гестоз/преэклампсия	27	50,9*	16	18,4#	13	65,0**
Преждевременные роды	46	86,8**	65	74,7#	9	45,0
Кесарево сечение	48	90,6**	74	85,1#	9	45,0
ИВЛ сразу после рождения	33	62,3*	38	43,7	0	0

Примечание. Различия статистически значимы * — $p<0,05$ — между 1-й и 2-й группами; ** — $p<0,05$ — между 1-й и 3-й группами; # — $p<0,05$ — различия между 2-й и 3-й группами. ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

ный синдром с мышечной гипертонией. В 3-й группе глазодвигательные нарушения и гипертензионный синдром не выявлены ни у одного ребенка.

Всем детям с перивентрикулярным кровоизлиянием проводилась ранняя комплексная медицинская реабилитация и необходимая фармакотерапия согласно клиническим рекомендациям и критериям старта реабилитационных мероприятий и маршрутизации младенцев, перенесших глобальную церебральную ишемию [4]. К 6 мес скорректированного возраста у многих детей с перивентрикулярным кровоизлиянием наблюдалась отчетливая положительная динамика неврологического статуса: в 1-й группе патологии не выявлено у 18,9% малышей, во 2-й группе — у 23,0% и в 3-й группе — у 80,0%. Синдром диффузной мышечной гипотонии, наблюдавшийся у большинства детей с перивентрикулярным кровоизлиянием в 1 мес скорректированного возраста, регрессировал в 6 мес почти у 2/3 пациентов и лидирующие позиции во всех группах занял пирамидный синдром. Очаговая неврологическая симптоматика в виде синдрома двигательных нарушений сформировалась в 1-й группе у 7 детей и во 2-й группе у 2: в виде гемипареза — у 5,7% детей 1-й и 2,3% 2-й группы; спастической диплегии и тетрапареза — у 7,6% детей только 1-й группы (группа риска разви-

тия детского церебрального паралича). Эпилепсия диагностирована у 7,5% детей 1-й группы и у 4,6% 2-й группы (см. табл. 2).

На фоне непрерывных комплексных реабилитационных/абилитационных мероприятий оценка неврологического статуса обнаружила продолженную положительную динамику неврологической симптоматики у обследованных детей к 12-месячному скорректированному возрасту, но доля детей с исходом в детский церебральный паралич и эпилепсию не снизилась (см. табл. 2). Таким образом, к годовалому возрасту у 5,6% обследованных детей с неонатальными перивентрикулярным кровоизлиянием, матери которых находились 1 нед и более до родов на гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии, сформировались стойкие двигательные нарушения в виде одно- или двустороннего спастического паралича, а у 5% малышей — эпилепсия.

Далее, для выявления у этих детей факторов риска развития детского церебрального паралича и эпилепсии проведен ретроспективный анализ доступных анамнестических сведений особенностей назначения их матерям гравидарной антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии. В 1-й группе детей с перивентрикулярным кровоизлиянием и исходом в детский

Таблица 2. Неврологические синдромы у детей в исходе перивентрикулярного кровоизлияния в 1, 6 и 12 мес скорректированного возраста

Table 2. Neurological syndromes in children at the end of periventricular hemorrhage at 1, 6 and 12 months adjusted age

Группа	Патология не выявлена, абс. (%)	диффузная мышечная гипотония, абс. (%)	пирамидный синдром, абс. (%)	Неврологические синдромы			
				глазодвигательные нарушения, абс. (%)	гипертензионный синдром, абс. (%)	эпилепсия, абс. (%)	ДПП, абс. (%)
1 мес							
1-я (n=53)	0	39 (73,6)*	14 (26,4)	12 (22,6)	4 (7,5)	0	0
2-я (n=87)	0	53 (60,9)**	34 (39,1)	15 (17,2)	7 (8,0)	0	0
3-я (n=20)	8 (40)	6 (30,0)*, **	6 (30,0)	0	0	0	0
Итого (n=160)	8 (5,0)	98 (61,25)	54 (33,75)	27 (16,9)	11 (6,9)	0	0
6 мес							
1-я (n=53)	10 (18,9)*	13 (24,5)*	23 (43,4)*	5 (9,4)	3 (5,7)	4 (7,5)	7 (13,2)
2-я (n=87)	20 (23,0)**	22 (25,3)**	43 (49,4)**	9 (10,3)	4 (4,6)	4 (4,6)	2 (2,3)
3-я (n=20)	16 (80,0)*, **	1 (5,0)*, **	3 (15,0)*, **	0	0	0	0
Итого (n=160)	46 (28,75)	36 (22,5)	69 (43,1)	14 (8,75)	7 (4,4)	8 (5,0)	9 (5,6)
12 мес							
1-я (n=53)	30 (56,6)*	2 (3,8)	14 (26,4)	5 (9,4)	2 (3,8)	4 (7,5)	7 (13,2)
2-я (n=87)	52 (59,8)	7 (8,0)	26 (29,9)**	5 (5,7)	2 (2,3)	4 (4,6)	2 (2,3)
3-я (n=20)	18 (90,0)*	0	2 (10,0)**	0	0	0	0
Итого (n=160)	100 (62,5)	9 (5,6)	42 (26,25)	10 (6,25)	4 (2,5)	8 (5,0)	9 (5,6)

Примечание: Различия статистически значимы * — между 1-й и 2-й группами; ** — между 2-й и 3-й группами; у некоторых детей отмечалось несколько неврологических синдромов.

церебральный паралич ($n=9$) препараты назначались несколько раньше, чем во 2-й группе (табл. 3).

Большинству женщин (6 из 9) назначена комбинированная терапия. Длительность гравидарной антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии от начала приема препаратов и до родоразрешения в 1-й группе составила $11,8 \pm 4,2$ дня, во 2-й группе — $5,5 \pm 0,5$ дня, а роды наступили в 1-й группе в среднем через 2 нед, во 2-й — менее чем через 1 нед после начала терапии. Малыши 1-й группы с исходом в детский церебральный паралич в 2 раза дольше находились на искусственной вентиляции легких, чем дети 2-й группы, что может быть объяснено течением патологического гиперкоагуляционного синдрома у матери и внутриутробной гипоксией плода до назначения гравидарной антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии.

И в 1-й, и во 2-й группах детей с исходом в эпилепсию препараты, влияющие на гемостаз, назначались матерям на сопоставимых сроках гестации (табл. 4). Все матери 1-й группы детей с эпилепсией принимали антикоагулянтную терапию, 2-й группы — антиагрегантную, и у всех женщин роды наступили через 2 нед после начала терапии. На искусственной вентиляции легких сразу после рождения находились все новорожденные.

Анализ факторов риска развития эпилепсии и детского церебрального паралича у детей с крупными перивентрикулярными кровоизлияниями в неонатальном периоде представлен в табл. 5. Возраст матери старше 35 лет и экстракорпоральное оплодотворение, оперативные роды, гестационный возраст 30–31 нед, низкая масса тела при рождении (1200–1300 г), низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни служат факторами риска разви-

тия и эпилепсии, и детского церебрального паралича. Длительное ожидание беременности (более 12 мес), гестоз/преэклампсия стали значимыми факторами риска развития эпилепсии у обследованных детей. Гипоксия плода по данным ультразвукового исследования, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и нахождение на искусственной вентиляции легких сразу после рождения можно отнести к значимым факторам риска формирования детского церебрального паралича у обследованных нами пациентов.

Оценка темпов психомоторного развития с использованием шкалы ментального развития Гриффитс в 6 мес выявила у детей 1-й и 2-й групп существенно низкие средние оценки развития по сравнению с возрастной нормой, тогда как у детей 2-й группы оценки приблизились к физиологическим. В возрасте 12 мес параметры психомоторного развития существенно улучшились, но в 1-й и 2-й группах все же не достигли нормальных значений ментального и моторного развития (табл. 6).

К 12 мес скорректированного возраста детей с грубой задержкой психомоторного развития ($121,8 \pm 4,5$ балла) в 1-й группе оказалось 5 (13,5%), тогда как во 2-й группе — 4 (7,3%). К годовалому возрасту легкая задержка психомоторного развития несколько чаще определялась у детей 2-й группы по сравнению с таковой у детей 1-й группы. Отсутствие задержки ментального и моторного развития по шкале Гриффитс у всех детей 2-й группы в 12 мес скорректированного возраста и задержка развития у всех детей, матери которых находились на гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии, позволяет отнести прием препаратов, влияющих на гемостаз, к фактору риска крупных пери-

Таблица 3. Данные о гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии у детей с детским церебральным параличом в исходе перивентрикулярного кровоизлияния

Table 3. Data on gravid anticoagulant and/or antiplatelet therapy in children with cerebral palsy in the outcome of periventricular hemorrhage

Группа детей	Номер пациента	Фактор риска				
		начало гравидарной АА и/или АК терапии, неделя беременности	срок гестации при рождении	группа препаратов	длительность приема препарата, дни	длительность ИВЛ после рождения, дни
1-я ($n=7$)	1	24-я	27	АА+АК	23	13
	2	24-я	26	АА+АК	12	11
	3	22-я	24	АК	18	16
	4	22-я	25	АК	20	17
	5	25-я	27	АА+АК	13	14
	6	29-я	31	АА+АК	9	13
	7	24-я	26	АК	11	15
	$M \pm m$	$25,3 \pm 2,2$	$26,2 \pm 3,6$		$11,8 \pm 4,2$	$13,7 \pm 2,6$
2-я ($n=2$)	1	26-я	27	АА+АК	5	8
	2	28-я	29	АА+АК	6	6
	$M \pm m$	$27,0 \pm 1$	$28,0 \pm 1$		$5,5 \pm 0,5$	$7,0 \pm 1$

Примечание. АА — антиагреганты; АК — антикоагулянты.

Таблица 4. Данные о гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии у детей с эпилепсией в исходе перивентрикулярного кровоизлияния

Table 4. Data on gravid anticoagulant and/or antiplatelet therapy in children with epilepsy at the end of periventricular hemorrhage

Группа детей	Номер пациента	начало гравидарной АА и/или АК терапии, неделя беременности	срок гестации при рождении	Фактор риска		
				группа препаратов	длительность приема препарата, дни	длительность ИВЛ после рождения, дни
1-я (n=4)	1	23-я	25	АК	13	8
	2	28-я	30	АА+АК	8	12
	3	23-я	25	АК	13	7
	4	21-я	24	АА+АК	18	10
	<i>M±m</i>	24,75±3,25	25,75±3,4		13±4	9,25±2,4
2-я (n=4)	1	23-я	25	АА	10	11
	2	25-я	27	АА+АК	11	8
	3	23-я	25	АА	14	6
	4	24-я	26	АА+АК	12	10
	<i>M±m</i>	23,0±1	25,25±2,8		11±3	8,75±2,2

Примечание. АА — антиагреганты; АК — антикоагулянты.

вентрикулярных кровоизлияний у новорожденных с последующей задержкой психомоторного развития.

Таким образом, примерно равное число обследованных нами детей с неонатальными перивентрикулярными кровоизлияниями 1-й и 2-й групп (56,6 и 59,8% соответственно) достигли годовалого возраста неврологически здоровыми. Эпилепсия сформировалась у 8 (5%) детей, детский церебральный паралич — у 9 (5,6%). У детей 1-й группы исходом перивентрикулярного кровоизлияния была эпилепсия в 1,5 раза (7,5% в 1-й группе и 4,6% во 2-й), детский церебральный паралич в 5 раз (13,2% в 1-й группе и 2,3% — во 2-й) чаще, чем у детей 2-й группы. Ни у одного ребенка 2-й группы к 12 мес скорректированного возраста тяжелых неврологических исходов не сформировалось.

Обсуждение

Перивентрикулярное кровоизлияние — кровотечение в систему желудочков головного мозга вследствие разрыва микрососудов тканей зародышевого матрикса, в исходе которого формируется детская инвалидность [24–27]. Как демонстрирует наше исследование, одним из факторов риска перивентрикулярного кровоизлияния может стать гравидарная антикоагулянтная и/или антиагрегантная терапия.

Проведенное исследование показало, что дети с перивентрикулярным кровоизлиянием, внутриутробно развивающиеся на фоне гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии, чаще, чем младенцы без гравидарной терапии антикоагулянтами/антиагрегантами, рождаются недоношенными, в тяжелом состоянии, с низкими оценками по шкале Апгар. В отличие от детей, матери которых не принимали препараты, влияющие на гемостаз во время беременности, новорожденные с перивентрикулярным кровоизлиянием, внутриутробно

развивающиеся на фоне приема антикоагулянтов/антиагрегантов, в 50,7% наблюдений нуждались в респираторной поддержке (30% обследованных — более 7 сут), что отражает тяжелое состояние детей этой группы при рождении.

Уже в 1 мес скорректированного возраста у всех детей, матери которых принимали антикоагулянтную и/или антиагрегантную терапию во время беременности, были выявлены различные неврологические синдромы, тогда как среди детей контрольной группы они наблюдались лишь у 40% детей. Причем частота развития диффузной мышечной гипотонии была статистически значимо выше у детей, развивавшихся на фоне приема матерями препаратов, влияющих на гемостаз (73,6 и 60,9% в группах с гиперкоагуляционным синдромом и нарушениями маточно-плацентарного кровотока 1А степени соответственно), по сравнению с детьми, внутриутробно развивавшимися в отсутствие приема матерями обсуждаемых препаратов (30,0%; $p<0,05$).

Наиболее частыми неврологическими нарушениями в исходе перивентрикулярного кровоизлияния к 12 мес скорректированного возраста стали эпилепсия, детский церебральный паралич и пирамидный синдром, которые диагностировались статистически значимо чаще у детей, внутриутробно развивавшихся на фоне препаратов, влияющих на гемостаз. Как показало наше исследование, у детей, матери которых получали гравидарную антиагрегантную/антикоагулянтную терапию, к 12 мес скорректированного возраста обнаружена более высокая, чем в популяции, частота развития эпилепсии (5,7% против 0,15–0,5% для популяции) и детского церебрального паралича (6,4% против 0,2–0,36% в популяции) [28, 29]. В то же время к 12 мес скорректированного возраста в проведенном исследовании ни у одного ребенка с перивентрику-

Таблица 5. Факторы риска развития эпилепсии и детского церебрального паралича у детей с перивентрикулярными кровоизлияниями

Table 5. Risk factors for the development of epilepsy and cerebral palsy in children with periventricular hemorrhage

Показатель	Эпилепсия		<i>p</i>	Детский церебральный паралич		<i>p</i>
	есть (<i>n</i> =8)	нет (<i>n</i> =152)		есть (<i>n</i> =9)	нет (<i>n</i> =151)	
Возраст матери, годы	37,2±3,8	32,1±9,4	0,033	39,3±3,4	28,1±8,2	0,026
Экстракорпоральный способ зачатия	4 (50,0%)	13 (8,6%)	0,019	2 (22,2%)	15 (9,9%)	0,039
Длительное ожидание беременности (>12 мес)	5 (62,5%)	31 (20,4%)	0,038	3 (33,3%)	33 (21,9%)	>0,05
Гипоксия плода (по УЗИ плода)	6 (75,0%)	100 (65,8%)	>0,05	9 (100%)	97 (64,2%)	0,041
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	5 (62,5%)	78 (51,3%)	>0,05	9 (100%)	74 (49,0%)	0,027
Гестоз/преэклампсия	6 (75,0%)	37 (24,3%)	0,032	4 (44,4%)	39 (25,8%)	>0,05
Кесарево сечение	8 (100%)	113 (74,3%)	>0,05	9 (100%)	112 (74,2%)	>0,05
Мужской пол	5 (62,5%)	70 (46,1%)	>0,05	5 (55,6%)	70 (46,4%)	>0,05
Гестационный возраст, мес	31,2±2,4	36,1±5,2	0,042	30,6±2,8	36,5±6,7	0,038
Масса тела при рождении, г	1326±218	1692±571	0,046	1217±196	1807±619	0,022
Оценка по шкале Апгар, баллы						
на 1-й минуте	3±1	5±2	0,021	3±1	5±2	0,021
на 5-й минуте	4±2	7±3	0,017	4±1	8±2	0,011
Искусственная вентиляция легких	6 (75,0%)	65 (42,8%)	>0,05	9 (100%)	62 (41,1%)	0,036

Примечание. УЗИ — ультразвуковое исследование.

Таблица 6. Психомоторное развитие (шкала Гриффитс) детей с перивентрикулярными кровоизлияниями

Table 6. Psychomotor development (Griffiths scale) of children with periventricular hemorrhage

Возраст, мес	Показатель	1-я группа			2-я группа			3-я группа			
		результат оценки психомоторного развития, баллы									
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	
6	Число больных, абс. (%)	—	23 (62,2%)	14* (37,8%)	—	43 (78,2%)	12* (21,8%)	18 (90%)	2 (10%)	—	
		Оценка по шкале Гриффитс, баллы									
	$M\pm t$	—	53,42±5,7	39,8±7,6	—	56,2±3,8	41,7±4,6	86,4±2,37	72,83±2,16	—	
	Средняя		49,47±7,8*			53,54±16,58*			74,32±2,71*		
	Норма		75—80								
12	Число больных, абс. (%)	—	32 (86,5%)	5 (13,5%)*	—	51 (92,7%)	4 (7,3%)*	20 (100%)	—	—	
		Оценка по шкале Гриффитс, баллы									
	$M\pm t$	—	134,5±3,9	121,8±4,5	—	143,4±3,7	126,4±2,1	153,1±1,9	—	—	
	Средняя		128,85±7,57*			135,59±9,83*			153,12±1,97*		
	Норма		150—155								

Примечание. 1 — отсутствие нарушений; 2 — легкая задержка; 3 — грубая задержка; *p*<0,05 — для различий в возрасте 6 и 12 мес скорректированного возраста.

лярным кровоизлиянием, матери которых не принимали антиагрегантные/антикоагулянтные препараты во время беременности, не сформировались тяжелые неврологические исходы. Кроме того, результаты исследования демонстрируют статистически значимую ассоциацию гравидарной антиагрегантной/антикоагулянтной терапии и задержки темпов ментального и моторного развития детей, перенесших перивентрикулярное кровоизлияние в неонатальном периоде. Полученные предварительные данные позволяют предположить, что гравидарная антиагрегантная и/или антикоагулянтная терапия во II триместре беременности и для терапии гиперкоагуляционного синдрома (гематологически подтвержденного), и для коррекции нарушений маточно-плацентарного кровотока IА степени (обнаруженного при доплерографии) может рассматриваться как один из факторов риска развития внутричерепных кровоизлияний и формирования тяжелых неврологических нарушений: эпилепсии, детского церебрального паралича и задержки ментального и моторного развития.

Заключение

Результаты проведенного исследования диктуют необходимость разработки взвешенного подхода к ведению беременности группы риска, основанного на тщательной оценке гематологических показателей женщины и состояния плода. Междисциплинарное ведение и обоснованное коллегиальное решение назначения препаратов, влияющих на гемостаз беременной женщины, позволят снизить риск преждевременной отслойки плаценты с развитием острой гипоксии плода и, как следствие, нетравматического (гипоксического) внутричерепного кровоизлияния у новорожденного. Кроме того, необходима повышенная настороженность и неонатологов, и педиатров, и неврологов относительно более высокого риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния, а также клинически значимых ментальных и двигательных функциональных ограничений у детей, внутриутробно развивавшихся на фоне гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Черданцева С.Ю., Аккарачкова Е.С., Данилина О.М., Новикова Н.Е., Лебедева Д.И., Черданцева Ю.Е. и др. Случаи внутримозговых кровоизлияний у доношенных новорожденных (случайные находки). Фарматека 2019; 26(10): 97–103. [Cherdantseva S.Yu., Akarachkova E.S., Danilina O.M. Novikova N.E., Lebedeva D.I., Cherdantseva Yu.E. et al. Cases of intracerebral hemorrhage in full-term neonates (incidental findings). Farmateka 2019; 26(10): 97–103. (in Russ.)] DOI: 10.18565/pharmateka.2019.10.97-W3
2. Сорокикова Т.В., Чичановская Л.В., Корнюшо Е.М. Клинико-анамнестические и нейросонографические особенности перинатальных поражений центральной нервной системы. Верхневолжский медицинский журнал 2015; 3: 18–20. [Sorokovikova T.V., Chichanovskaja L.V., Kornjusho E.M. Clinico-anamnestic and neurosonographic peculiarities of central nervous system perinatal lesions. Verhnevolskii meditsinskii zhurnal 2015; 3: 18–20. (in Russ.)]
3. Галимова Р.М., Бузаев И.В., Султанова Ю.И., Гумеров А.А. Классификация пери- и интравентрикулярных кровоизлияний у новорожденных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2011; 10(2): 19–23. [Galimova R.M., Buzaev I.V., Sultanova Yu.I., Gumerov A.A. Classification of peri- and intraventricular hemorrhages in newborns. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii 2011; 10(2): 19–23. (in Russ.)]
4. Власюк В.В. Клинико-морфологическая классификация внутрижелудочковых кровоизлияний в мозг. Вопросы современной педиатрии 2013; 12(6): 48–52. [Vlasyuk V.V. Clinical and morphological classification of intraventricular hemorrhages in the brain. Voprosy sovremennoi pediatrii 2013; 12(6): 48–52. (in Russ.)]
5. Saigal S., Ferro M.A., Van Lieshout R.J., Schmidt L.A., Morrison K.M., Boyle M.H. Health-Related Quality of Life Trajectories of Extremely Low Birth Weight Survivors into Adulthood. J Pediatr 2016; 179: 68–73.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.08.018
6. Гайнетдинова Д.Д., Каримова Л.К. Критерии старта медицинской реабилитации и реабилитационная маршрутизация младенцев, перенесших глобальную церебральную ишемию. Детская и подростковая реабилитация 2018; 4(36): 5–11. [Gaynetdinova D.D., Karimova L.K. Criteria for the initiation of medical rehabilitation and routing of infants with global cerebral ischemia. Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya 2018; 4(36): 5–11. (in Russ.)]
7. Стулева Н.С., Мищенко А.Л. Течение COVID-19 у беременных после вспомогательных репродуктивных технологий, получающих низкомолекулярные гепарины. Акушерство, гинекология и репродукция 2021; 15(3): 225–227. [Stuleva N.S., Mishchenko A.L. The course of COVID-19 in pregnant women after assisted reproductive technologies receiving low molecular weight heparins. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktciya 2021; 15(3): 225–227. (in Russ.)]
8. Димитриева О.С., Кумскова М.А., Лаврова П.С., Орел Е.Б., Двирнык В.Н., Горгидзе Л.А., Зозуля Н.И. Влияние наследственных тромбофилий и антифосфолипидного синдрома на течение беременности. Гематология и трансфузиология 2020; 65(S1): 69–69. [Dimitrieva O.S., Kumsikova M.A., Lavrova P.S., Orel E.B., Dvirnyk V.N., Gorgidze L.A., Zozulya N.I. Influence hereditary thrombophilia and antiphospholipid syndrome on the course of pregnancy. Gematologiya i transfuziologiya 2020; 65(S1): 69–69. (in Russ.)]
9. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015; 1: 36–48. [Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii 2015; 1: 36–48. (in Russ.)]
10. Сугурова А.Т., Хусаинова Р.И., Ящук А.Г. Оценка роли полиморфизма генов тромбофилии при бесплодии у женщин из Республики Башкортостан. Медицинская генетика 2022; 21(4): 45–50. [Sugurova A.T., Khusainova R.I., Yashchuk A.G. Evaluation of the role of thrombophilia gene polymorphism in infertility in women from the Republic of Bashkortostan. Meditsinskaya genetika 2022; 21(4): 45–50. (in Russ.)]
11. Дударенкова М.Р., Гладунова Е.П., Кинаяева С.К., Горбунова Е.С. Клинико-экономический анализ медикаментозной коррекции гиперкоагуляционного синдрома у беременных. Известия Самарского научного центра Российской академии наук 2015; 17(2–3): 507–

511. [Dudarenkova M.R., Gladunova E.P., Kshnyaseva S.K., Gorbunova E.S. Clinical and economic analysis of drug correction of hypercoagulation syndrome in pregnant women. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk* 2015; 17(2–3): 507–511. (in Russ.)]
12. Сухих Г.Т., Филиппов О.С., Белокриницкая Т.Е. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. *Проблемы репродукции* 2018; 24(S6): 169–190. [Suhikh G.T., Filippov O.S., Belokrinitskaja T.E. Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. *Problemy reprodukcii* 2018; 24(S6): 169–190. (in Russ.)]
13. Bapat P., Kedar R., Lubetsky A., Matlow J.N., Aleksa K., Berger H., Koren G. Transfer of dabigatran and dabigatran etexilate mesylate across the dually perfused human placenta. *Obstet Gynecol* 2014; 123(6): 1256–1261. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000277
14. Bapat P., Pinto L.S., Lubetsky A., Berger H., Koren G. Rivaroxaban transfer across the dually perfused isolated human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(5): 710.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.065
15. Jacobson R.L., Brewer A., Eis A., Siddiqi T.A., Myatt L. Transfer of aspirin across the perfused human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(4 Pt 1):939–944. DOI: 10.1016/0002-9378(91)90444-v
16. Багрий А.Э., Приколота О.А., Щукина Е.В., Хоменко М.В., Ковыршина Е.Е. Применение антитромботических препаратов при беременности и лактации: взгляд кардиолога/ревматолога (обзор литературы). *Медицинский совет* 2018; 6: 19–25. [Bagry A.E., Prikolota O.A., Schukina E.V., Khomenko M.V., Kovyreshina E.E. Use of antithrombotic agents in pregnancy and lactation: from the viewpoint of the cardiologist/rheumatologist (literature review). *Meditinskii sovet* 2018; 6: 19–25. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2018–6–19–25
17. Михалевиц С.И., Гришкевич А.Н., Марковская Т.В., Гракович Л.Г. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения. *Медицинские новости* 2012; 2: 12–18. [Mihalevich S.I., Gryshkevich A.N., Markovskaya T.V., Grakovich L.G. Habitual miscarriage of pregnancy: social problem, medical decisions. *Meditinskije novosti* 2012; 2:12–18. (in Russ.)]
18. Королева Н.С., Мурашко А.В. Антикоагулянтная терапия при беременности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева* 2014; 1(2): 41–43. [Koroleva N.S., Murashko A.V. Anticoagulant therapy in pregnancy. *Arhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva* 2014; 1(2): 41–43. (in Russ.)]
19. Fogerty A.E. Challenges of Anticoagulation Therapy in Pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017; 19(10): 76. DOI:10.1007/s11936–017–0575-x
20. Boisramé T., Sananès N., Fritz G., Boudier E., Aissi G., Favre R., Langer B. Placental abruption: risk factors, management and maternal/fetal prognosis. Cohort study over 10 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 179: 100–104. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.026
21. Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol* 2014; 41(1): 47–67. DOI: 10.1016/j.clp.2013.09.007
22. Furukawa S., Doi K., Furuta K., Sameshima H. The effect of placental abruption on the outcome of extremely premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(6): 705–708. DOI: 10.3109/14767058.2014.929109
23. Dani C., Poggi C., Bertini G., Pratesi S., Di Tommaso M., Scarselli G., Rubaltelli F.F. Method of delivery and intra-ventricular haemorrhage in extremely preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(12): 1419–1423. DOI: 10.3109/14767051003678218
24. Chen H.-J., Wei K.-L., Zhou C.-L., Yao Y.-J., Yang Y.-J., Fan X.-F. et al. Incidence of brain injuries in premature infants with gestational age ≤ 34 weeks in ten urban hospitals in China. *World J Pediatr* 2013; 9(1): 17–24. DOI: 10.1007/s12519–012–0395–8
25. Сидельникова В.М., Кирюшиников П.А. Гемостаз и беременность. М.: Триада Х, 2004; 208 с. [Sidel'nikova V.M., Kirjushnikov P.A. Hemostasis and pregnancy. M.: Triada X, 2004; 208 p. (in Russ.)]
26. Côté-Poirier G., Bettache N., Côté A.M., Mahone M., Morin F., Cumyn A. et al. Evaluation of Complications in Postpartum Women Receiving Therapeutic Anticoagulation. *Obstet Gynecol* 2020; 136(2):394–401. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003971
27. Snyder E.J., Pruthi S., Hernanz-Schulman M. Characterization of germinal matrix hemorrhage in extremely premature infants: recognition of posterior location and diagnostic pitfalls. *Pediatr Radiol* 2021; 6: 384–347. DOI: 10.1007/s00247–021–05189–3
28. Wu T., Wang Y., Xiong T., Huang S., Tian T., Tang J. et al. Risk factors for the deterioration of periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 13609. DOI: 10.1038/s41598–020–70603-z
29. Тулеева Т.И., Духанбаева Г.А., Есетова А.А., Досыбаева Г.Н. Эпидемиология эпилепсии у детей в Южно-казахстанской области. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2018; 3: 435–438. [Tuleyeva T.I., Dikhanbayeva G.A., Yesetova A.A., Dosybayeva G.N. Epidemiology of epilepsy in children of the south Kazakhstan region. *Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta* 2018; 3: 435–438. (in Russ.)]
30. Дульнев В.В., Зуева Г.А., Кулова О.Ю., Егорова Н.А., Троянова К.Н. Особенности эпидемиологии детского церебрального паралича у детей Тверской области. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2017; 7(7): 1350–1352. [Dul'nev V.V., Zueva G.A., Kulova O.Yu., Egorova N.A., Trojanova K.N. Features of the epidemiology of infantile cerebral palsy in children of the Tver region. *Bjulleten' meditsinskikh internet-konferentsii* 2017; 7(7): 1350–1352. (in Russ.)]

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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.