

ՔՆԱՐԻԿ ՎԱՐԴԱՆԻ ՆԻԿՈՂՈՍՅԱՆ

**ԱՆՀԱՍ ՆՈՐԱԾԻՆՆԵՐԻ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ՊԵՐԻՆԱՏԱԼ
ԱԽՏԱՀԱՐՈՒՄՆԵՐԸ ԵՎ ՆՅԱՐԴԱԲԱՆԱԿԱՆ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ
ԵԼՔԵՐԸ ՎԱՂ ՄԱՆԿԱԿԱՆ ՏԱՐԻՔՈՒՄ**

ԺԴ.00.06 – «Մանկաբուժություն»
մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ – 2017

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ

Кнарик Вардановна Никогосян

**Перинатальные поражения головного мозга и исходы
нейроразвития у недоношенных новорожденных
в раннем детском возрасте**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.00.06 – “Педиатрия”

ЕРЕВАН – 2017

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի Գիտակորոդինացիոն խորհրդի նիստում

Գիտական ղեկավար՝ ր.գ.դ. Պ.Ա.Մազմանյան
Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ ր.գ.դ, պրոֆ. Ա.Ա.Սարգսյան
ր.գ.դ. Կ.Հ.Սիմոնյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ «Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ»

Պաշտպանությունը կայանալու է 2017 թ. մայիսի «25»-ին ժ.15:30-ին Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի 028-«Թերապիա» մասնագիտական խորհրդի նիստում:
Հասցե՝ 0025, ք. Երևան, Կորյունի 2:

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ գրադարանում:

Սեղմագիրը առաքված է 2017թ. ապրիլի «21»-ին

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար՝  ր.գ.թ. Լ.Գ.Թունյան

Тема диссертации утверждена на заседании Научно-координационного совета Ереванского Государственного Медицинского Университета им. М. Гераци

Научный руководитель: д.м.н. П.А.Мазманян
Официальные оппоненты: д.м.н, проф. А.А.Саргсян
д.м.н. К.Г.Симонян

Ведущая организация: “Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии”

Защита диссертации состоится 25 мая 2017 г. в 15:30 час. на заседании специализированного совета 028–“Терапия” при Ереванском Государственном Медицинском Университете им. Мхитара Гераци.
Адресу: 0025, г. Ереван, ул. Корюна 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГМУ им. Мхитара Гераци.

Автореферат разослан 21 апреля 2017 г.

Ученый секретарь специализированного совета  к.м.н. Լ.Գ.Թունյան

Թեմայի արդիականությունը

Անհաս նորածինների ծնունդն ամբողջ աշխարհում հետզհետե արդիական ու համատարած առողջապահական խնդիր է դառնում [Frey and Klebanoff 2016]: Անհասության հաճախականությունը ԱՄՆ-ում տատանվում է 11%-ի սահմաններում, Եվրոպական երկրներում՝ 5-7%, Կանադայում կազմում է 6.5% [Goldenberg 2002; Joseph et al. 2001]: Շատ ցածր քաշով (≤ 1500 գ) և շատ անհաս (մինչև 32 շաբաթական գեստացիոն տարիքը) ծնվում են 1-2% դեպքերում: ՀՀ-ում տվյալները համեմատելի են համաշխարհային տվյալների հետ: Ըստ ՀՀ ԱՆ տվյալների [ՀՀ ԱՆ Վիճակագրական տարեգիրք 2015]՝ վերջին 25 տարիների ընթացքում անհասությունը կազմել է 5.7-6.9% (ծայրահեղ ցածր քաշով նորածինները (< 1000 գ)՝ 0.14-0.2%):

Շատ ցածր քաշով ծնված անհաս երեխաները խոցելի խումբ են կազմում ինչպես մահացության և հիվանդացության, այնպես և նյարդաբանական զարգացման շեղումների ու հաշմանդամության զարգացման առումով: Այս խմբի նորածինների մոտ անատոմիական և ֆիզիոլոգիական առանձնահատկությունների պատճառով գլխուղեղի ծանր և կայուն ախտահարումներն ավելի հաճախ են հանդիպում՝ երեխաների այլ խմբերի համեմատությամբ [Costeloe et al. 2012; Fanaroff et al. 2007]: Անհաս ծնված երեխաների մոտ տարբեր ծանրության շեղումների զարգացման բարձր վտանգի պատճառով խիստ կարևոր է դառնում ելքի կանխատեսման հնարավորությունը: Վերջինս թույլ է տալիս գիտականորեն հիմնավորված ինֆորմացիա տրամադրել ծնողներին, վաղ ախտորոշել և բուժական միջամտություններ կազմակերպել շեղումների զարգացման դեպքում, ուսումնասիրել լայն տարածում ունեցող միջամտությունների հեռակա ազդեցությունները և միջոցառումներ կազմակերպել հետևանքները լավացնելու ուղղությամբ [Allen 2002; de Vries et al. 2004; Broitman et al. 2007]: Անհաս ծնված երեխաների զարգացման ելքերն ուսումնասիրող հետազոտությունների հետաքրքրության առարկան թեքվել է դեպի նյարդաբանական զարգացման կանխատեսման բարելավումը: Գլխուղեղի կառուցվածքի և ֆունկցիայի գնահատումը նյարդաբանական զարգացման ելքերը կանխատեսող կարևորագույն գործոններն են [Ciambra et al. 2013; de Vries et al. 2004], ուստի վերջին հետազոտություններից շատերն արժևորում են նեյրոսոնոգրաֆիայի և մագնիտառեզոնանսային տոմոգրաֆիայի դերը:

ՀՀ-ում երբևէ չի կատարվել անհաս երեխաների զարգացումը գնահատող կոհորտային պրոսպեկտիվ հետազոտություն: Բացակայում են անհաս երեխաների կարճաժամկետ և երկարաժամկետ ելքերը և անբարենպաստ ելքերի հիմնական պերինատալ պատճառները լուսաբանող հրապարակված գիտական տվյալները:

Հետազոտության նպատակը

Հետազոտության նպատակն է շատ ցածր քաշով ծնված անհաս երեխաների մոտ ուսումնասիրել գլխուղեղի պերինատալ ախտահարումները և գնահատել նյարդաբանական զարգացման ելքերը վաղ մանկական տարիքում:

Հետազոտության խնդիրները

- Անհասության բարդությունների և մահվան պատճառների ուսումնասիրություն, ռիսկի գործոնների առանձնացում
- Նյարդաբանական զարգացման գնահատում վաղ մանկական տարիքում

(մանկական ուղեղային կաթվածի, մտավոր հետամնացության, խոսքի հապաղման, վարքագծային շեղումների, տեսողական խանգարումների հայտնաբերում), աճի և հիվանդացության ուսումնասիրում

- Նորածնային շրջանի առանձնահատկությունների, գլխուղեղի պերինատալ ախտահարումների և զարգացման շեղումների միջև կապի ուսումնասիրում
- Անհասության բարդությունների վաղ հայտնաբերման և հետագա երկարաժամկետ հսկողության ուղեցույցների մշակում

Աշխատանքի գիտական նորույթը

- ՀՀ-ում առաջին անգամ հաջորդական ուլտրաձայնային քննությունների միջոցով հետազոտվել է անհաս (շատ ցածր քաշով ծնված) և հասուն (առողջ) ծնված նորածինների գլխուղեղը, որը հնարավորություն է տվել գնահատել գլխուղեղի պերինատալ ախտահարումների տարածվածությունը և ծանրության աստիճանը:
- Ստանդարտացված միջազգային ժամանակակից թեստի միջոցով (Բեյլլի երրորդ վերամշակված տարբերակով) հետազոտվել է անհաս և հասուն ծնված երեխաների զարգացման ելքերը վաղ մանկական տարիքում:
- Առանձնացվել են ռիսկի գործոններ անհասության կարճաժամկետ և երկարաժամկետ բարդությունների համար:

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը

- Տույց է տրվել, որ ներյոստոնոգրաֆիան վստահելի և համեմատաբար մատչելի մեթոդ է՝ գլխուղեղի պերինատալ ախտահարումների ախտորոշման բարձր զգայունությամբ:
- Նյարդաբանական զարգացման ելքերի ստացված տվյալները կարող են հիմք հանդիսանալ ռիսկի խմբի երեխաների հետագա զարգացման կանխատեսման համար:
- Ստացված արդյունքները կարևորում են ՀՀ-ում երկարաժամկետ հետևողական հսկողության ծառայության ներդրման անհրաժեշտությունը:
- Գլխուղեղի ներյոստոնոգրաֆիկ հետազոտության և երկարաժամկետ հետևողական հսկողության տվյալները կարելի է կիրառել որպես բուժման որակի գնահատման լրացուցիչ գործիք:

Աշխատանքի նախնական փորձաքննությունը

Աշխատանքը նախնական փորձաքննության նպատակով զեկուցվել է ք. Երևանում Տյուրիխի Մանկական համալսարանական հիվանդանոցի հետ համատեղ կազմակերպված «Ուսուցողական կուրս Նեոնատոլոգիայից» միջազգային կոնֆերանսի շրջանակներում՝ 2015թ. մայիսի 4-ին, Լոս Անջելեսի մանկական հիվանդանոցի հետ համատեղ կազմակերպված «Հայաստանում Նեոնատոլոգիայի զարգացումը» միջազգային համաժողովի ժամանակ՝ 2016թ. հուլիսի 4-ին, ԵՊԲՀ գիտակոորդինացիոն խորհրդի նիստում՝ 2016թ. նոյեմբերի 2-ին:

Հրատարակումներ

Ատենախոսության հիմնական արդյունքներն ամփոփվել են գիտական 7 աշխատանքներում:

Աշխատանքի ծավալը և կառուցվածքը

Ատենախոսությունն ամփոփված է համակարգչային 162 էջում և ներառում է ներածություն, գրականության տեսություն, հետազոտման նյութի և մեթոդների

նկարագրություն, հետազոտության արդյունքների քննարկում, ամփոփում, եզրակացություններ, առաջարկություններ և գրականության ցանկ գլուխները: Աշխատանքը պարունակում է 25 աղյուսակ, 45 նկար, 2 ալգորիթմ: Օգտագործված գրականության ցանկն ընդգրկում է 148 անվանում, որից 147-ը՝ օտար լեզվով: Աշխատանքում ընդգրկված են նաև 2 հավելվածներ:

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հետազոտության նյութը և մեթոդները

Որպես հետազոտվող նյութ ընտրվել են 2012թ. երկու պերինատալ կենտրոններում (Մոր և մանկան առողջության պահպանման գիտահետազոտական կենտրոնում (ՄՄԱՊԳՀԿ) և Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի և մանկաբարձության հանրապետական ինստիտուտում (ՎԱՊՄԳԻ)) ծնված և բուժում ստացած շատ ցածր քաշով անհաս նորածինները (ծնվելիս քաշը ≤ 1500 գ կամ գեստացիոն տարիքը ≤ 32 շաբ.): Որպես հսկիչ խումբ ընտրվել են 2013թ. ՄՄԱՊԳՀԿ-ում ծնված հասուն և առողջ նորածինները (ծնվելիս մարմնի զանգվածը՝ ≥ 2500 գ և գեստացիոն տարիքը 39-41 շաբ.):

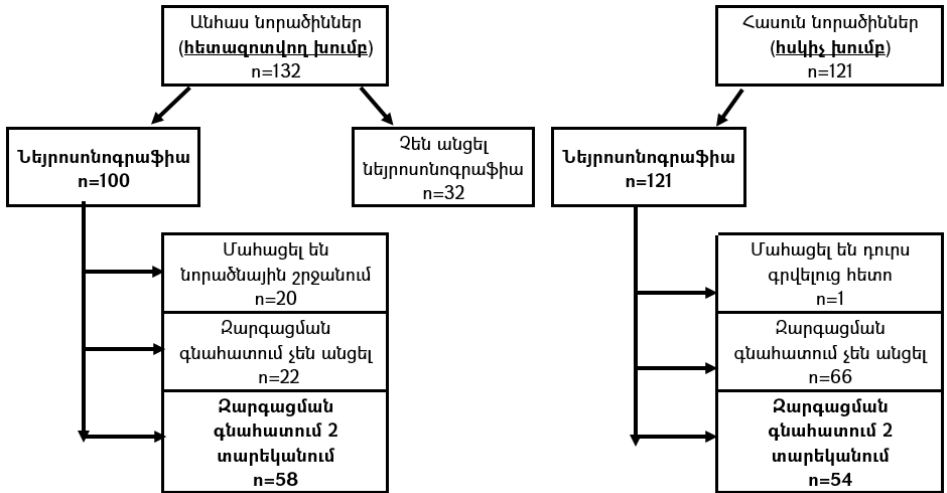
Վերոնջյալ երկու կենտրոններում նշված ժամանակահատվածում ծնվել են 253 նորածին, որոնցից 132-ը՝ շատ ցածր քաշով և շատ անհաս: Նրանցից 32-ը նեյրոսոնոգրաֆիա չանցնելու պատճառով դուրս են մնացել հետազոտությունից (նկար 1): Հետազոտման համար հասանելի 100 նորածինների մոտ կատարվել են գլխուղեղի հաջորդական ուլտրաձայնային քննություններ: Նրանցից 20-ը մահացել են նորածնային շրջանում, իսկ ողջ մնացած 80 երեխաներից 58-ի զարգացումը գնահատվել է վաղ մանկական տարիքում (միջինը երկու տարեկան ճշգրտված հասակում):

Հսկիչ խմբում ընդգրկված բոլոր երեխաները ($n=121$) հետազոտվել են նեյրոսոնոգրաֆիայի միջոցով: Նրանցից 54-ը (45%) վաղ մանկական տարիքում հետազոտվել են զարգացման մանկաբույժի կողմից՝ զարգացման ելքերը գնահատելու նպատակով (նկար 1): Մեկ երեխան մահացել է 10 ամսականում՝ գլխուղեղի քաղցկեղի պատճառով:

Հետազոտության մեթոդները

I. Գլխուղեղի ուլտրաձայնային հետազոտություն (նեյրոսոնոգրաֆիա), որը կատարվել է տեղում՝ նորածնային ինտենսիվ խնամքի բաժանմունքում՝ նորածինների անկողինների մոտ կամ կյուվեզներում, առանց տեղաշարժելու և անհանգստացնելու նորածիններին: Հետազոտությունը կատարվել է շարժական ժամանակակից ուլտրաձայնային սարքի միջոցով (z.one ultra-Convertible Ultrasound System, Zonare Medical Systems Inc, Mountain View, California, USA; 7.5-8 ՄՀց հաճախականությամբ միկրոկոնվեքս C9-4t տվիչ): Նեյրոսոնոգրաֆիկ հետազոտությունը կատարվել է հաջորդական քննությունների միջոցով՝ առաջին հետազոտությունը կատարելով կյանքի առաջին 1-3-րդ օրերին, որքան հնարավոր է վաղ, երկրորդը՝ ծնվելուց 2-3 շաբաթ անց, երրորդը՝ դուրս գրվելիս կամ այլ հիվանդանոց տեղափոխվելիս, իսկ չորրորդը՝ հասունին համարժեք գեստացիայում (39-40 շաբաթ): Հասուն ծնված և հսկիչ խումբ կազմող երեխաներին նեյրոսոնոգրաֆիա կատարվել է մեկ անգամ՝ կյանքի 2-3-րդ օրը: Նկարները պահվել են թվային ֆորմատով՝ հետագա վերանայման

նպատակով: Նկարների մեկնաբանումը կատարվել է երկու անկախ փորձագետների կողմից, այնուհետև համաձայնությամբ ընտրվել է վերջնական ախտորոշումը:



Նկար 1. Հետազոտվող և հսկիչ խմբերի սխեմատիկ նկարագիրը

II. Նյարդաբանական զարգացման ելքերի գնահատումը կատարվել է Բեյլիի ասնդղակի միջոցով՝ երրորդ վերամշակված տարբերակով (Bayley Scale of Infant Development (BSID III)): Գնահատումը կատարվել է զարգացման մանկաբույժի կողմից, ամբողջ հետազոտության ընթացքը նկարահանվել է և պահվել թվային ֆորմատով՝ հետագա վերանայման նպատակով: Թեստն իրենից ներկայացնում է ստանդարտ չափումների հանրագումար՝ երեխաների շարժողական (նուրբ և խոշոր մոտորիկա), խոսքի (ընկալում և արտաբերում), մտավոր, սոցիալ-էմոցիոնալ և հարմարվողական-վարքագծային զարգացման ոլորտներն ուսումնասիրելու համար [Maureen MB et al. 1999]: Գնահատումը կատարվում է միավորային համակարգով [Torras-Mañá M et al. 2014]: Վերջնական միավորների նորմայի սահմանը 7-13 է, իսկ հավաքական միավորներինը՝ 85-115: Նշված սահմաններից ցածր միավորները վկայում են զարգացման հապաղման մասին:

III. Երկու տարեկանում երեխաների աճի ցուցանիշները (մարմնի զանգված, հասակ, գլխի շրջագիծ) համեմատվել են ստանդարտ կորագծերի հետ [WHO growth charts 2009]:

IV. Մոր մոտ սթրեսային ինդեքսը ստուգվել է ստանդարտացված հարցաշարի միջոցով՝ «The Parental Stress Scale» աղբյուրից [Berry and Jones 1995]:

V. Տեսողությունը ստուգվել է ակնաբույժի կողմից: Ակնահատակը գնահատվել է անուղղակի օֆթալմոսկոպիայի միջոցով, ռեֆրակցիայի խանգարումները՝ սկիոսկոպիայի մեթոդով, շլուփյան առկայությունը՝ ըստ Գիրշբերգի:

VI. Վիճակագրական հաշվարկները կատարվել են IBM SPSS Statistics (version 21) համակարգչային ծրագրի միջոցով:

Հետազոտության մասնակցության համար նորածինների ծնողներից վերցվել է գրավոր և բանավոր համաձայնություն: Ծնողներին բաժանվել է նեյրոսոնոգրաֆիկ հետազոտությունը նկարագրող գրքույկներ:

ՍԵՓԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

Նորածնային շրջանի բարդությունների ուսումնասիրումը

Հետազոտության մեջ ընդգրկված 100 անհաս ծնված երեխաների գեստացիոն տարիքը միջինում եղել է 29.5 ± 2.19 շաբ., քաշը ծնվելիս՝ 1250 ± 327 գ: Ամենամեծ գեստացիոն տարիքը և 550 գ մարմնի զանգված, իսկ ամենամեծ գեստացիոն ունեցել է 34 շաբ. և 1410 գ քաշով նորածինը: Վաղաժամ հղիությունների 70%-ն ավարտվել են կեսարյան հատումով, երեխաների 27%-ը ծնվել են բազմապտուղ հղիությունից: Հղիության ընթացքում անտենատալ կորտիկոստերոիդային կանխարգելում իրականացվել է 43% դեպքերում, իսկ ծնվելուց հետո վիտամին K ստացել է նորածինների 39%-ը: Երեխաների 26%-ը ծնվելիս ակտիվ վերակենդանացման միջոցառումների կարիք է ունեցել, 3% դեպքերում՝ ինտուբացիայի անհրաժեշտությամբ: Երեխաներից 73%-ը բաժանմունքից անմիջապես դուրս է գրվել տուն, 4%-ը տեղափոխվել է այլ հիվանդանոց՝ նեղ մասնագիտական բուժօգնություն ստանալու համար, 4%-ը տեղափոխվել է մանկատուն: Երեխաների 20%-ը մահացել է նորածնային ինտենսիվ խնամքի բաժանմունքում (19-ը ծննդատանը, մեկը՝ այլ բուժհաստատություն տեղափոխվելուց հետո): Հսկիչ խմբի մեջ ընդգրկվել են առանց բարդացած մանկաբարձական և նեոնատալ անամնեզի նորածինները (մարմնի զանգվածը՝ 3357 ± 401 գ, գեստացիոն տարիքը՝ 39.5 ± 0.7 շաբ.): Բոլոր երեխաները դուրս են գրվել տուն:

Հետազոտված բոլոր երեխաներն ունեցել են շնչառական խանգարումներ: Նրանցից 83-ի մոտ (83%) այն պայմանավորված է եղել շնչական խանգարումների համախտանիշով, իսկ 17-ի մոտ (17%) հայտնաբերվել են բնածին թոքաբորբի կլինիկական և ռենտգենաբանական նշաններ: Երեխաների 22%-ը թոքերի արհեստական շնչառության իրականացման կարիք է ունեցել: Երեխաների մոտ 32% դեպքերում ախտորոշվել է նեոնատալ սեպսիս, 8% դեպքերում՝ նեկրոզացնող էնտերոկոլիտ: Բրոնխաթոքային դիսպլազիա զարգացել է հինգ երեխայի մոտ (5%): Երեք դեպքում (3%) դիտվել է անհասության ռետինոպաթիա 3-4-րդ աստիճանի:

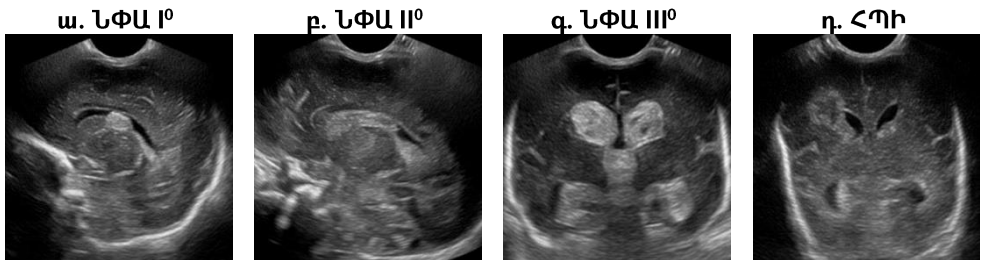
Գլխուղեղի պերինատալ ախտահարումներն անհաս երեխաների շրջանում

Հետազոտության ընթացքում անհաս ծնված երեխաներին կատարվել է գլխուղեղի 341 ուլտրաձայնային քննություն: Ներգանգային արյունազեղում հայտնաբերվել է 17 երեխայի մոտ (աղյուսակ 1): Տասն ունեին ներփորոքային արյունազեղում (ՆՓԱ) III⁰-ի (արյունազեղում ունեցող երեխաների 59%-ը), որոնցից հինգի մոտ ախտորոշվել է նաև ուղեղիկի արյունազեղում: Ինը երեխայի մոտ ախտորոշվել է հեմոռագիկ պարենխիմալ ինֆարկտ (արյունազեղման դեպքերի 53%-ը), որոնցից 7-ն ունեին նաև ՆՓԱ III⁰ (41%) և մեկն ուներ ՆՓԱ I⁰:

Աղյուսակ 1. Ներգանգային արյունազեղումների հաճախականությունը և ծանրությունը

Արյունազեղման տեսակը	Դեպքերի հաճախականություն, n (%)
ՆՓԱ I ⁰	4 (24%)
ՆՓԱ II ⁰	2 (12%)
ՆՓԱ III ⁰	10 (59%)
ՀՊԻ	9 (53%)
ՆՓԱ III ⁰ + ՀՊԻ	7 (41%)

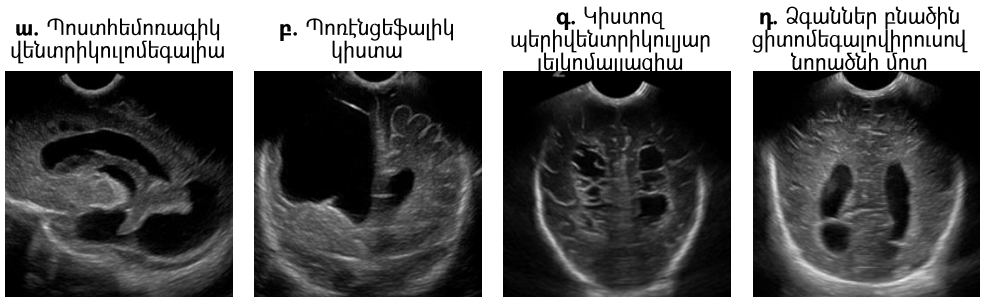
Ծանր աստիճանի ՆՓԱ-ի և ՀՊԻ-ի հանդիպման ընդհանուր հաճախականությունը կազմել է 12%: ՆՓԱ II⁰ հայտնաբերվել է երկու նորածնի մոտ (12%), որոնցից մեկի մոտ հետագայում զարգացել է նաև կիստոզ պերիվենտրիկուլյար լեյկոմալյացիա: ՆՓԱ I⁰ ախտորոշվել է չորս նորածնի մոտ (արյունազեղման դեպքերի 24%-ը): Ներգանգային արյունազեղումներով 17 նորածնից 7-ը (41%) մահացել է նորածնային շրջանում: Նրանցից հինգը (71%) ունեցել են ՆՓԱ III⁰ + ՀՊԻ, մեկն ունեցել է ՆՓԱ III⁰, մեկը՝ ՀՊԻ (նկար 2): Ծանր աստիճանի ՆՓԱ և/կամ ՀՊԻ ունեցող երեխաների 60%-ը մահացել է նորածնային շրջանում: Պոստհեմոռագիկ վենտրիկուլոմեգալիա զարգացել է երեք նորածնի մոտ՝ առանց շունտավորման անհրաժեշտության: Հեմոռագիկ պարենխիմալ ինֆարկտով ողջ մնացած երեխաներից երկուսի մոտ առաջացել են պոռէնցեֆալիկ կիստաներ (նկար 3):



Նկար 2. Վաղ նեյրոսոնոգրաֆիկ ախտահարումներ

Նորածիններից 17-ի մոտ հայտնաբերվել է թեթև աստիճանի միակողմանի կամ երկկողմանի վենտրիկուլոմեգալիա՝ 14 դեպքում առանց ներփորոքային արյունազեղման առկայության: Երեք երեխայի մոտ վենտրիկուլոմեգալիան պահպանվել է մինչև հասուն գեստացիոն տարիքը, մեկ դեպքում այն պայմանավորված է եղել բնածին ցիտոմեգալովիրուսային վարակի առկայությամբ:

Երկկողմանի պերիվենտրիկուլյար էխոգենություն դիտվել է երեխաների 80%-ի մոտ: Նրանցից 34-ի մոտ էխոգենությունը պահպանվել է 2-3 շաբաթ տևողությամբ, 20-ի մոտ՝ 4-10 շաբաթ, իսկ 17-ի մոտ՝ մինչև հասունին համարժեք գեստացիոն տարիքը: Երեք երեխայի մոտ զարգացել է կիստոզ պերիվենտրիկուլյար լեյկոմալյացիա:



Նկար 3. Ուշ նեյրոսոնոգրաֆիկ ախտահարումներ

Անսպասելի հայտնաբերում էր երեխաների ավելի քան կեսի մոտ բազալ հանգույցների և թալամոնների դիֆուզ էխոգենությունը, որը որոշ երեխաների մոտ արդեն երևում էր 36 շաբաթ պոստկոնցեստուալ տարիքում, իսկ դեպքերի մեկ

երրորդում զուգակցված էր էքստրացերեբրալ տարածության և միջկիսագնդային ճեղքի լայնացման հետ: Սուբէպենդիմալ կիստաներ կողմնային փորոքների առաջային եղջյուրներում դիտվել է չորս նորաձնի մոտ: Յոթ երեխայի մոտ ակտորոշվել է անոթային հյուսակի կիստա, ևս յոթի մոտ՝ լենտիկուլոստրիար վասկուլոպաթիա:

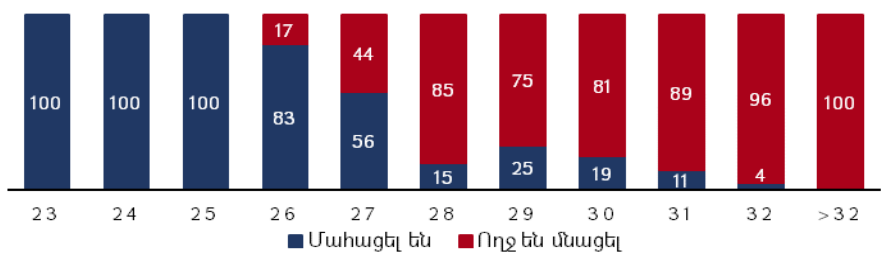
Կառուցված հաստվածում էխոգենություն՝ ոչ բնորոշ ներփորոքային արյունազեղումներին, զարգացել է կյանքի երկրորդ շաբաթից հետո 40 նորաձնի մոտ՝ առավել արտահայտված դառնալով ուշ քննությունների ժամանակ և 22 նորաձնի մոտ (55%) կիստոզ վերափոխումով:

Հասուն ծնված առողջ երեխաների շրջանում կատարված նեյրոսոնոգրաֆիայի արդյունքները բացարձակ նորմալ են եղել 79% դեպքերում: Ծանր ակտահարումներ չեն հայտնաբերվել: Առավել հաճախ հայտնաբերված ակտահարումը լենտիկուլոստրիար վասկուլոպաթիան է եղել՝ 9 երեխայի մոտ (7.4%), սպիտակ նյութի ֆոկալ պերիտրիգոնալ հիպերէխոգենությունը՝ 8 երեխայի մոտ (6.6%), սուբէպենդիմալ պսևդոկիստաները՝ երկուսի մոտ (1.6%), անոթային հյուսակի կիստան՝ երեքի մոտ (2.5%) և կողմնային փորոքների ասիմետրիան՝ չորս նորաձնի մոտ (3.3%): Արյունազեղման դեպքեր հասուն ծնված երեխաների մոտ չեն գրանցվել:

Համեմատվել են անհաս և հասուն ծնված երեխաների մոտ գլխուղեղի ակտահարումների հանդիպման հաճախականությունը: Անհաս երեխաների մոտ տրիգոնալ պերիվենտրիկուլյար էխոգենություն, կողմնային փորոքների ասիմետրիա և ներգանգային արյունազեղումներ հավաստիորեն ավելի հաճախ են հանդիպել հասունների համեմատ ($p < 0.05$):

Մահվան պատճառների ուսումնասիրություն

Նեոնատալ մահացությունն անհաս նորաձինների հետազոտված կոհորտում կազմել է 20%: Մահացած երեխաների գեստացիոն տարիքը միջինում կազմել է 27 շաբ. (ՍՇ՝ 2.4 շաբ.), մարմնի զանգվածը՝ 914 գ (ՍՇ՝ 241 գ): Մահացությունն ըստ գեստացիոն տարիքի ներկայացված է նկար 4-ում: Մահացած նորաձինների 63%-ն ունեցել են ծայրահեղ ցածր քաշ ծնվելիս (<1000 գ), իսկ 74%-ը ծնվել են մինչև 28 շաբաթ գեստացիոն տարիքը: Երեխաների միջին տարիքը մահանալիս եղել է 17 օր (95% վատահեղիության գործակիցը՝ 9-23):



Նկար 4. Մահացությունը (%) ըստ ծնվելիս գեստացիոն տարիքի (շաբ.)

Շնչառական համակարգի հիվանդությունների պատճառով (շնչառական խանգարումների համախտանիշ, բնածին թոքաբորբ) մահվան ելք դիտվել է 3 երեխայի մոտ, ինֆեկցիոն բարդություններից (նեկրոզացնող էնտերոկոլիտ, վաղ կամ ուշ նեոնատալ սեպսիս)՝ 10 երեխայի մոտ, ներգանգային արյունազեղումից (ԼՓԱ III⁰,

ՀՊԻ՝ 2 երեխայի մոտ, իսկ ինֆեկցիոն բարդությունների և ներգանգային արյունազեղումների միաժամանակյա առկայության պատճառով մահացել է 5 երեխա:

Անհաս ծնված երեխաների առողջության ուսումնասիրումը վաղ մանկական տարիքում

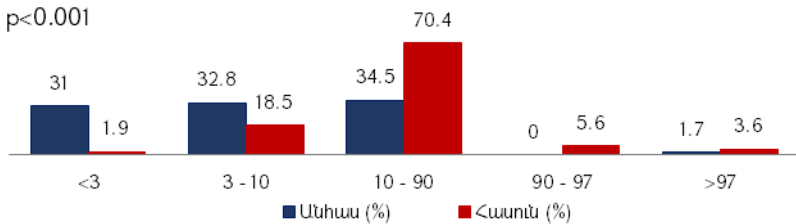
Երկու տարեկան ճշգրտված հասակում զարգացման մանկաբույժի կողմից հետազոտման համար հասանելի են եղել 58 անհաս և 54 հասուն ծնված երեխա՝ որպես հսկիչ խումբ: Հետազոտված անհաս երեխաների գեստացիոն տարիքը միջինում եղել է 30.2 շաբ.(ՄՇ±1.7, ինտերվալը՝ 26-34 շաբ.), քաշը ծնվելիս՝ 1344 գ (ՄՇ±303, ինտերվալը՝ 740-2000 շաբ.), աղջիկ-տղա փոխհարաբերությունը՝ 1.5:1-ի: Հետազոտված հասուն երեխաների գեստացիոն տարիքը միջինում եղել է 39.5 շաբ.(ՄՇ±0.6, ինտերվալը՝ 39-41 շաբ.), քաշը ծնվելիս՝ 3425 գ (ՄՇ±386, ինտերվալը՝ 2740-4300 շաբ.), աղջիկ-տղա փոխհարաբերությունը՝ 1.1:1-ի:

Երեխաների զարգացումը գնահատվել է միջինը 24.7 ամսականում (ՄՇ±1.3, ինտերվալը՝ 23-31 ամս.) անհաս ծնված երեխաների պարագայում և 27.8 ամսականում (ՄՇ±2.3, ինտերվալը՝ 24-31 ամս.) հասուն երեխաների դեպքում: Անհաս ծնված երեխաների մոտ հաշվված է ճշգրտված տարիքը (իրական տարիքից հանվել է անհասությանը պայմանավորված ժամանակահատվածը): Անհաս ծնված երեխաները երկու տարեկանում միջինում կշռել են 11.2 կգ (ՄՇ±1.6), հասունները՝ 12.8 կգ (ՄՇ±1.6), $p=0.001$: Անհաս ծնված երեխաների հասակի միջին ցուցանիշը եղել է 84.3 սմ (ՄՇ±3.9), հասուն ծնված երեխաների մոտ՝ 89.9 սմ (ՄՇ±3.5), $p=0.001$: Անհասների գլխի շրջագիծը միջինում եղել է 47.9 սմ (ՄՇ±1.6), հասուններինը՝ 49.0 սմ (ՄՇ±1.3), $p=0.001$: Երեխաների աճը ստուգվել է նաև ստանդարտացված մեթոդով՝ պերցենտիլային կորերի օգնությամբ (WHO growth charts): Երկու տարեկանում անհաս ծնված երեխաների մարմնի զանգվածը, հասակը և գլխի շրջագիծը վիճակագրորեն ավելի փոքր են եղել ($p<0.001$): Անհաս ծնված երեխաների շրջանում ավելի հաճախ է հանդիպել անբավարար փարթամություն (31% ի համեմատ 1.9%-ի), թերսնուցման վտանգ (32.8% ի համեմատ 18.5%-ի): Անհաս ծնված երեխաների 34.5%-ն ունեցել են տարիքին համապատասխան մարմնի զանգված, մինչդեռ հասունների մոտ այդ ցուցանիշը կազմում է 70.4%: Գիրություն և գիրացման վտանգ դիտվել է հասուն ծնված երեխաների 3.6% և 5.6%-ի մոտ, համապատասխանաբար, մինչդեռ անհասների շրջանում այն 1.7% և 0% է կազմել (նկար 5): Անհաս ծնված երեխաների 19%-ը ցածրահասակ է եղել, մինչդեռ հասուններից միայն 1.9%-ի մոտ է այն դիտվել: Տարիքի նորմայից ցածր գլխի շրջագիծ ունեցել է անհաս ծնված երեխաների 20.7%-ը՝ կազմելով զարգացման հապաղման վտանգ ունեցող երեխաների խումբը: Այն հասունների շրջանում կազմել է 5.6% (նկար 5):

Երեխաների մոտ իմունիզացիայի ներգրավվածության մակարդակն ուսումնասիրելիս հավաստի տարբերություն է հայտնաբերվել անհաս և հասուն ծնված երեխաների միջև: Հասուն ծնվածներն ավելի հաճախ են վակցինացվել ըստ սխեմայի (96.3% ի համեմատ 81%-ի), մինչդեռ անհասների մոտ հաճախակի են եղել ոչ ամբողջական կուրս ստացածերը (15.5% ի համեմատ 3.7%-ի): Երկու տարեկանում հետազոտված երեխաների անամնեստիկ տվյալներից ելնելով ուսումնասիրվել են ռեհոսպիտալիզացիայի տարածվածությունը, հաճախականությունը և պատճառները երկու խմբերի մոտ: Հասուն ծնված երեխաների 64.8%-ը երբեք չի հոսպիտալացվել ծննդատնից դուրս գրվելուց հետո, այնինչ անհասների նույնչափ տոկոսը 1 և ավելի

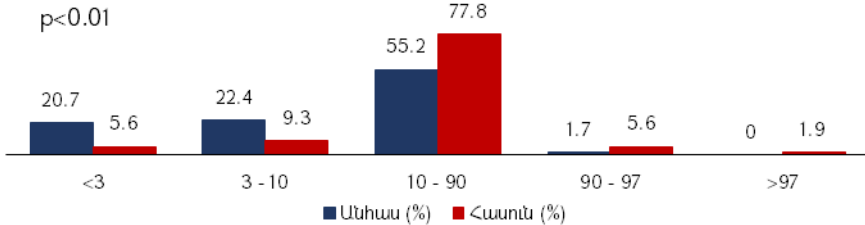
անգամ հոսպիտալացվելու կարիք է ունեցել ($p < 0.01$): Հոսպիտալիզացիայի կարիք ունեցող երեխաների շրջանում ($n=56$, անհաս՝ 37, հասուն՝ 19) հոսպիտալացման պատճառները 50%-ից ավելի դեպքերում եղել են շնչառական համակարգի ինֆեկցիաները, միջինը մեկ երրորդում՝ աղիքային ինֆեկցիաները:

Մարմնի զանգված (%)



<3՝ անբավարար փարթամություն, 3-10՝ թերսնուցման վրանգ, 10-90՝ տարիքին համապատասխան ցուցանիշ, 90-97՝ գիրացման վրանգ, >97՝ գիրություն

Գլխի շրջագիծ (%)



<3՝ միկրոցեֆալիա, 3-97՝ տարիքին համապատասխան ցուցանիշ, >97՝ գլխի ավելցուկային աճ

Նկար 5. Մարմնի զանգվածը և գլխի շրջագիծը պերցենտիլներով

Համեմատվել են անհաս և հասուն ծնված երեխաների շրջանում սնուցման առանձնահատկությունները: Ծննդատնից դուրս գրվելիս հասուն նորածինների 94.4%-ը սնուցվել է միայն կրծքով, մինչդեռ անհաս ծնված երեխաները մեծամասամբ գտնվել են խառը սնուցման պայմաններում ($p < 0.001$): Վեց ամսեկանում և մեկ տարեկանում կրկին անհաս ծնված երեխաներն ավելի հազվադեպ են գտնվել կրծով սնուցման պայմաններում ($p < 0.001$): Կրծքով սնուցումը պաշտպանական նշանակություն է ունեցել հիվանդացության և ռեհոսպիտալիզացիայի անհրաժեշտության առումով ($p < 0.05$):

Ուսումնասիրվել է նաև ծնողների կրթական և մայրերի մոտ սթրեսի մակարդակը: Սթրեսի ինդեքսը անհաս ծնված երեխաների մայրերի մոտ միջինում եղել է 38.6, հասունների մայրերի մոտ՝ 36.2: Տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չէ ($p > 0.1$): Անհաս ծնված երեխաների մայրերն ավելի հաճախ են ունեցել միայն միջնակարգ (34.5% ի համեմատ 13%-ի) կամ թերի մասնագիտական (36.2% ի համեմատ 22.2%-ի) կրթություն: Հայտնաբերված տարբերությունները վիճակագրորեն հավաստի են ($p < 0.001$): Անհասների հայրերի կրթությունը ևս ավելի հաճախ եղել է միջնակարգ կամ թերի մասնագիտական, սակայն հայրերի դեպքում այդ տարբերությունները վիճակագրորեն հավաստի չեն ($p > 0.05$):

ՆՅԱՐԴԱԲԱՆԱԿԱՆ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ԵԼՔԵՐԸ ՎԱՂ ՄԱՆԿԱԿԱՆ ՀԱՍԱԿՈՒՄ

Մտավոր զարգացում

Միջինը երկու տարեկան ճշգրտված հասակում զարգացման գնահատում անցած 58 անհաս և 54 հասուն ծնված երեխաների մտավոր կարողությունները ստուգելիս էական տարբերություններ են հայտնաբերվել վերջնական և հավաքական միավորների միջև: Անհաս ծնված երեխաների մտավոր զարգացման վերջնական միավորի միջին ցուցանիշը 10 է (ՄՇ±1.86; ինտերվալ՝ 6-15), հավաքական միավորի միջին ցուցանիշը՝ 100.1 (ՄՇ±9.25; ինտերվալ՝ 80-125): Հասուն ծնված երեխաներն ավելի բարձր միավորներ են հավաքել՝ 11.1 (ՄՇ±2.05; ինտերվալ՝ 6-16) և 105.1 (ՄՇ±10.3; ինտերվալ՝ 80-130) համապատասխանաբար ($p < 0.05$), չնայած որ առավելագույն և նվազագույն սահմանների առումով էական տարբերություններ չեն եղել: Անհաս ծնված երեխաների 5.2%-ի և հասունների 1.9%-ի մոտ հայտնաբերվել է մտավոր հետամնացություն: Խմբերի միջև տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չէ ($p = 0.6$): Հավաքական միավորների միջոցով կատարվել է նաև զարգացման որակական քննություն (130 և ավելի միավոր՝ շատ բարձր զարգացում, 120-129 միավոր՝ բարձր, 110-119 միավոր՝ միջինից բարձր, 90-109 միավոր՝ միջին, 80-89 միավոր՝ միջինից ցածր, 70-79 միավոր՝ սահմանագծային, 69 և պակաս միավոր՝ ծայրահեղ ցածր զարգացում), որի արդյունքում ծանր մտավոր հետամնացություն չի հայտնաբերվել ոչ մի երեխայի մոտ (աղյուսակ 2): Հասուն ծնված երեխաների 5.6%-ը և անհասների 5.2%-ն ունեցել են միջինից ցածր զարգացում: Անհասների գերակշռող մեծամասնությունը՝ 77.6%-ը, ունեցել է միջին զարգացում: Միջինից բարձր և բարձր զարգացում ավելի հաճախ է հանդիպել հասուն ծնվածների մոտ (37% ի համեմատ 17.2%-ի):

Աղյուսակ 2. Երեխաների զարգացման որակական բնութագրերը

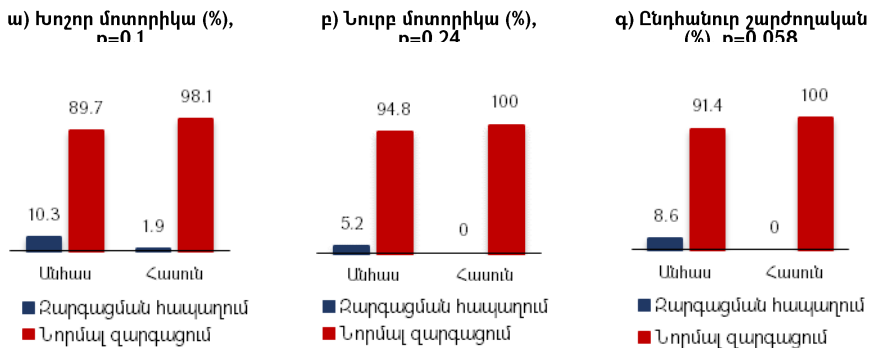
Զարգացման որակական բնութագիր	Մտավոր զարգացում		Շարժողական զարգացում		Խոսքի զարգացում	
	Անհաս (%)	Հասուն (%)	Անհաս (%)	Հասուն (%)	Անհաս (%)	Հասուն (%)
Ծայրահեղ ցածր	0	0	1.7	0	3.4	0
Սահմանագծային	0	0	6.9	0	10.3	5.6
Միջինից ցածր	5.2	5.6	13.8	5.6	22.4	14.8
Միջին	77.6	55.6	50	38.9	43.1	40.7
Միջինից բարձր	15.5	29.6	24.1	44.4	20.7	35.2
Բարձր	1.7	7.4	3.4	11.1	0	3.7
Շատ բարձր	0	1.9	0	0	0	0

Շարժողական զարգացում

Անհաս ծնված երեխաների խոշոր մոտորիկայի վերջնական միավորի միջին ցուցանիշը 8.8 է (ՄՇ±2.7; ինտերվալ՝ 1-15), նույն մոտորիկայի վերջնական միավորը՝ 10.9 (ՄՇ±2.2; ինտերվալ՝ 6-14): Շարժողական զարգացման հավաքական միավորը միջինում կազմել է 99.2 (ՄՇ±13.2; ինտերվալ՝ 61-127): Հասուն ծնված երեխաների դեպքում նշված միավորները եղել են համապատասխանաբար 11.1 (ՄՇ±2.1; ինտերվալ՝ 6-15), 11.9 (ՄՇ±1.6; ինտերվալ՝ 8-14) և 109.3 (ՄՇ±9.7; ինտերվալ՝ 85-124): Երկու խմբերի միջև առկա են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ($p < 0.05$):

Նկար 6-ում ներկայացվել է անհաս և հասուն ծնված երեխաների նուրբ և խոշոր մոտորիկայի, ինչպես նաև ընդհանուր շարժողական զարգացման հետամնացության հաճախականությունը: Խոշոր մոտորիկայի զարգացման խանգարում դիտվել է 10.3% անհաս ծնված երեխաների մոտ, մինչդեռ հասունների մոտ այն կազմել է 1.9%: Նուրբ մոտորիկայի խանգարում հասուն ծնված երեխաների մոտ չի հայտնաբերվել, այնինչ անհասների 5.2%-ի մոտ այն ակնառու է եղել ($p>0.05$): Ընդհանուր շարժողական հապաղում ունեցել են անհասների 8.6%-ը: Նրանց մեծամասնության մոտ ախտորոշվել է մանկական ուղեղային կաթված (ՄՈՒԿ):

Աղյուսակ 2-ում ներկայացված է երեխաների շարժողական զարգացման որակական գնահատականը: Սահմանագծային և ծայրահեղ ցածր զարգացում ունեցել են անհասների համապատասխանաբար 6.9%-ը և 1.7%-ը: Հասուն ծնված երեխաները ավելի հաճախ են ցուցաբերել բարձր և միջինից բարձր զարգացում անհաս ծնված երեխաների համեմատ ($p<0.05$):



Նկար 6. Շարժողական հետամնացությունը երեխաների շրջանում

Անհաս ծնված վեց երեխայի մոտ ախտորոշվել է մանկական ուղեղային կաթված: Նրանցից երեքի մոտ ՄՈՒԿ-ը եղել ծանր աստիճանի (երեխաները չէին կարողանում ինքնուրույն նստել կամ քայլել): Նրանց մոտ խոշոր մոտորիկան Բեյլիի սանդղակով 1 էր (նորման՝ 7-13), նուրբ մոտորիկան էապես ախտահարված չէր: ՄՈՒԿ-ով մյուս երեք երեխաների մոտ շարժողական զարգացումն առանց էական հապաղումների էր, նրանք տեղաշարժվում էին ինքնուրույն՝ նվազագույն սահմանափակումներով: Երկուսի մոտ ախտորոշվել էր ձախակողմյան հեմիպլեգիա, երրորդի մոտ՝ կվադրիպլեգիա թեթև աստիճանի: Անհաս ծնված երեխաներից մեկի մոտ ախտորոշվել է ոչ ՄՈՒԿ տիպի շարժողական խանգարում՝ երրորդ աստիճանի ներփորոքային արյունազեղման և պոստհեմոռագիկ վենտրիկուլոմեգալիայի հետևանքով: Երեխան ինքնուրույն քայլում էր, սակայն ուներ շարժումների կորդիինացման խանգարում:

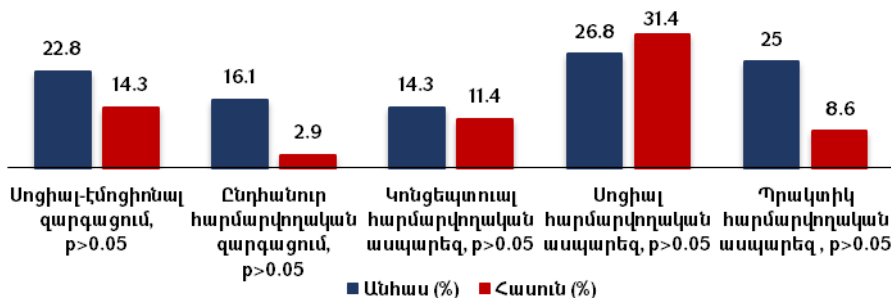
Խոսքի զարգացում

Անհաս ծնված երեխաների խոսքի ընկալման վերջնական միավորը միջինում կազմել է 9.8 (ՍՇ±2.3; ինտերվալ՝ 0-13), հասունների դեպքում՝ 10.9 (ՍՇ±1.9; ինտերվալ՝ 6-15), $p=0.014$, խոսքի արտաբերման վերջնական միավորը միջինում անհասների մոտ կազմել է 8.7 (ՍՇ±2.9; ինտերվալ՝ 0-13), հասունների մոտ՝ 9.9 (ՍՇ±2.9; ինտերվալ՝ 4-14), $p=0.037$, իսկ խոսքի զարգացման հավաքական միավորը՝ 94.9 (ՍՇ±18.1; ինտերվալ՝ 0-

118) անհասների և 102.4 (ՄՇ±12.9; ինտերվալ՝ 71-127) հասունների մոտ, $p=0.018$: Անհաս և հասուն ծնված երեխաների մոտ խոսքի զարգացման տարբերությունները հավաստի են ($p<0.05$)՝ ավելի ցածր ցուցանիշներ ներկայացնելով անհասների շրջանում: Խոսքի ընկալման ոլորտում անհաս ծնված երեխաների 5.2%-ը և հասունների 3.7%-ն ունեին նորմայից ցածր ցուցանիշներ: Խոսքի արտաբերման ոլորտում հապաղման հաճախականությունն էապես բարձր էր՝ հասնելով 24.1% անհասների և 18.5% հասունների մոտ: Խոսքի ընդհանուր զարգացման հապաղում ախտորոշվել է անհասների 20.7%-ի և հասունների 11.1%-ի մոտ: Հապաղման առկայության առումով երկու խմբերի միջև նշանակալի տարբերություններ չկան ($p>0.05$): Խոսքի զարգացման որակական բնութագրման ժամանակ կրկին էական տարբերություններ չեն հայտնաբերվել երկու խմբերի մոտ ($p<0.05$; աղյուսակ 2): Անհաս ծնված երեխաներից երկուսի մոտ խոսքի արտաբերումն ընդհանրապես զարգացած չէր (մեկ դեպքում՝ պայմանավորված ծանր նեյրոսենսոր խլությամբ):

Սոցիալ-էմոցիոնալ և հարմարվողական-վարքագծային զարգացում

Ծնողների կողմից լրացված հարցաթերթիկների միջոցով անհաս և հասուն ծնված երեխաների շրջանում հետազոտվել է սոցիալ-էմոցիոնալ և հարմարվողական-վարքագծային զարգացման առանձնահատկությունները: Հարմարվողական-վարքագծային զարգացման ոլորտն ունի իր չորս ենթաօլորտները՝ ընդհանուր հարմարվողական բաղադրյալ, կոնցեպտուալ հարմարվողական ասպարեզ, սոցիալ հարմարվողական ասպարեզ և պրակտիկ հարմարվողական ասպարեզ: Նշված ոլորտներում շեղումների հաճախականությունը բերված է նկար 7-ում:



Նկար 7. Շեղումները (%) վարքագծային և սոցիալ-էմոցիոնալ զարգացման ոլորտներում

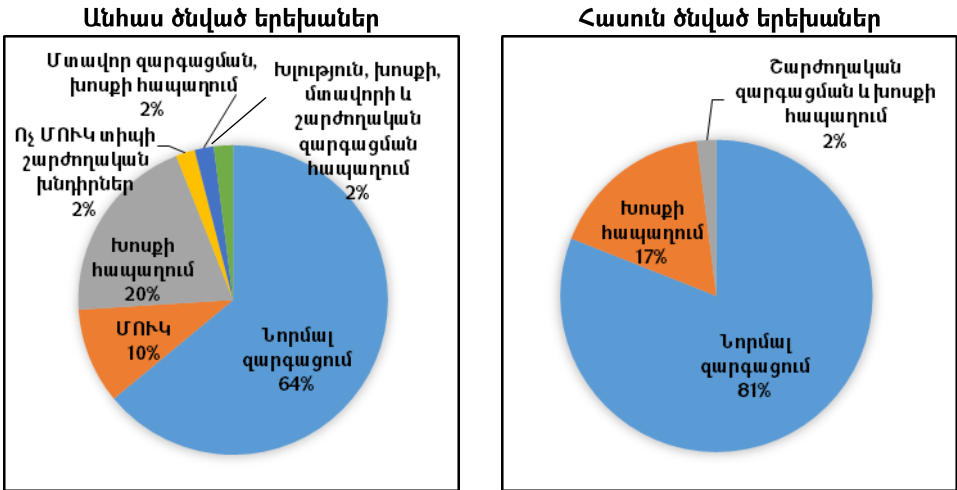
Տեսողական խանգարումներն անհասների շրջանում

Երկու տարեկանում տեսողության ստուգում անցել են 46 անհաս ծնված երեխա: Երեխաների 59%-ն ունեցել են ցածր աստիճանի տեսողական խանգարումներ (հեռատեսություն կամ կարճատեսություն), որը երկու տարեկանում դեռևս համարվում է նորմայի տարբերակ: Երեխաների 8%-ի շրջանում ախտորոշվել է բարդ աստիգմատիզմ (հիպերմետրոպիկ/միոպիկ տիպերի փոխհարաբերությունը՝ 1:1): Միջին ծանրության խնդիրները հանդիպել են 13%-ում (9% հեռատեսություն և 4% կարճատեսություն), բարձր աստիճանի կարճատեսություն՝ 4%-ում: Երեխաներից երկուսը (4%) ունեցել են շլություն, մեկ դեպքում՝ վիրահատական միջամտությամբ: Երեխաների 18%-ի մոտ որևէ շեղում չի հայտնաբերվել: Կուրության դեպք չի արձանագրվել:

Հասուն և անհաս ծնված երեխաների զարգացման ելքերի համեմատական բնութագիրը

Երեխաների զարգացման գնահատման հիման վրա ուսումնասիրվել է տարբեր խնդիրների տարածվածությունն անհաս և հասուն ծնված երեխաների մոտ (նկար 8): Անհասների 64%-ը և հասունների 81%-ն ունեցել են նորմալ զարգացում հետազոտման երեք ոլորտներում (շարժողական, մտավոր, խոսք), անհասների 20%-ը և հասունների 17%-ն ունեցել են խոսքի հապաղում (առավելապես խոսքի արտաբերման ոլորտում): ՄՈՒԿ-ի հաճախականությունն անհասների մոտ 10% է: Հասունների հետազոտված խմբում ՄՈՒԿ-ի դեպք չի հայտնաբերվել: Հետազոտված խմբերի մոտ զարգացման խնդիրների տարածվածության տարբերությունները վիճակագրորեն հավաստի են ($p=0.03$):

Ներգանգային արյունազեղումներով երեխաներից երկուսը՝ ՆՓԱ III⁰-ով և ՀՊԻ-ով, ունեցել են շարժողական խանգարումներ ՄՈՒԿ տիպի, սակայն կարողանում էին քայլել օրթեզների օգնությամբ, մեկը՝ ՆՓԱ III⁰-ով, ուներ ոչ ՄՈՒԿ տիպի շարժողական խանգարում (տոնուսի և ռեֆլեքսների նյարդաբանական շեղումներ, նուրբ և խոշոր մոտորիկայի խանգարում): Երկու երեխա ՆՓԱ II⁰-ով (մեկն ուներ նաև կիստոզ պերիվենտրիկուլյար լեյկոմալյացիա) ունեին ՄՈՒԿ (սպաստիկ հեմիպլեգիա), երեք երեխա ՆՓԱ I⁰-ով ունեին նորմալ զարգացում:



Նկար 8. Զարգացման խնդիրների ընդհանուր տարածվածությունը

Գլխուղեղի պերինատալ ախտահարումների և զարգացման շեղումների ռիսկի գործոններ

Պերինատալ գործոնների և նեոնատալ հիվանդությունների միջև հայտնաբերվել է վիճակագրորեն հավաստի կապ խորեոամնիոնիտի և նեոնատալ սեպսիսի ու բնածին թոքաբորբի զարգացման միջև ($p<0.05$): Պերինատալ գործոններից վաղ նեյրոսոնոգրաֆիկ ախտահարումների համար ռիսկի գործոններ են անտենատալ ստերոիդային կանխարգելման բացակայությունը, որը կապված է ՆՓԱ II-III⁰-ի (84% ի համեմատ 53%-ի, $p=0.037$) և ՀՊԻ-ի հետ (100% ի համեմատ 54%-ի, $p=0.019$), ինչպես

նաև ծնվելիս ինտուիցիան, որը կապված է ՆՓԱ II-III⁰-ի հետ (15.5% ի համեմատ 1%-ի, $p=0.044$): Վիճակագրական մեթոդների օգնությամբ ուսումնասիրվել են տարբեր գործոնների ազդեցությունը մահվան վրա: Էական կապվածություն հայտնաբերվել է ցածր գեստացիոն տարիքի ($p=0.008$), մարմնի զանգվածի ($p=0.01$) և անտենատալ ստերոիդային կանխարգելման բացակայության հետ ($p=0.06$), իսկ նեյրոսոնոգրաֆիկ ախտահարումներից՝ ՀՊԻ-ի հետ ($p=0.002$):

Վիճակագրական ուսումնասիրության միջոցով առանձնացվել են նաև զարգացման հիմնական շեղումների հետ կապված հնարավոր ռիսկի գործոնները: Շարժողական խնդիրների զարգացման տեսանկյունից ռիսկի գործոն են հանդիսացել թոքերի արհեստական շնչառության իրականացումը ($p=0.017$), ՆՓԱ II⁰-ը ($p=0.017$), կիստոզ պերիվենտրիկուլյար լեյկոմալյացիան ($p=0.017$), էքստրացերեբրալ և միջկիսագնդային տարածության լայնացումը ($p=0.016$), վենտրիկուլոմեգալիան հասուն գեստացիայում ($p=0.007$): Խոսքի հապաղման համար ռիսկի գործոն են հանդիսացել պրենատալ ստերոիդային կանխարգելման բացակայությունը ($p=0.028$), արական սեռը ($p=0.032$), սուբէպենդիմալ կիստայի առկայությունը ($p=0.047$), միկրոցեֆալիան մանկական տարիքում ($p=0.03$) և մոր մոտ կրթական ցածր մակարդակը ($p=0.012$): Վարքագծային խանգարման համար ռիսկի գործոն է համարվել կյանքի առաջին օրերին հայտնաբերված վենտրիկուլոմեգալիան ($p=0.019$):

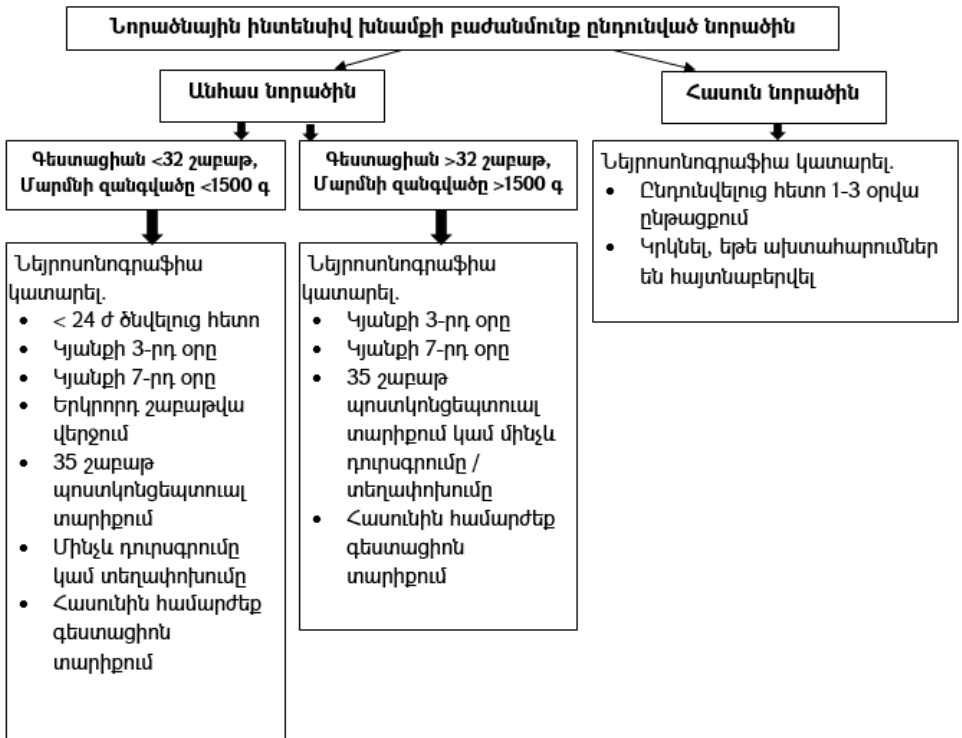
ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Շատ ցածր քաշով ծնված անհաս երեխաների 93%-ի մոտ ախտորոշվել են տարբեր բնույթի և ծանրության նեյրոսոնոգրաֆիկ ախտահարումներ: Հետազոտված կոհորտում ներգանգային արյունազեղումների հաճախականությունը կազմել է 17%: Ծանր աստիճանի ներգանգային արյունազեղումներն ավելի հաճախ են հանդիպել՝ կազմելով արյունազեղման բոլոր դեպքերի 64%-ը: Ներգանգային արյունազեղումների զարգացման համար վիճակագրորեն նշանակալի ռիսկի գործոններ են անտենատալ ստերոիդային կանխարգելման բացակայությունը և ինտուիցիան ծնվելիս:
2. Հետազոտված անհաս նորածինների կոհորտում մահացության մակարդակը հակադարձ համեմատական է ծնվելիս մարմնի զանգվածին և գեստացիոն տարիքին՝ կազմելով 20%: Մահվան գերակշռող պատճառներն են ինֆեկցիոն բարդությունները (50%) և ներգանգային արյունազեղումները (35%):
3. Շատ ցածր քաշով ծնված անհաս նորածինների հետազոտված կոհորտում մանկական ուղեղային կաթված զարգացել է 10% դեպքերում, նուրբ մոտորիկայի խանգարում՝ 5%-ում: Շարժողական խնդիրների զարգացման համար ռիսկի գործոններ են թոքերի արհեստական շնչառության իրականացումը, երկրորդ աստիճանի ներփորոքային արյունազեղումները, կիստոզ պերիվենտրիկուլյար լեյկոմալյացիան:
4. Շատ ցածր քաշով ծնված անհաս երեխաների զարգացման ելքերն ուսումնասիրված կոհորտում մեծ մասամբ բարենպաստ են՝ 64%-ում լինելով բացարձակ նորմալ, 20%-ում ունենալով միայն խոսքի հապաղում: Առաջին աստիճանի ներփորոքային արյունազեղումով երեխաներն ունեցել են նորմալ զարգացում: Հաշմանդամության դեպքերը պայմանավորված են եղել գլխուղեղի պերինատալ ծանր ախտահարումներով:

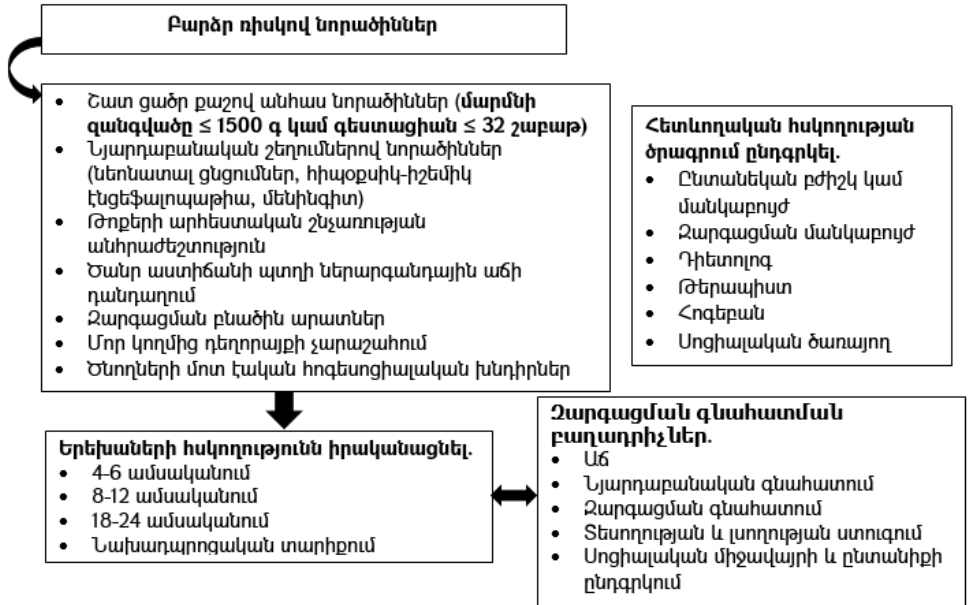
ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

- Հաշվի առնելով անտենատալ ստերոիդային կանխարգելման բացակայության բացասական ազդեցությունը նեոնատալ հիվանդացության և մահացության մակարդակի վրա՝ առաջարկվում է վաղաժամ ծննդաբերության սպառնալիքով բոլոր հղի կանանց կատարել դիսթրես կանխարգելում (անտենատալ ստերոիդային կանխարգելում)՝ ըստ ընդունված ուղեցույցների:
- Ինտենսիվ խնամք ստացող անհաս նորածիններին հարկավոր է կատարել հաջորդական նեյրոսոնոգրաֆիկ քննություններ՝ առաջարկված ժամանակացույցին համապատասխան (ալգորիթմ 1):
- Նորածնային ինտենսիվ խնամքի բաժանմունքներից դուրս գրված և ռիսկի խումբ կազմող երեխաները կարիք ունեն երկարաժամկետ հետևողական հսկողության ծրագրերում ընդգրկվելու (ալգորիթմ 2):
- Գլխուղեղի պերինատալ ախտահարումները և նյարդաբանական զարգացման ելքերի տվյալները պետք է նեոնատալ և մանկաբուժական տարեկան հաշվետվությունների պարտադիր մաս կազմեն:

Ալգորիթմ 1. Նեյրոսոնոգրաֆիայի կատարման ալգորիթմ



Ալգորիթմ 2. Բարձր ռիսկի նորածինների հետևողական հսկողության ծրագրի ալգորիթմ



Ատենախոսության թեմայով հրապարակված աշխատանքների ցանկ

1. Mazmanyany P. A., Nikoghosyan K. V., Kerobyan V. V., Mellor K. J., Diez-Sebastian J., Martinez-Biarge M. and Cowan F. M. (2016), Preterm cranial ultrasound scanning is both feasible and effective in a middle-income country. // Acta Paediatrica. doi:10.1111/apa.13411
2. Մաթևոսյան Ե.Կ., Նիկողոսյան Ք.Վ., Մազմանյան Պ.Ա. Անհաս ծնված երեխաների տեսողական խնդիրները մանկական տարիքում. // Գիտաբժշկական հանդես, Հատոր 2016;11:2, 2016 թ., էջ 43-48
3. Նիկողոսյան Ք.Վ. Վաղ հասակի երեխաների ընդհանուր զարգացման առանձնահատկությունները. // Տեսական և կլինիկական բժշկության հարցեր գիտազործնական հանդես, Հատոր 19, N 3 (106), 2016 թ., էջ 36-40
4. Նիկողոսյան Ք.Վ., Մազմանյան Պ.Ա. Անհասության կարճաժամկետ ելքերը և բարդությունները շատ ցածր քաշով ծնված նորածինների մոտ.// Մանկաբարձություն, գինեկոլոգիա և ներնատոլոգիա գիտազործնական հանդես, Հատոր 10, No 1, 2016 թ., էջ 18-26
5. Նիկողոսյան Ք.Վ., Թովմասյան Ի.Թ., Մազմանյան Պ.Ա. Վաղ հասակի երեխաների շարժողական խանգարումները. // Տեսական և կլինիկական բժշկության հարցեր գիտազործնական հանդես, Հատոր 19, N 2 (105), 2016 թ., էջ 71-76
6. Nikoghosyan K.V., Tovmasyan I.T., Mazmanyany P.A. Neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants at 2 years of corrected age. // The New Armenian Medical Journal, Vol.9 (2015), No 4, p. 61-68
7. Nikoghosyan K.V., Tovmasyan I.T., Mazmanyany P.A. Severity and outcomes of intracranial haemorrhages in very low birth weight infants. // The New Armenian Medical Journal, Vol.9 (2015), No 3, p. 24-31

Кнарик Вардановна Никогосян
Перинатальные поражения головного мозга и исходы нейроразвития у
недоношенных новорожденных в раннем детском возрасте
Резюме

Преждевременные роды постепенно становятся все более распространенной проблемой современного здравоохранения во всем мире. Недоношенные дети с очень низкой массой тела при рождении, являясь уязвимой группой с высокой неонатальной смертностью и заболеваемостью, относятся также к группе высокого риска по поздней неврологической инвалидизации. Ввиду этого, очень важно иметь возможность прогнозировать исход нейроразвития у таких детей. В Армении, состояние здоровья и развитие нервной системы недоношенных детей никогда не исследовалось, а также отсутствуют опубликованные данные о ранних и поздних исходах недоношенных новорожденных и основных перинатальных причинах инвалидизации.

Целью нашего исследования было изучение перинатальных поражений головного мозга у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении и оценка их психомоторного развития в раннем детстве. В исследуемую группу были включены недоношенные дети с очень низкой массой тела при рождении (гестационный возраст ≤ 32 недель и массой тела при рождении ≤ 1500 гр.), рожденные в 2012 году в двух перинатальных центрах (НИЦОЗМР и ИРПАиГ). В контрольную группу вошли здоровые доношенные новорожденные с массой тела при рождении ≥ 2500 г и гестационным возрастом 39-41 недель за тот же период времени в НИЦОЗМР. Средний гестационный возраст в исследуемой группе составил $29,5 \pm 2,19$ недель, а вес при рождении был 1250 ± 327 гр., в то время как в контрольной группе $39,5 \pm 0,7$ нед. и 3357 ± 401 гр. соответственно. Все новорожденные в исследуемой и контрольной группах, в течение неонатального периода проходили серийное ультразвуковое исследование головного мозга, которое выявило отклонения различных типов и степеней тяжести более чем у 90% недоношенных детей. Внутрочерепные кровоизлияния были диагностированы у 17% недоношенных детей, что является высоким показателем по сравнению с данными опубликованными в западных странах. Кроме того, тяжелые внутрочерепные кровоизлияния отмечались гораздо чаще, чем легкие формы (64% против 36%), и они не были связаны с массой тела при рождении и гестационным возрастом. Эти данные опять расходились с данными литературы. Кистозная перивентрикулярная лейкомалация развилась у 3-х детей. Интересной находкой было то, что экзогенность базальных ганглиев и таламуса отмечалась более чем у половины недоношенных детей. У 40% пациентов после 2-й недели жизни развивались необычные очаги гиперэхогенности в каудоталамической зоне, которые становились кистозными в 22% случаев. Среди доношенных новорожденных данные нейросонографии были в норме в 79% случаев, а тяжелые повреждения головного мозга и геморрагические осложнения не были найдены. Неонатальная смертность среди недоношенных детей очень низким весом при рождении составила 20%. Средний гестационный возраст умерших пациентов составлял 27 недель ($CO=2,4$), вес при рождении 914 г ($CO=241$ гр.). Смерть из-за респираторных проблем составила 15%, инфекционных осложнений 50%, внутрочерепных кровоизлияний 10%, как инфекции, так и внутрочерепных кровоизлияний вместе в 25% случаев.

Неврологическая и общая оценка была проведена педиатром развития у 58 недоношенных и 54 детей, рожденных срок. У недоношенных детей по сравнению с доношенными из наиболее часто диагностируемых проблем были: задержка роста (31% против 1,9%; $p < 0.05$), низкий рост (19% против 1,9%; $p < 0.05$) и малая окружность головы (20,7% против 5,6%; $p < 0.05$). Исследование по шкале развития детей раннего возраста (Бейли, третье издание) показало, что 5,2% недоношенных новорожденных и 1,9% родившихся в срок детей имели задержку умственного развития, однако разница не была статистически значимой. Грубые двигательные проблемы были диагностированы у 10,3% недоношенных детей и 1,9% родившихся доношенными. Мелкие двигательные проблемы отмечались в 5,2% случаев. У большинства недоношенных детей с грубыми проблемами опорно-двигательного аппарата был диагностирован детский церебральный паралич. Во время изучения развития речи у детей мы обнаружили, что 24,1% недоношенных и 18,5% доношенных детей имели выразительные коммуникационные проблемы, в то время как проблемы с рецептивными коммуникационными навыками были у 5,2% недоношенных детей и 3,7% родившихся в срок младенцев. Композитная коммуникационная шкала была низкой в 20,7% случаев у недоношенных и 11,1% у доношенных детей. Поведенческие и социально-эмоциональные проблемы были частые находкой, как среди доношенных, так и недоношенных младенцев, достигая показателя более 20% в некоторых категориях ($p > 0,05$). Исследование глаз проведено офтальмологом у 46 недоношенных детей, в скорректированном возрасте два года. Результаты обследования показали, что у 59% пациентов имелись умеренные проблемы со зрением, у 8% осложнились астигматизмом. У 13% имелись проблемы умеренной степени, в то время как 4% детей выявлены серьезные проблемы со зрением. Изучив общее развитие детей, мы можем утверждать, что 64% детей родившихся недоношенными и 81% доношенных детей имели нормальное развитие в 3-х основных областях развития (двигательной, умственной и коммуникационной), у 20% недоношенных новорожденных и 17% доношенных детей были проблемы в коммуникационной сфере. Детский церебральный паралич был диагностирован в 10% случаев только у недоношенных новорожденных. В общей картине развития имелись статистически значимые различия ($p = 0,03$). У всех детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями 1-й степени отмечался нормальный исход развития. Нами выявлено, что отсутствие дородовой профилактики стероидами и интубация после рождения являются факторами риска по развитию тяжелых внутричерепных кровоизлияний. Факторы риска по смертельным исходам были низкий гестационный возраст, низкая масса тела при рождении, отсутствие дородовой стероидной профилактики и геморрагический паренхиматозный инфаркт. Факторами риска по развитию двигательных проблем были искусственная вентиляция легких, внутрижелудочковые кровоизлияния, кистозная перивентрикулярная лейкомаляция и атрофия мозга.

Подводя итог, можно сделать вывод о том, что с помощью последовательных нейросонографических исследований можно успешно диагностировать перинатальные поражения головного мозга непосредственно в отделениях интенсивной терапии новорожденных у койки больного, а также осуществлять программы наблюдения за детьми из группы высокого риска.

Knarik V. Nikoghosyan
Perinatal brain injury and neurodevelopmental outcome
in preterm neonates at early childhood
Summary

Premature birth gradually becomes more widespread and modern healthcare problem worldwide. Preterm infants with very low birth weight make a vulnerable group with high neonatal mortality and morbidity rate, as well as they are at high risk for later neurodevelopmental handicaps. Because of high rate of later disability it is very important to have chance to prognose outcome of such infants. In Armenia, health status and neurodevelopment of preterm infants was never examined before and there is no published data about early and late outcomes of prematurity and main perinatal causes of disability.

The aim of our study was to investigate perinatal brain injury among very low birth weight preterm infants and assess neurodevelopmental outcomes at early childhood. In study group were preterm infants born on 2012 with very low birth weight (gestational age ≤ 32 weeks and birth weight ≤ 1500 gr) at two perinatal centers (RCMCHP and IRHPOG). In control group were term born and healthy neonates with birth weight ≥ 2500 gr and gestational age 39-41 wk born on 2013 at RCMCHP. Mean gestational age of study group was 29.5 ± 2.19 wk and birth weight was 1250 ± 327 gr, while in control group it was 39.5 ± 0.7 wk and 3357 ± 401 gr, respectively. All neonates from study and control group underwent serial cranial ultrasound exams during neonatal period, which reveals different types and severity of brain abnormalities among more than 90% of preterm infants. Intracranial haemorrhage was diagnosed at 17% of preterm infants which is high than published data from western countries. Moreover, severe intracranial haemorrhages were seen much more frequent than mild forms of them (64% vs. 36%) and they were not associated with birth weight and gestational age. This is again not a regular finding according to literature. Bilateral periventricular echogenicity at birth was found in 80% of preterm infants and it continues up to term equivalent age in 17 infants. Cystic periventricular leucomalacia was developed in 3 infants. An interesting finding was basal ganglia and thalamic echogenicity seen in more than half preterm infants. In 40% of patients after 2nd week of life developed unusual caudothalamic echogenicity, which became cystic in 22%. Among term infants cranial ultrasound scans were normal in 79% of cases. Severe brain lesions and haemorrhagic complications were not found. Neonatal mortality rate was 20% among very low birth weight preterm infants. Died patients in average had 27 weeks of gestation (SD=2.4 wk), 914 gr birth weight (SD=241 gr). Death occurred due to respiratory problems (15%), infection complications (50%), intracranial haemorrhages (10%) and both infection and intracranial lesions in 25% of cases.

Neurodevelopmental and general assessment was done in 58 preterm and 54 term born infants by developmental paediatrician. Growth of infants was compared using percentiles of anthropometric parameters (WHO growth charts), which showed significant differences of weight, height and head circumference among both groups ($p < 0.001$). In preterm born infants in comparison with term born ones frequently diagnosed failure to thrive (31% vs. 1.9%), low stature (19% vs. 1.9%) and small head circumference (20.7% vs. 5.6%). Bayley scale of infants' development (third edition) revealed that 5.2% of preterm and 1.9% of term born infants had mental retardation. The difference had no statistical significance.

Comparing qualitative pattern of mental development we found, that vast majority of preterm born infants (77.6%) had middle mental development. High middle and high mental development was more often diagnosed in term born infants (37% vs 17.2%). Gross motor problems diagnosed in 10.3% of preterm and 1.9% of term born infants. Fine motor problems had only preterm infants in 5.2% of cases. Low composite motor score (gross and fine motor problems together) was diagnosed in 8.5% of preterm infants ($p>0.05$). Majority of preterm infants with gross motor problems had cerebral palsy. During examining speech development among children we found that 24.1% preterm and 18.5% term infants had expressive communication problems, while receptive communication was abnormal in 5.2% preterm and 3.7% term born infants. Composite score of communication was low in 20.7% preterm and 11.1% term infants. Behavioural and social-emotional problems were frequent findings among both term and preterm infant, reaching to more than 20% in some subcategories ($p>0.05$). Eye exam was performed in 46 preterm born infants at two years of corrected age by ophthalmologist. The results of examination showed that 59% of patients had mild visual problems, 8% had complicated astigmatism, and 13% had problems of moderate degree, while 4% of infants had severe visual problems. Investigating general development of children we can assert that 64% of preterm born and 81% of term born infants had normal development in 3 main developmental domains (motor, mental and communication), 20% of preterm and 17% of term infants had problems only in communication aspect (mainly expressive speech delay). Cerebral palsy was diagnosed in 10% of cases only in preterm infants. Remained cases (2% from term and 6% from preterm borns) were infants with combined developmental problems. The overall developmental pattern had statistically significant differences ($p=0.03$). Two infants with intracranial haemorrhages (intraventricular haemorrhage of 3rd degree and haemorrhagic parenchymal infarction) had cerebral palsy, one with 3rd degree intraventricular haemorrhage had non-cerebral palsy motor problems, two with 2nd degree intraventricular haemorrhage (one also had cystic periventricular leukomalacia) also had cerebral palsy. All infants with 1st degree intraventricular haemorrhage had normal developmental outcome. Statistical analysis of main findings and potentially associated risk factors showed statistically significant associations between maternal chorioamnionitis and development of neonatal sepsis and congenital pneumonia ($p<0.05$). We found lack of antenatal steroid prophylaxis and intubation at birth as risk factors for the development of intracranial severe haemorrhages. Risk factors for death were low gestational age ($p=0.008$), birth weight ($p=0.01$), lack of antenatal steroid prophylaxis ($p=0.06$) and haemorrhagic parenchymal infarction ($p=0.002$). Risk factors for motor problems were mechanical ventilation, intraventricular haemorrhage, cystic periventricular leukomalacia and brain atrophy ($p<0.05$). Risk factors for speech delay were male gender, subependymal cyst, microcephaly and maternal low educational status ($p<0.05$). Ventriculomegaly at birth was the only factor associated with behavioural problems at early childhood.

Summing up, we can conclude, that serial cranial ultrasound scans can successfully help to investigate perinatal brain lesions directly in neonatal intensive care units at bedside, as well as to do follow up study of high risk infants.

