

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-52-62>

УДК 612.8:616-053.32



Факторы риска нарушения моторного развития у поздних недоношенных детей: проспективное когортное исследование

Е.И. Клещенко^{1,2}, М.П. Яковенко¹✉, Д.А. Каюмова¹, В.Е. Харченко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, пл. Победы, д. 1, г. Краснодар, 350007, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Ежегодно около 11,1 % детей рождаются преждевременно. Благодаря достижениям современных технологий выхаживания в последние десятилетия значимо повысилась выживаемость новорожденных, в том числе недоношенных. Однако, несмотря на ежегодное снижение младенческой смертности, среди недоношенных детей по-прежнему сохраняются высокие риски развития патологии центральной нервной системы, включая формирование двигательных нарушений, таких как детский церебральный паралич. В настоящее время возможности специфического лечения гипоксического перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей ограничены. В связи с этим остается актуальным вопрос составления реабилитационных программ недоношенных детей, перенесших неонатальную реанимацию, с учетом диагностических критериев. **Цель исследования** — определить частоту развития моторных нарушений у поздних недоношенных, требующих после рождения выхаживания в условиях отделения реанимации, к 18 месяцам скорректированного возраста с учетом уровня матриксной металлопротеиназы II типа в сыворотке крови в 40 недель постменструального возраста. **Методы.** Проведено проспективное когортное исследование на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Из 215 недоношенных новорожденных, рожденных на сроке 34–36 недель беременности, требующих выхаживания в условиях реанимации после рождения, в исследование было включено 136 детей с высокими или низкими значениями матриксных металлопротеиназ II типа в 40 недель постменструального возраста. Первую группу составили 44 ребенка с уровнем матриксных металлопротеиназ II типа более 350 нг/мл, вторую группу — 92 ребенка с уровнем матриксных металлопротеиназ II типа менее 160 нг/мл. Оценивались анамнез беременности, родов, неонатальный период, неврологический статус и данные нейровизуализации (нейросонографии). В 18 месяцев скорректированного возраста уровень моторного развития оценивался с учетом количества баллов по шкале INFANIB (Infant Neurological International Battery). **Результаты.** Значимых различий в течении настоящей беременности, родов, неонатального периода, симптомах перинатального поражения нервной системы между группами исследования не отмечалось, за исключением частоты встречаемости хронической фетоплацентарной недостаточности (1 группа — 81,8%, 2 группа — 42,4%, $p < 0,05$). Значимых различий в неврологическом статусе в 40 недель постменструального возраста между группами детей не отмечалось. По данным нейросонографии у всех визуализировалась перивентрикулярная ишемия, а внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция чаще регистрировалась в 1 группе (внутрижелудочковые кровоизлияния: 1 группа — 63,6%, 2 группа — 32,6%, $p < 0,05$; перивентрикулярная лейкомаляция: 1 группа — 40,9%, 2 группа — 15,2%, $p < 0,05$). К 18 месяцам скорректированного возраста среди детей выявлены значимые различия в уровне моторного развития. Так, детский церебральный паралич (68 баллов и менее по шкале Infant Neurological International Battery (INFANIB) сформировался в 1 группе в 25%, а во 2 группе в 3,3% ($p < 0,05$), задержка моторного развития (69–81 балл) отмечалась в 1 группе в 54,6%, во 2 группе в 27,2% ($p < 0,05$), нормальное моторное развитие (82 и более балла) регистрировалось в 1 группе в 20,4%, во 2 группе в 69,5% ($p < 0,05$). В то же время выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты по Чеддоку ($\rho = -0,366$; $p < 0,001$). У поздних недоношенных, требующих после рождения выхаживания в условиях отделения реанимации, с высокими значениями металлопротеиназ II типа в 40 недель постменструального возраста, в сравнении с детьми с низкими значениями металлопротеиназ II типа, к 18 месяцам скорректированного возраста в 7 раз чаще формируется детский церебральный паралич, в два раза чаще задержка моторного развития и в 3 раза реже регистрируется нормальное моторное развитие. **Заключение.** Определение уровня металлопротеиназ II типа в сыворотке крови в 40 недель постменструального возраста позволит обосновать стратегию раннего вмешательства в случае высоких значений металлопротеиназ II типа, которая будет включать динамическое наблюдение у врача-невролога и комплекс интенсивных реабилитационных мероприятий (раннее начало активной и пассивной кинезиотерапии, физиотерапевтические мероприятия, а при необходимости и медикаментозную коррекцию).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: моторное развитие, матриксные металлопротеиназы, недоношенные дети

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Клещенко Е.И., Яковенко М.П., Каюмова Д.А., Харченко В.Е. Факторы риска нарушения моторного развития у поздних недоношенных детей: проспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(1):52–62. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-52-62>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Клещенко Е.И., Яковенко М.П., Каюмова Д.А., Харченко В.Е., 2025

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия) № 61 от 22.03.2018.

ВКЛАДАВТОРОВ: Е. И. Клещенко, М. П. Яковенко, Д. А. Каюмова, В. Е. Харченко — разработка дизайна исследования; М. П. Яковенко, В. Е. Харченко — сбор данных, оценка и интерпретация результатов, М. П. Яковенко — обзор литературы; М. П. Яковенко, Д. А. Каюмова — статистическая обработка данных; М. П. Яковенко — составление черновика рукописи; Е. И. Клещенко, Д. А. Каюмова, В. Е. Харченко — критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний интеллектуального характера. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Яковенко Маргарита Павловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: masturo4ka@yandex.ru.

Получена: 28.02.2024 / Получена после доработки: 14.11.2024 / Принята к публикации: 14.01.2025

Risk factors for impaired motor development in late preterm infants: A prospective cohort study

Elena I. Kleshchenko^{1,2}, Margarita P. Yakovenko¹✉, Dilbar A. Kayumova¹, Valeria E. Kharchenko¹

¹ Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Children's Regional Clinical Hospital, Ministry of Health, Krasnodar Krai, Russia, Pobedy str., 1, Krasnodar, 350007, Russia

ABSTRACT

Background. Approximately 11.1% of children are born prematurely each year. Advances in modern neonatal care technologies have significantly improved the survival rates of newborns, including preterm infants, over the past few decades. However, despite the annual decrease in infant mortality, high risks of developing central nervous system pathologies among preterm infants still exist, including motor impairments, with cerebral palsy among them. Currently, the options for specific treatment of hypoxic perinatal lesions of the central nervous system in preterm infants are limited. Consequently, drawing up rehabilitation programs for preterm infants who have undergone neonatal resuscitation, taking into account diagnostic criteria, remains a pressing issue. **Objectives.** To determine the incidence of motor impairments in late preterm infants requiring neonatal intensive care by 18 months of corrected age, considering the levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in serum at 40 weeks postmenstrual age. **Methods.** A prospective cohort study was conducted on the basis of Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russia. Out of 215 preterm neonates born at 34–36 weeks of gestation who required intensive care after birth, 136 children with either high or low levels of matrix metalloproteinases-2 at 40 weeks postmenstrual age were included in the study. Group 1 consisted of 44 children with a matrix metalloproteinase-2 level greater than 350 ng/mL, while Group 2 comprised 92 children with a matrix metalloproteinase-2 level less than 160 ng/mL. The study assessed pregnancy history, delivery, neonatal period, neurological status, and neuroimaging data (neurosonography). At 18 months of corrected age, motor development was evaluated based on the Infant Neurological International Battery (INFANIB) score. **Results.** No significant differences were observed in the course of pregnancy, delivery, neonatal period, or symptoms of perinatal lesions of the nervous system between the study groups, except for the incidence of chronic fetoplacental insufficiency (Group 1 — 81.8%, Group 2 — 42.4%, $p < 0.05$). No significant differences in neurological status at 40 weeks postmenstrual age were noted between the groups. Neurosonography revealed periventricular ischemia in all cases, while intraventricular hemorrhages and periventricular leukomalacia were more frequently recorded in Group 1 (intraventricular hemorrhages: Group 1 — 63.6%, Group 2 — 32.6%, $p < 0.05$; periventricular leukomalacia: Group 1 — 40.9%, Group 2 — 15.2%, $p < 0.05$). Significant differences in motor development levels were identified by 18 months of corrected age. Cerebral palsy (68 points or fewer on the INFANIB scale) developed in 25% of Group 1 and in 3.3% of Group 2 ($p < 0.05$). Delayed motor development (69–81 points) was observed in 54.6% of Group 1 and in 27.2% of Group 2 ($p < 0.05$), while normal motor development (82 points or more) was recorded in 20.4% of Group 1 and in 69.5% of Group 2 ($p < 0.05$). Additionally, a statistically significant inverse correlation was of moderate strength according to Cheddok ($\rho = -0.366$; $p < 0.001$). In late preterm infants requiring intensive care after birth, those with high levels of MMP-2 at 40 weeks postmenstrual age were seven times more likely to develop cerebral palsy by 18 months of corrected age compared to those with low levels of MMP-2; they also experienced twice the incidence of delayed motor development and three times less frequent normal motor development. **Conclusion.** The determination of matrix metalloproteinase-2 levels in serum at 40 weeks postmenstrual age will support the strategy for early intervention in cases of elevated matrix metalloproteinase-2 levels. This strategy will include dynamic monitoring by a neurologist and a comprehensive set of intensive rehabilitation measures (early initiation of active and passive kinesiotherapy, physiotherapy interventions, and, if necessary, pharmacological correction).

KEYWORDS: motor development, matrix metalloproteinases, premature infants

FOR CITATION: Kleshchenko E.I., Yakovenko M.P., Kayumova D.A., Kharchenko V.E. Risk Factors for Impaired Motor Development in Late Preterm Infants: A Prospective Cohort Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(1):52–62. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-52-62>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia), Minutes No. 61 of March 22, 2018.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: E.I. Kleshchenko, M.P. Yakovenko, D.A. Kayumova, V.E. Kharchenko — concept statement and contribution to the scientific layout; M.P. Yakovenko, V.E. Kharchenko — data collection, analysis and interpretation of the results, M.P. Yakovenko — literature review; M.P. Yakovenko, D.A. Kayumova — statistical analysis; M.P. Yakovenko — drafting the manuscript; E.I. Kleshchenko, D.A. Kayumova, V.E. Kharchenko — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Margarita P. Yakovenko, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics with a Course of Neonatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: masturo4ka@yandex.ru.

Received: 26.02.2024 / **Revised:** 14.11.2024 / **Accepted:** 14.01.2025

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год в мире появляется на свет около 11,1% детей раньше полных 37 недель. При этом доля недоношенных детей увеличивается с каждым годом. Так, в 2020 году в мире родилось 13 400 000 детей раньше срока [1, 2]. Последнее десятилетие является новой эпохой в развитии отечественной неонатологии, которая наступила после выхода приказа № 1687н от 27.12.2011¹ с изменениями критериев живорождения. С того времени усовершенствовались подходы как к реанимации и стабилизации ребенка в родильном зале, так и дальнейшая реанимационная помощь и стратегия выхаживания недоношенных детей [3, 4].

Однако, несмотря на стабильное ежегодное снижение младенческой смертности, среди недоношенных детей все равно сохраняются высокие риски развития патологии центральной нервной системы (ЦНС), включая формирование двигательных нарушений, таких как детский церебральный паралич (ДЦП) [3, 5–7]. У недоношенных новорожденных поражение ЦНС развивается под воздействием многих факторов, зачастую начинается уже внутриутробно в связи с патологией матери (анемия, дефицит макро- и микронутриентов, инфекции и др.), фетоплацентарной недостаточностью (ФПН). Кроме того, поражение ЦНС происходит из-за асфиксии, которая часто сопровождается преждевременными родами [8, 9]. Также нарушению структуры и функции ЦНС в раннем неонатальном периоде в группе недоношенных детей способствуют множество факторов, таких как длительная потребность в респираторной поддержке, зачастую с использованием жестких параметров вентиляции легких, нарушение гемодинамики и пр. [10, 11].

В то же время патологические изменения головного мозга в постнатальном периоде продолжают в течение длительного времени. Так, результаты многих исследований повторных магнитно-резонансных томографий недоношенных детей с перинатальным поражением ЦНС (ПП ЦНС) выявили нарастание структурных изменений в го-

ловном мозге через несколько месяцев после рождения [12–14].

В настоящее время возможности специфического лечения гипоксического ПП ЦНС у недоношенных детей ограничены. К сожалению, не оказали ожидаемого терапевтического эффекта применение барбитуратов, эритропоэтина и магнезии сульфата [15, 16]. В свете вышесказанного на сегодняшний день остро стоит вопрос составления реабилитации и абилитации недоношенных детей, перенесших неонатальную реанимацию. Как правило, реабилитационные мероприятия включают в себя физиотерапевтическое лечение, кинезиотерапию активную и пассивную, а также применение нейропротективных препаратов. На данном этапе все недоношенные дети, перенесшие неонатальную реанимацию, нуждаются в динамическом наблюдении невролога и педиатра. Реабилитационные программы составляются на основании клинических проявлений нарушений моторного развития. Головной мозг ребенка обладает высокой нейропластичностью, следовательно, чем раньше начаты реабилитационные мероприятия в случае тяжелого поражения нервной системы, тем лучше будет исход; с другой стороны, нередко в отношении данной категории детей существует риск полипрагмазии.

До настоящего времени по-прежнему актуален вопрос поиска способа прогнозирования моторных нарушений у недоношенных детей, требующих выхаживания в условиях реанимации после рождения. Также активно обсуждается проблема возможности определения уровня биохимических показателей для прогноза различной патологии у детей, в том числе нарушения моторного развития.

Известно, что при гипоксии в условиях дефицита кислорода под воздействием патологических форм кислорода увеличивается активность матриксных металлопротеиназ (ММП) — протеолитических ферментов, основная роль которых заключается в деградации соединительнотканного матрикса тканей. В зависимости от расщепляемых субстратов внеклеточного матрикса соединительной ткани и структуры каталитического домена ММП делят

¹ Министерство экономического развития Российской Федерации. Приказ от 27 декабря 2011 г. № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи». Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70013066/?ysclid=m66hlylya717754334>

на желатиназы (ММП II типа), стромелизины, коллагеназы и ММП мембранного типа [17–19].

ММП II типа (желатиназы) повреждают гематоэнцефалический барьер путем воздействия на коллаген 9-го типа, входящий в состав его базальной мембраны. Действуя на ангиогенез, они играют роль в нарушении целостности кровеносных сосудов, повреждение которых сопряжено с миграцией лейкоцитов, а лейкоцитарная инфильтрация центральной нервной системы способствует развитию в ней воспалительной реакции. Также точкой приложения желатиназ является основной протеин миелина, повреждение которого при гипоксии или ишемии нарушает миелинизацию нейронов и замедляет восстановление нервной ткани плода и новорожденного [20–22].

В связи с приведенным выше возникло предположение о возможной взаимосвязи уровня ММП II типа в сыворотке крови детей и дальнейшим моторным развитием.

Цель исследования — определить частоту развития моторных нарушений у поздних недоношенных, требующих после рождения выхаживания в условиях отделения реанимации, к 18 месяцам скорректированного возраста с учетом уровня матриксной металлопротеиназы II типа в сыворотке крови в 40 недель постменструального возраста.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Было проведено проспективное когортное исследование. В научную работу включены 215 недоношенных детей, рожденных на сроке 34–36 недель гестации.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ДККБ) (отделение недоношенных детей и отделение катамнеза). Полученные данные анализировались на базе кафедры педиатрии с курсом неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Сроки проведения исследовательской работы: с января 2019 по январь 2023 г. Срок наблюдения за детьми составил 18 месяцев.

Критерии соответствия

Критерии включения

Гестационный возраст при рождении 34–36 недель, установленный диагноз ПП ЦНС, наличие признаков гипоксического поражения головного мозга при проведении нейросонографии (НСГ) в 40 недель постменструального возраста (ПМВ), выхаживание в условиях отделения реанимации после рождения, высокие (более 350 нг/мл)

или низкие (менее 160 нг/мл) значения ММП II типа в сыворотке крови в 40 недель ПМВ.

Критерии не включения

Наличие инфекционного поражения головного мозга, сепсиса, пороков развития головного мозга, гидроцефалии, энцефалодисплазии, средние (160–350 нг/мл) значения ММП II типа в 40 недель ПМВ.

Критерии исключения

Отказ родителей детей принимать дальнейшее участие в исследовании, неявка на осмотр в предусмотренные исследования сроки.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Критериями соответствия были приняты установленные клинически и методом нейровизуализации диагноза ПП ЦНС согласно критериям, разработанным Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) в 2000 году². Критерии не включения также были подтверждены лабораторными данными и результатами НСГ.

Подбор участников в группы

Определение выборки участников проводилось на основании гестационного возраста при рождении, необходимости выхаживания в условиях реанимации после рождения, наличия клинических признаков ПП ЦНС, изменений при проведении нейровизуализации, а также результатов лабораторных данных. В 40 недель ПМВ определялся уровень ММП II типа в сыворотке крови. Дети с высокими значениями ММП II типа (более 350 нг/мл), $n = 44$, составили первую группу, дети с низкими значениями ММП II типа (менее 160 нг/мл), $n = 92$, — вторую группу, дети со средними значениями ММП II типа (160–350 нг/мл), $n = 79$, были исключены.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основными показателями исследования явились выявление различий в анамнезе беременности, родов и неонатального периода, а также характера перинатального поражения нервной системы между детьми, рожденными на 34–36-й неделе гестации и требующих выхаживания в условиях реанимации после рождения, с высокими и низкими значениями ММП II типа в сыворотке крови в 40 недель ПМВ, а также определение взаимосвязи между значениями ММП II типа и уровнем моторного развития в 18 месяцев скорректированного возраста (СВ).

Дополнительные показатели исследования

Добавочные результаты исследования получать не предполагалось.

Методы измерения целевых показателей

Ретроспективно по данным индивидуальных медицинских карт беременной и родильницы проводилась оценка течения настоящей беременности, родов, по данным историй развития и историй болезни новорожденного —

² Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»; Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. Клинические рекомендации. *Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного вследствие перенесенной асфиксии при родах*. Available: <https://raspm.ru/files/encefalopatiya.pdf>

оценка неонатального периода, особенностей перинатального поражения нервной системы. Изучались показатели ММП II типа в сыворотке крови детей в 40 недель ПМВ. Далее проводилось проспективное наблюдение за детьми до 18 месяцев Св.

В 18 месяцев СВ уровень моторного развития (МР) обследуемых оценивался с использованием стандартизированной шкалы Infant Neurological International Battery (INFANIB) [23], позволяющей трактовать результаты исследования мышечно-постурального тонуса и моторных навыков. Данная шкала включает 20 пунктов, в которых оценивается соответствие мышечного тонуса скорригированному гестационному возрасту с учетом симптомов шарфа, пятки до уха, разведения тазобедренных суставов, тыльного сгибания стоп, подколенного угла, формирование постуральных рефлексов, таких как проба за тракцию и цепная выпрямительная реакция, парашютные рефлексы, и больших моторных навыков, таких как самостоятельные перевороты, удерживание позиции на четвереньках, возможность самостоятельно сидеть и стоять у опоры. Получить за каждый пункт можно от 0 до 5 баллов. Суммарная оценка может соответствовать трем состояниям: «патология», «транзиторные нарушения», «норма».

Согласно ключам ответов к шкале INFANIB в 18 месяцев СВ, если у ребенка по результатам обследования по 20 пунктам суммарный балл 68 и менее, то это соответствует «патологии» или грубой задержке моторного развития с формированием неврологического дефицита (ДЦП), если суммарный балл 69–81, то соответствует «транзиторным нарушениям» или темповой задержке моторного развития, а 82 балла и более — «норме» или нормальному моторному развитию.

Все полученные данные регистрировались как в электронных картах, так и в специализированных картах детей.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

В задачи настоящей научно-исследовательской работы не входило определение клиничко-анамнестических предикторов нарушения моторного развития у поздних недоношенных детей, перенесших неонатальную реанимацию. Все факторы, которые бы могли исказить результаты исследования (наличие генерализованного инфекционного процесса, в том числе с поражением головного мозга, пороков развития головного мозга, энцефалодисплазии, гидроцефалии) были зачислены в критерии исключения.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Объем выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистическая обработка данных велась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27 (SPSS: An IBM Company, США). Для анализа номинальных данных в представленном исследовании использовались при минимальном предполагаемом числе менее 10 двусторонний точный критерий Фишера, а при минимальном предполагаемом числе, равном или более 10, использовался критерий χ^2 Пирсона. Для анализа ко-

личественных показателей при распределении, отличном от нормального, применялся критерий Манна — Уитни. Различия определялись как значимые при $p < 0,05$. Также оценивался коэффициент ранговой корреляции Спирмена для оценки корреляционной связи среди всех детей, вошедших в данное исследование, между уровнем значения ММП II типа в 40 недель постменструального возраста, массой тела при рождении, уровнем моторного развития в 18 месяцев скорригированного возраста (для числовой оценки уровня МР использовалось количество баллов по шкале INFANIB в 18 месяцев СВ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Непосредственное формирование выборки недоношенных детей проводилось с учетом гестационного возраста при рождении, необходимости проведения реанимационных мероприятий после рождения, а также на основании клинических критериев включения и невключения. Были отобраны 215 недоношенных детей, у которых в возрасте 40 недель ПМВ в сыворотке крови определялся уровень ММП II типа. На основании лабораторных данных в исследование были включены 136 детей с высокими (более 350 нг/мл) и низкими (менее 160 нг/мл) значениями ММП II типа. Из данного исследования были исключены недоношенные дети с уровнем ММП II типа 160–350 нг/мл ($n = 79$). Дизайн научно-исследовательской работы отражен на рисунке 1.

Характеристика выборки (групп) исследования

В исследование были включены недоношенные дети, рожденные на 34–36-й неделе гестации. При этом различия по полу между группами исследования были статистически не значимы. Так, в 1-й группе количество мальчиков составило 29 (65,9%), девочек 15 (34,1%), во второй группе 50 (54,4%) и 42 (45,6%) соответственно ($p > 0,05$). При сравнении массы тела исследуемых в зависимости от значений ММП II типа в 40 недель ПМВ получены следующие результаты: в первой группе медиана показателя составила 1920 г, (IQR 1790–2200 г), во второй группе — 2040 г (IQR 1860–2265 г), достоверных различий не отмечалось, $p > 0,05$.

Основные результаты исследования

Результаты оценки анамнеза настоящей беременности у матерей исследуемых детей не выявили значимых различий, за исключением частоты встречаемости хронической фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Так, хроническая ФПН во время беременности значимо чаще регистрировалась в 1-й группе, чем во 2-й (1-я группа — 36 детей (81,8%), 2-я группа — 39 детей (42,4%), $p < 0,001$). Анализируя течение неонатального периода по большинству показателей, таких как количество баллов по шкале Апгар, необходимость в проведении инвазивной и неинвазивной искусственной вентиляции легких, оценка дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана, частота регистрации неонатальной пневмонии, неонатальной гипогликемии, неонатальной гипербилирубинемии, нарушений свертываемости крови, электролитных нарушений,

длительность зондового питания, необходимость и длительность парентерального питания, частота развития некротизирующего энтероколита, длительность выхаживания детей в условиях кювета, различия между группами исследования не отмечалось. В то же время анализ неонатального периода демонстрировал более длительную кислородозависимость у детей из 1-й группы (с высокими значениями уровня ММП II типа в 40 недель ПКВ).

Анализ острого периода ПП ЦНС включал в себя регистрацию основных проявлений перинатального поражения нервной системы и отражен в таблице 1. Как видно из представленной таблицы, в остром периоде ПП ЦНС у детей из обеих групп отмечался синдром угнетения (1-я группа — 44 ребенка (100%), 2-я группа — 92 ребенка (100%). Неонатальные судороги регистрировались как у детей из первой группы (9 (20,5%)), так и у детей из второй группы (14 (15,2%)), $p > 0,05$. Внутрочерепная гипертензия отмечалась практически у каждого второго ребенка в обеих группах (1-я группа — 24 (54,5%), 2-я группа — 42 (45,7%), $p > 0,05$). Неонатальная кома отмечалась в анамнезе у двух детей из 1-й группы. Значимых различий в тактике ведения детей с перинатальным поражением нервной системы в остром периоде не было. Проводилась посиндромная терапия в зависимости от представленной клинической картины и соответствовала актуальным клиническим рекомендациям. Кроме того, неонатальный уход являлся неотъемлемой частью ведения всех детей.

В 40 недель ПМВ всем детям проводилась нейросонография (НСГ). По данным НСГ регистрировались следующие патологические изменения: повышение эхогенности перивентрикулярной области, внутривентрикулярные кровоизлияния в стадии лизиса, кистозная и некистозная перивентрикулярная лейкомаляция. Дети с показателями НСГ, соответствовавшими ПМВ, не включались в данное исследование. Результаты проведенной нейровизуализации отражены в таблице 2. Так, повышение эхогенности перивентрикулярных областей визуализировалось у всех детей (1-я группа — 44 (100%), 2-я группа — 92 (100%)), в то же время внутривентрикулярные кровоизлияния отмечались в первой группе значительно чаще (1-я группа — 14 детей (63,6%), 2-я группа — 30 детей (32,6%) случаев ($p < 0,05$)). Перивентрикулярная лейкомаляция также значительно чаще фиксировалась у детей в первой группе



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: ММП — матриксная металлопротеиназа, ПП ЦНС — перинатальное поражение центральной нервной системы, ПМВ — постменструальный возраст, СВ — скорректированный возраст.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviations: ММП — matrix metalloproteinase, ПП ЦНС — perinatal lesion of the central nervous system, ПМВ — postmenstrual age, СВ — corrected age.

Таблица 1. Симптомы перинатального поражения нервной системы в неонатальном периоде

Table 1. Symptoms of perinatal lesions of the nervous system in the neonatal period

Клинические синдромы	1-я группа (n = 44)		2-я группа (n = 92)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	
Синдром угнетения	44	100	92	100	-
Неонатальные судороги	9	20,5	14	15,2	0,470
Внутричерепная гипертензия	24	54,5	42	45,7	0,332
Неонатальная кома	2	4,6	0	0	-

Примечания: таблица составлена авторами; для определения различий использовался при минимальном предполагаемом числе менее 10 — двусторонний точный критерий Фишера, а при минимальном предполагаемом числе равном или более 10 — критерий χ^2 Пирсона.

Notes: the table was compiled by the authors; differences were determined using Fisher's exact test for a minimum expected count of less than 10 and Pearson's χ^2 test for a minimum expected count of 10 or more.

(1-я группа — 18 (40,9%), 2-я группа — 14 (15,2%), $p < 0,05$). В 40 недель ПМВ детей, находящихся на зондовом или парентеральном питании в группах сравнения не отмечалось, в то же время в обеих группах значимых различий по типу вскармливания перед выпиской из отделения выхаживания между детьми не отмечалось (естественное вскармливание: 1-я группа — 8 (18,1%), 2-я группа — 18 (19,6%) ($p > 0,05$), смешанное вскармливание: 1-я группа — 16 (36,4%), 2-я группа — 38 (41,3%) ($p > 0,05$), искусственное вскармливание: 1-я группа — 20 (45,5%), 2-я группа — 36 (39,1%) ($p > 0,05$)).

Клинически значимых различий в неврологическом статусе в 40 недель ПМВ между группами исследования не зафиксировано. Так, в неврологическом статусе у всех детей регистрировались быстрое угасание физиологических рефлексов новорожденного, характерных для данного ПМВ (1-я группа — 44 (100%), 2-я группа — 92 (100%)), и синдромом вегето-висцеральной дисфункции (1-я группа — 44 (100%), 2-я группа — 92 (100%)). Также отмечалась повышенная нервно-рефлекторная возбудимость (1-я группа — 26 (59,1%), 2-я группа — 40 (43,5%), $p > 0,05$), диффузная мышечная гипотония (1-я группа — 42 (95,5%), 2-я группа — 84 (91,3%), $p > 0,05$). Глазная симптоматика и другие признаки внутричерепной гипертензии к 40-й неделе ПМВ у всех детей отсутствовали. Значимой асимметрии при анализе глубоких рефлексов у новорожденных в обеих группах также не было зафиксировано.

Наблюдение за детьми продолжалось до 18 месяцев Св. Все дети были вакцинированы согласно национальному

прививочному календарю. Детям индивидуально рассчитывалось питание с учетом физиологических потребностей в соответствии с национальной программой вскармливания, проводилась профилактика железодефицитной анемии и дефицита витамина D с учетом возраста пациентов. На первом году жизни дети ежемесячно наблюдались у педиатра, раз в три месяца консультировались у детского невролога. Реабилитационные мероприятия проводились всем детям, включенным в исследование, индивидуально в зависимости от клинической картины, без учета данных ММП II типа в 40 недель ПКВ, и включали в себя занятия лечебной и адаптивной физкультурой, физиотерапевтические процедуры в зависимости от клинической картины, общий массаж. В случае гиперсаливации и/или дисфагии детям проводился орофациальный массаж. Превентивная медикаментозная и немедикаментозная терапия детям, вошедшим в данное исследование, не проводилась.

Для оценки мышечно-постурального тонуса и рефлексов в 18 месяцев ПМВ использовалась шкала INFANIB. Каждый ребенок оценивался по 20 пунктам согласно данной шкале, и в зависимости от клинической карты выставлялись баллы за каждый из двадцати пунктов от 0 до 5. Так, к 18 месяцам скорректированного возраста между группами сравнения отмечались статистически значимые различия в уровне моторного развития. Итоги обследования детей по шкале INFANIB представлены в таблице 3. Как видно из нее, грубая задержка моторного развития с формированием стойкого неврологического дефицита (развитие детского церебрального паралича — 68 баллов

Таблица 2. Результаты нейросонографии в 40 недель постменструального возраста
Table 2. Results of neurosonography at 40 weeks postmenstrual age

Клинические синдромы	1-я группа (n = 44)		2-я группа (n = 92)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	
Повышение эхогенности перивентрикулярной области	22	100	46	100	-
Внутрижелудочковые кровоизлияния	14	63,6	30	32,6	0,046
Перивентрикулярная лейкомаляция	18	40,9	14	15,2	<0,001

Примечания: таблица составлена авторами; для определения различий использовался при минимальном предполагаемом числе менее 10 — двусторонний точный критерий Фишера, а при минимальном предполагаемом числе равном или более 10 — критерий χ^2 Пирсона.

Notes: the table was compiled by the authors; differences were determined using Fisher's exact test for a minimum expected count of less than 10 and Pearson's χ^2 test for a minimum expected count of 10 or more.

Таблица 3. Оценка моторного развития в 18 месяцев скорректированного возраста по шкале INFANIB
Table 3. Assessment of motor development at 18 months of corrected age using the INFANIB scale

Клинические синдромы	1-я группа (n = 44)		2-я группа (n = 92)		Уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%	
Патология (68 баллов и менее)	11	25,0	3	3,3	<0,001
Транзиторные нарушения (69–81 балл)	24	54,6	25	27,2	0,002
Норма (82 и более балла)	9	20,4	64	69,5	<0,001

Примечания: таблица составлена авторами; для определения различий использовался при минимальном предполагаемом числе менее 10 — двусторонний точный критерий Фишера, а при минимальном предполагаемом числе равном или более 10 — критерий χ^2 Пирсона. Сокращение: INFANIB — Infant Neurological International Battery.

Notes: the table was compiled by the authors; differences were determined using Fisher's exact test for a minimum expected count of less than 10 and Pearson's χ^2 test for a minimum expected count of 10 or more. Abbreviation: INFANIB — Infant Neurological International Battery.

и менее по шкале INFANIB) регистрировалась у каждого четвертого ребенка из группы детей с высокими значениями ММП II типа в 40 недель ПМВ и лишь у 3 процентов из группы детей с низкими значениями ММП II типа в 40 недель ПМВ ($p < 0,05$), задержка моторного развития (69–81 балл) отмечалась у каждого второго ребенка из первой группы и каждого четвертого из второй группы ($p < 0,05$), нормальное МР (82 и более балла) было зафиксировано лишь у 9 (18,2%) детей из первой группы и 64 (93,5%) из второй ($p < 0,05$).

Для выявления корреляционной связи между массой тела при рождении, уровнем ММП II типа в 40 недель ПМВ, а также уровнем моторного развития в 18 месяцев СВ среди детей, вошедших в данное исследование, рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Между уровнем ММП II типа в 40 недель ПМВ и уровнем моторного развития в 18 месяцев скорректированного возраста была выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты по Чеддоку ($r = -0,366$; $p < 0,001$). Связи же между массой тела при рождении и уровнем ММП II типа в 40 недель ПМВ, а также между массой тела при рождении и уровнем МР в 18 месяцев СВ (количеством баллов по шкале INFANIB) не отмечалось.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительных данных в результате настоящего исследования не было выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

К предикторам неблагоприятных исходов перинатального поражения нервной системы, как правило, относят: отягощенное течение беременности, преждевременные роды, длительное пребывание в отделении реанимации, изменения при проведении НСГ. Все дети, вошедшие в данное исследование, имели высокие риски развития моторных нарушений. При этом к полутора годам среди детей с высокими значениями ММП II типа у половины отмечалась задержка моторного развития (54,6%), а у каждого четвертого сформировался детский церебральный паралич (25,0%). В то же время у большей части детей с низкими значениями ММП II типа регистрировалось нормальное моторное развитие (69,5%), лишь у каждого четвертого зафиксирована задержка моторного развития (27,2%).

Ограничение исследования

Не выявлены.

Интерпретация результатов исследования

В настоящее время не разработано точного способа прогнозирования нарушений моторного развития у детей с ПП ЦНС, в том числе недоношенных детей. Как известно, хроническая внутриутробная гипоксия вносит большой вклад в формирование моторных нарушений [8, 9, 24, 25]. Так, хроническая ФПН регистрировалась в анамнезе беременности матерей у детей 1-й группы в 81,8% и 2-й группы — в 42,4%, $p < 0,05$, что уже является пре-

диктором возможных нарушений МР. Осложнения, ассоциированные с преждевременными родами, нередко являются ведущими причинами пожизненной инвалидности, в том числе формирования грубого неврологического дефицита (ДЦП) [1, 2].

Все дети, включенные в исследование, были рождены раньше срока, а также им требовалось выхаживание в условиях реанимации после рождения. В неонатальном периоде у всех детей были клинические симптомы и синдромы перинатального поражения: синдром угнетения (1-я группа — 100%, 2-я группа — 100%), неонатальные судороги (1-я группа — 20,5%, 2-я группа — 15,2%, $p > 0,05$), внутричерепная гипертензия (1-я группа — 54,5%, 2-я группа — 45,7%, $p > 0,05$), неонатальная кома (1-я группа — 4,6%). Таким образом, значимых различий в клинической картине в неонатальном периоде между детьми не отмечалось.

Анализируя показатели нейровизуализации в 40 недель ПМВ (повышение экзогенности перивентрикулярных областей (1-я группа — 100%, 2-я группа — 100%), внутрижелудочковые кровоизлияния (1-я группа — 63,6%, 2-я группа — 32,6%, $p < 0,05$), перивентрикулярная лейкомаляция (1-я группа — 40,9%, 2-я группа — 15,2%, $p < 0,05$)), можно сделать вывод, что, несмотря на наличие различий между группами исследования, у всех детей имелись изменения, которые могли с большой вероятностью способствовать нарушению моторного развития в дальнейшем.

В 40 недель ПМВ клинически среди групп исследования также различий не отмечалось. В неврологическом статусе фиксировались быстрое угасание рефлексов новорожденного (1-я группа — 100%, 2-я группа — 100%), синдром вегето-висцеральной дисфункции (1-я группа — 100%, 2-я группа — 100%), повышенная нервно-рефлекторная возбудимость (1-я группа — 59,9%, 2-я группа — 43,5%, $p > 0,05$), диффузная мышечная гипотония (1-я группа — 95,5%, 2-я группа — 91,3%, $p > 0,05$).

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что выделить определенную категорию детей на основании данных анамнеза настоящей беременности, гестационного возраста при рождении, анамнеза неонатального периода, клинической картины перинатального поражения ЦНС, а также данных нейровизуализации к моменту выписки из отделения выхаживания новорожденных и перехода в амбулаторно-поликлиническую сеть не представлялось возможным.

После определения уровня ММП II типа в сыворотке крови в 40 недель ПМВ все дети были разделены на две группы. За всеми исследуемыми велось динамическое наблюдение педиатра и невролога в течение полутора лет, в течение которых составлялись и корректировались реабилитационные программы с учетом клинической картины и данных НСГ.

Анализ же МР по шкале INFANIB в 18 месяцев СВ выявил значимые различия между группами исследования. Нормальное моторное развитие (82 и более балла по шкале INFANIB) регистрировалось в 1-й группе в 20,4%, во 2-й группе в 69,5% ($p < 0,05$), задержка моторного

развития (69–81 балл) — в 1-й группе в 54,6%, во 2-й группе в 27,2% ($p < 0,05$), выраженная задержка моторного развития с формированием неврологического дефицита (развитие ДЦП — 68 баллов и менее) сформировалось в 1-й группе в 25,0%, а во 2-й группе в 3,3% ($p < 0,05$).

Также в группе исследуемых детей отмечалась статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты по Чеддоку ($\rho = -0,366$; $p < 0,001$) между уровнем ММП II типа в 40 недель ПМВ и уровнем моторного развития в 18 месяцев скорректированного возраста.

Головной мозг детей, в том числе рожденных недоношенными, обладает высокой нейропластичностью [26, 27]. Поэтому данная категория детей имеет хороший реабилитационный потенциал, даже несмотря на значимые повреждения головного мозга [26]. К сожалению, на сегодняшний день нет абсолютно точного метода диагностики тяжелых последствий ПП ЦНС [28, 29]. Одним из методов, позволяющим расширить возможности прогнозирования нарушения МР у поздних недоношенных детей, требующих выхаживания в условиях отделения реанимации после рождения, является определение уровня ММП II типа в 40 недель ПМВ. Составление реабилитационных программ детям, рожденным на сроке

34–36 недель, требующим выхаживания в условиях отделения реанимации после рождения, с учетом уровня ММП II типа в 40 недель СВ позволит обосновать стратегию раннего вмешательства (реабилитационные и абилитационные мероприятия) в случае высоких значений ММП II типа либо тактику наблюдения в случае низких значений ММП II типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у поздних недоношенных, требующих после рождения выхаживания в условиях отделения реанимации, с высокими значениями ММП II типа в 40 недель ПМВ, в сравнении с детьми с низкими значениями ММП II типа, к 18 месяцам СВ в 7 раз чаще формируется детский церебральный паралич, в 2 раза чаще задержка моторного развития и в 3 раза реже регистрируется нормальное моторное развитие.

Определение уровня ММП II типа в сыворотке крови в 40 недель ПМВ позволит обосновать стратегию раннего вмешательства в случае высоких значений ММП II типа, которая будет включать динамическое наблюдение у врача-невролога и комплекс интенсивных реабилитационных мероприятий (раннее начало активной и пассивной кинезиотерапии, физиотерапевтические мероприятия, а при необходимости и медикаментозную коррекцию).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhatib L, Lewin A, Okwaraji YB, Mahanani WR, Johansson EW, Lavin T, Fernandez DE, Domínguez GG, de Costa A, Cresswell JA, Krasevec J, Lawn JE, Blencowe H, Requejo J, Moran AC. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261–1271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4)
- Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, Prieto-Merino D, Cousens S, Black RE, Liu L. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(2):106–115. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00311-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00311-4)
- Володин Н.Н., Кешишян Е.С., Панкратьева Л.Л., Мостовой А.В., Овсянников Д.Ю., Карпова А.Л., Шувалова М.П., Зубков В.В. Стратегии отечественной неонатологии: вызовы настоящего и взгляд в будущее. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(1):8–20. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-8-20>
- Volodin NN, Keshishyan ES, Pankratieva LL, Mostovoi AV, Ovsyanikov DYU, Karpova AL, Shuvalova MP, Zubkov VV. Strategies of domestic neonatology: challenges of the present and look into the future. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022;101(1):8–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-8-20>
- Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Клинические и структурно-функциональные респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и молодых взрослых. *Терапия*. 2019;5:86–96. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.5.86-96>
- Boitsova EV, Ovsyannikov DYU. Clinical and structural-functional respiratory consequences of bronchopulmonary dysplasia in children, adolescents and young adults. *Therapy*. 2019;5:86–96 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.5.86-96>
- Gallini F, Coppola M, De Rose DU, Maggio L, Arena R, Romano V, Cota F, Ricci D, Romeo DM, Mercuri EM, Vento G. Neurodevelopmental outcomes in very preterm infants: The role of severity of Bronchopulmonary Dysplasia. *Early Hum Dev*. 2021;152:105275. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105275>
- Мостовой А.В., Карпова А.Л., Харитонов Н.Р., Авдей О.В., Ковалева М.А., Петрова А.С., Кондратьев М.В., Мебелова И.И., Ткачук М.И., Змитревич К.В., Сапун О.И., Межинский С.С., Володин Н.Н. Заболеваемость и предикторы летального исхода у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель, получивших порактант альфа разными методами. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(1):27–38. <https://doi.org/10.24110/0031-403x-2022-101-1-27-38>
- Mostovoi AV, Karpova AL, Kharitonova NR, Avdei OV, Kovaleva MA, Petrova AS, Kondratyev MV, Mebelova II, Tkachuk MI, Zmitrevich KV, Sapun OL, Mezhinskiy SS, Volodin NN. Morbidity and predictors of lethal outcome in premature infants who received poractant alpha with gestation age of less than 32 weeks. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022;101(1):27–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403x-2022-101-1-27-38>
- Евсюкова И.И. Недоношенные дети: актуальные проблемы выхаживания и профилактики неблагоприятных последствий. Журнал акушерства и женских болезней. 2021;70(3):93–102. <https://doi.org/10.17816/JOWD65228>
- Evsyukova II. Premature newborns: Actual problems of raising and prevention of adverse consequences. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(3):93–102 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD65228>
- Yates N, Gunn AJ, Bennet L, Dhillion SK, Davidson JO. Preventing Brain Injury in the Preterm Infant—Current Controversies and Potential Therapies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1671. <https://doi.org/10.3390/ijms22041671>
- Galinsky R, Bennet L, Groenendaal F, Lear CA, Tan S, van Bel F, Juul SE, Robertson NJ, Mallard C, Gunn AJ. Magnesium is not consistently neuroprotective for perinatal hypoxia-ischemia in term-equivalent models in preclinical studies: a systematic review. *Dev Neurosci*. 2014;36(2):73–82. <https://doi.org/10.1159/000362206>. PMID: 24854050
- Walter LM, Shepherd KL, Yee A, Horne RSC. Insights into the effects of sleep disordered breathing on the brain in infants and children: Imaging and cerebral oxygenation measurements. *Sleep Med Rev*. 2020;50:101251. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.101251>
- Карпова А.Л., Мостовой А.В., Харитонов Н.Р., Кондакова Н.Н., Ковалева М.А., Мебелова И.И., Ткачук М.И., Карпов Н.Ю. Влияние применения бычьего и свиного сурфактанта у недоношенных новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом на краткосрочные исходы: пилотное многоцентровое исследование. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):161–167. <https://doi.org/10.24110/0031-403x-2020-99-3-161-167>
- Karpova AL, Mostovoi AV, Haritonova NR, Kondakova NN, Kovaleva MA, Mebelova II, Tkachuk MA, Karpov NYU. Effect of bovine and

- porcine surfactant in preterm newborns with respiratory distress syndrome on short term outcomes: a pilot multicenter study. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(3):161–167 (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403x-2020-99-3-161-167>
12. Galinsky R, Lear CA, Dean JM, Wassink G, Dhillon SK, Fraser M, Davidson JO, Bennet L, Gunn AJ. Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(2):126–133. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13629>
 13. Yates NJ, Feindel KW, Mehner A, Beare R, Quick S, Blache D, Pillow JJ, Hunt RW. Ex Vivo MRI Analytical Methods and Brain Pathology in Preterm Lambs Treated with Postnatal Dexamethasone. *Brain Sci*. 2020;10(4):211. <https://doi.org/10.3390/brainsci10040211>
 14. Edwards AD, Redshaw ME, Kennea N, Rivero-Arias O, Gonzales-Cinca N, Nongena P, Ederies M, Falconer S, Chew A, Omar O, Hardy P, Harvey ME, Eddama O, Hayward N, Wurie J, Azzopardi D, Rutherford MA, Counsell S; ePrime Investigators. Effect of MRI on preterm infants and their families: a randomised trial with nested diagnostic and economic evaluation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(1):F15–F21. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313102>
 15. Galinsky R, Bennet L, Groenendaal F, Lear CA, Tan S, van Bel F, Juul SE, Robertson NJ, Mallard C, Gunn AJ. Magnesium is not consistently neuroprotective for perinatal hypoxia-ischemia in term-equivalent models in preclinical studies: a systematic review. *Dev Neurosci*. 2014;36(2):73–82. <https://doi.org/10.1159/000362206>
 16. Doyle LW. Antenatal magnesium sulfate and neuroprotection. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):154–159. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e-3283504da1>
 17. Paim LR, Schreiber R, Matos-Souza JR, Silva AA, Campos LF, Azevedo ER, Alonso K, de Rossi G, Etchebehere M, Gorla JI, Cliquet A Jr, Nadruz W Jr. Oxidized low-density lipoprotein, matrix-metalloproteinase-8 and carotid atherosclerosis in spinal cord injured subjects. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):341–345. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.005>
 18. Yang Y, Hill JW, Rosenberg GA. Multiple roles of metalloproteinases in neurological disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2011;99:241–263. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385504-6.00006-3>
 19. Бениова С.Н., Фиголь С.Ю., Маркелова Е.В. Клиническое значение определения матричных металлопротеиназ у новорожденных с врожденной герпетической инфекцией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(1):46–50. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-46-50>
Beniova SN, Figol SYu, Markelova EV. Clinical significance of the determination of matrix metalloproteinases in newborns with congenital herpes virus infection. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(1):46–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-46-50>
 20. Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Кореновский Ю.В., Колядо О.В. Предикторы тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(3):15–21. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-15-21>
Remneva OV, Fadeeva NI, Korenovskiy YuV, Kolyado OV. Predictors of severe cerebral ischemia in premature infants. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(3):15–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-15-21>
 21. Uzianbaeva L, Yan Y, Joshi T, Yin N, Hsu CD, Hernandez-Andrade E, Mehrmohammadi M. Methods for Monitoring Risk of Hypoxic Damage in Fetal and Neonatal Brains: A Review. *Fetal Diagn Ther*. 2022;49(1–2):1–24. <https://doi.org/10.1159/000520987>
 22. Кореновский Ю.В., Синельникова Л.М., Фильчакова О.Н., Шабалина Ю.В., Ершова Е.Г., Фадеева Н.И., Ельчанинова С.А. Матричные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ при беременности и родах. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;5(2):146–149.
Korenovsky YuV, Sinelnikova LM, Filchakova ON, Shabalina YuV, Yershova YeG, Fadeyeva NI, Yelchaninova SA. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases during pregnancy and delivery. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;5(2):146–149 (In Russ.).
 23. Ellison PH, Horn JL, Browning CA. Construction of an Infant Neurological International Battery (Infanib) for the assessment of neurological integrity in infancy. *Phys Ther*. 1985;65(9):1326–1331. <https://doi.org/10.1093/ptj/65.9.1326>
 24. Hong J, Crawford K, Cavanagh E, da Silva Costa F, Kumar S. Placental growth factor and fetoplacental Doppler indices in combination predict preterm birth reliably in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024;63(5):635–643. <https://doi.org/10.1002/uog.27513>
 25. Кравченко Е.Н., Ларькин В.И., Ларькин И.И. Перинатальные повреждения центральной нервной системы и факторы, способствующие их формированию. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(1):6–60. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-56-60>
Kravchenko EN, Lar'kin VI, Lar'kin II. Perinatal injuries of the fetal nervous system and contributory factors. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2019;64(1):56–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-56-60>
 26. Gschwandtner L, Hartmann M, Oberdorfer L, Furbass F, Klebermas-Schrehof K, Werther T, Stevenson N, Gritsch G, Perko H, Berger A, Kluge T, Giordano V. Deep learning for estimation of functional brain maturation from EEG of premature neonates. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2020 Jul;2020:104–107. <https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9175380>
 27. Winkler I, Sappeler M, Gizewski ER, Kiechl-Kohlendorfer U, Neubauer V, Griesmaier E. Relationship between Brain Function and Microstructural Brain Maturation in Preterm Infants. *Neonatology*. 2024;121(2):213–221. <https://doi.org/10.1159/000535042>
 28. Petrashenko VA, Loboda AM, Smiyani OI, Popov SV, Kasyan SN, Zaitsev IE, Redko EK. Laboratory criteria of perinatal damage of central nervous system at premature newborns. *Wiad Lek*. 2019;72(8):1512–1516.
 29. Tonni G, Leoncini S, Signorini C, Ciccoli L, De Felice C. Pathology of perinatal brain damage: background and oxidative stress markers. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(1):13–20. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3208-6>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Клещенко Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края <https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

Яковенко Маргарита Павловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://orcid.org/0000-0002-8320-5866>

Каюмова Дильбар Абдунабиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3435-1904>

Харченко Валерия Евгеньевна — ассистент кафедры педиатрии с курсом неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0009-2054-6215>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena I. Kleshchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics with a Course of Neonatology, Kuban State Medical University, Ministry of Health, Russian Federation; Chief Physician, Children's Regional Clinical Hospital, Ministry of Health, Krasnodar Krai, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

Margarita P. Yakovenko✉ — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics with a Course of Neonatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-8320-5866>

Dilbar A. Kayumova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics with a Course of Neonatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3435-1904>

Valeria E. Kharchenko — Assistant, Department of Pediatrics with a Course of Neonatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<https://orcid.org/0009-0009-2054-6215>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author