

O.O. Piga

Гострі питання стану здоров'я та розвитку «пізно недоношених дітей»

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):104-107;doi10.15574/PP.2015.61.104

Резюме. Наведено дані огляду сучасної літератури стосовно стану здоров'я і особливостей розвитку при довгострокових спостереженнях дітей, що народилися в строк вагітності 34-37 тижнів, так званих «пізно недоношених дітей». Більшість дослідників роблять акцент на тому, що ця категорія дітей потребує прицільного моніторингу стану здоров'я і розвитку. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених цьому питанню, існує необхідність довгострокових подальших досліджень. Автори передбачають важливість цієї інформації для сімейного лікаря при наданні медичної допомоги пізно недоношеним дітям.

Ключові слова: пізно недоношені діти, здоров'я, розвиток.

Останніми роками все більше проблемних питань висвітлюється на сторінках професійних видань стосовно наслідків та особливостей розвитку дітей, які народилися в гестаційному віці 34–37 тижнів та відносяться до категорії так званих «пізно недоношених дітей» [9, 32]. В англомовній літературі термін «пізно недоношені діти» або «late preterm infants» став вживатися замість попереднього «майже доношені діти» або «near preterm infants» [18]. На сьогодні все більше даних накопичується про те, що ця категорія дітей має в 3 рази вищу малюкову смертність порівняно з доношеними (7,7 проти 2,5 на 1000 живонароджених) та високу захворюваність унаслідок незрілості органів і систем [1, 4, 18, 31]. Чому ця категорія дітей хвилює науковців та клініцистів?: близько 74% усіх передчасних пологів і 8–9% усіх пологів від загального числа припадає саме на термін гестації 34–37 тижнів [1, 4, 31, 32]. Незважаючи на низький абсолютний ризик смерті та інших ускладнень у пізно недоношених дітей, велика питома вага їх порівняно з дуже (32–28 тижнів гестаційного віку) та екстремально недоношеними (менше 28 тижнів гестаційного віку) дітьми виражається в значному медичному та економічному впливі на демографічний стан населення [14, 26].

У період дитинства пізно недоношені діти мають у 4 рази вищий ризик смерті від вроджених вад розвитку, ніж доношені [9]. Слід зазначити, що затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) поширена серед пізно недоношених дітей, що, своєю чергою, підвищує показник смертності [19, 29]. Навіть якщо виключити вроджені вади розвитку і ЗВУР, відносний ризик смерті вищий серед цієї категорії немовлят [24].

Стан здоров'я пізно недоношених дітей пов'язаний з материнськими допологовими та післяпологовими ускладненнями: хоріоамніонітом, передчасним розривом плодових оболонок, допологовими кровотечами, захворюванням серед матерів (гіпертонією, прееклампсією, цукровим діабетом), курінням матері, неонатальним сепсисом [23]. Підвищують смертність дихальні розлади та висока частота операції кесаревого розтину [13].

Перебіг неонатального періоду в більшості (80%) пізно недоношених дітей не супроводжується ускладненнями [8]. Але натомість порівняно з доношеними вони мають високий ризик реанімації при народженні, жовтяниці, гіпоглікемії, нестабільності температури, апное і респіраторних розладів [9, 18, 19, 24]. У низці робіт доведено, що пізно недоношені діти мають збільшення частоти повторних госпіталізацій після виписки з пологових закладів [22, 33].

Але нас більше зацікавило питання довгострокових результатів розвитку таких дітей. Кількість практичних

спостережень та наукових досліджень довели, що незрілість саме центральної нервової системи (ЦНС) та респіраторної системи можуть у подальшому формувати власну «траєкторію» розвитку таких дітей, тому низка досліджень зосереджена на розвитку нервової системи та дихальної систем. Передвісниками для затримки розвитку можна вважати ті перинатальні чинники, які ушкоджують тканини мозку. Ризик внутрішньоплуночкових крововиливів і перивентрикулярної лейкомаляції в них низький (0,2% до 1,4%) [1]. Існує думка, що ці діти більш вразливі до черепно-мозкової травми, ніж це передбачалося раніше [12]. Деякі дослідження повідомили про те, що ризик розвитку дитячого церебрального паралічу (ДЦП) у пізно недоношених немовлят порівняно з доношеними вищий у 3 рази [3, 16].

Одне дослідження, проведене у Фінляндії протягом 1991–2008 рр., ставило метою порівняння захворюваності й факторів ризику ДЦП у помірно недоношених немовлят, пізно недоношених і дуже недоношених немовлят серед загальної дитячої когорти 1018 302 дітей віком до 7 років. Захворюваність на ДЦП була у 8,7% дуже недоношених немовлят, 2,4% серед помірно недоношених немовлят, 0,6% у пізно недоношених немовлят і у 0,1% доношених дітей. Паралітичні синдроми в дітей залежно від гестаційного віку розподілилися таким чином (табл.).

Визначено фактори підвищеного ризику розвитку ДЦП на фінській популяції дітей. Помірно та пізно недоношеним дітям були притаманні: реанімаційні заходи під час народження (співвідношення шансів (СШ) 1,60; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,01–2,53 і СШ 1,78; 95% ДІ: 1,09–2,90), лікування антибіотиками протягом першої госпіталізації (СШ 1,63; 95% ДІ: 1,08–2,45 і СШ 1,67; 95% ДІ: 1,13–2,44), оцінка за шкалою Апгар менше 7 на першій хвилині життя (СШ 1,70; 95% ДІ: 1,15–2,52 і СШ 1,80; 95% ДІ: 1,21–2,67) і внутрішньочерепного крововиливу (СШ 7,18; 95% ДІ: 3,60–14,3 і СШ 12,8; 95% ДІ: 5,58–29,2) [20]. Дослідники дійшли висновку, що захворюваність на ДЦП нелінійно зростала зі зменшенням гестаційного віку, а помірно та пізно недоношені діти мали значно вищий ризик розвитку ДЦП порівняно з доношеними немовлятами.

Найбільш значущими факторами ризику розвитку ДЦП серед усіх недоношених дітей є асфіксія при народженні й внутрішньочерепні крововиливи. Тому, на думку науковців, для зниження ризику ДЦП потрібні зусилля щодо запобігання та лікування асфіксії, а настанови з менеджменту та оцінки ризику мають першорядне значення для помірно та пізно недоношених дітей.

Ще декілька досліджень довели, що пізно недоношені діти мають низьку успішність у навчанні та поведінкові

Таблиця

Розподіл типів дитячого церебрального паралічу в різних категоріях недоношених немовлят за гестаційним віком

Субтип ДЦП	Гестаційний вік, тижні ^{дні}			
	<32 (дуже недоношені діти) n=6347 (%)	32 – 33 ^{*6} (помірно недоношені діти) n=6799 (%)	34 – 37 ^{*6} (пізно недоношені діти) n=39932 (%)	> 37 (доношені діти) n=965224 (%)
Геміплегія	14,5	23,1	25,3	32,5
Диплегія	38,7	30,0	23,1	12,6
Квадриплегія	6,7	6,9	7,1	6,4
Інші типи	40,0	40,0	44,4	48,4

Примітка: джерело [3].

проблеми. Так, McGowan J. та співавтори, вивчаючи розвиток пізно недоношених дітей віком від 1 до 7 років, виконали огляд 4581 досліджень та дійшли висновку, що в таких дітей порівняно з доношеними підвищений ризик несприятливих результатів розвитку та академічних труднощів вже до 7-річного віку [6].

Триває пошук чинників отриманих клінічних результатів. На сьогодні існує інтерпретація даних розладів у ракурсі дозрівання ЦНС. Відомо, що друга половина вагітності (33–37 тижнів) описується як «критичний період» для розвитку мозку й характеризується швидкими змінами молекулярних, нейрохімічних та/або структурних процесів дозрівання [2]. Тобто, хоча пізно недоношені діти є більш зрілими, ніж дуже недоношені діти, їхній мозок все-таки незрілий і легко ушкоджується за певних ситуацій. Отже, критичні зміни розвитку мозку в останні тижні вагітності недооцінені, а якою мірою позаматкове середовище впливає на процес його дозрівання не вивчено. Кортикальний об'єм мозку збільшується на 50% у період між 34 і 40 тижнями гестації, а 25% розвитку мозочка відбувається протягом цього періоду часу, тому діти уразливі до пошкоджень білої речовини через низку можливих механізмів: порушення розвитку олігодендроцитів від глутамат-індукованої травми, цитокінів і вільних радикалів, відсутність дозрівання залежних антиоксидантних ферментів, які регулюють окислювальний стрес. Постає питання про те, що позаматкове навколишнє середовище є, за своєю суттю, несприятливим для нормального розвитку субстратом для подальших неврологічних ускладнень.

Не менш цікавим є питання, як впливає народження дитини в термін 34–37 тижнів і стан дихальної системи на довгострокові результати. Існують досить суперечливі дані щодо зв'язку пізньої недоношеності та розвитку астми у осіб молодого віку. Goyal N. та ін. на основі ретроспективного когортного дослідження з використанням мережі електронних медичних баз даних показали, що народження в термін 34–37 тижнів може бути окремим фактором ризику для розвитку астми протягом перших 18 місяців життя, проте Abe K. та ін., а також національне когортне шведське дослідження не знайшли зв'язку між пізньою недоношеністю та розвитком астми [11, 20, 25]. Автори, які визначили, що пізно недоношені діти упродовж дитинства мають підвищену частоту респіраторних захворювань, пов'язують її з трьома основними факторами: анатомічно-фізіологічною незрілістю та «критичним періодом» розвитку респіраторної системи; дихальними розладами в неонатальний період та іншими перинатальними проблемами; підвищеною чутливістю до респіраторно-синцитіальної інфекції [27, 28]. У періодичному виданні було опубліковано схему, яка показує паралелізм між розвитком ЦНС та дихальної системи в пізно недоно-

шених дітей та генез розвитку віддалених нервово-психічних і респіраторних захворювань [18].

В останньому систематичному огляді стовно раннього розвитку пізно недоношених дітей, опублікованому в 2011 р. з використанням 9 електронних баз даних (Medline, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Embase, PsycINFO, Maternity and Infant Care databases, LILACS, Science Citation Index, Cochrane Database of Systematic Reviews, National Health Service Centre for Reviews, UK Clinical Research Network and the National Research Register Archive) у період 1980–2010 рр. та оглядом 4581 досліджень, визначалися довгострокові результати. Акценти раннього розвитку, включали неврологічні наслідки, спроможність до навчання, раннє втручання, медичні проблеми та інвалідність, фізичний розвиток [7]. Як показав огляд різних за типом досліджень, віддалені неврологічні наслідки пізно недоношених дітей включають високу частоту дитячого церебрального паралічу та порушень мови порівняно із загальною популяцією дітей, а у віці від 3 до 7 років у таких дітей доведено високу частоту найгіршої академічної успішності.

Переважає частота інвалідності внаслідок захворювань нервової системи, порушень функції зору, слуху та порушень розвитку в пізно недоношених дітей порівняно з доношеними доведена Moster D. та співавторами (СШ 1,5 [95% ДІ: 1,2–1,8]; $p < 0,001$) [24]. Доведено, що частота порушень функції зору (0,8%) та слуху (1,5%) у пізно недоношених дітей не відрізнялася від частоти даних порушень у дітей, які народилися з гестаційним віком 30–33 тижні [10]. Крім того, зареєстровано підвищений ризик розвитку епілепсії в дітей з гестаційним віком 34–36 тижнів порівняно з дітьми, які народилися своєчасно (СШ 1,27; 95% ДІ: 0,69–2,32) [15].

Лише одне популяційне когортне дослідження, проведене в країні із середнім рівнем доходів (Бразилія), стосувалося визначення фізичного розвитку пізно недоношених дітей у корегованому віці 12 та 24 місяців, яке засвідчило підвищений ризик затримки маси тіла та росту (СШ: 3,36; 95% ДІ: 1,56–7,23 і СШ 2,30; 95% ДІ: 1,40–3,77 відповідно) порівняно з дітьми, які народилися в нормальні терміни [17].

І насамкінець, не можна не торкнутися сучасних методів і технологій, які попереджають інвалідність, тяжкі порушення розвитку, розвиток хронічних захворювань, а саме — послугу та сервіс раннього втручання. Як зазначають наші іноземні колеги, які провели ретроспективне когортне дослідження стосовно потреби в послугі раннього втручання, у пізно недоношених новонароджених та дітей з гестаційним віком менше 32 тижнів відсоток потреби в послугі раннього втручання у пізно недоношених дітей був меншим. Тим не менше, після перевірки в дітей, які потрапляли в раннє втручання супутніх захво-

рювань, у тому числі оцінювання на 5-й хвилині життя за шкалою Апгар, отримання кофеїну під час лікування апное недоношених, бронхолегеневої дисплазії, респіраторного дистрес-синдрому та тривалості перебування в шпиталях, не виявлено жодної істотної відмінності між пізно недоношеними та глибоко недоношеними немовлятами [5]. Отже, підводячи підсумок огляду літератури та визначення стану проблеми на теперішній час дітей, які народилися у віці 34–36 тижнів, можна стверджувати, що вони є найбільшою когортою передчасно народжених дітей, знаходяться в групі підвищеного ризику несприятливого розвитку та хронічних захворювань, академічних труднощів, потребують ретельного догляду та розробки

політики щодо профілактики респіраторно-синтиціальної інфекції. Народження дітей у критичний період розвитку плода передбачає низку порушень у стані здоров'я та розвитку, а поліпшення моніторингу за ними та впровадження сучасних технологій ведення таких дітей (скринінгові та діагностичні шкали розвитку, сервісу раннього втручання) сприятимуть економічному ефекту для держави. Набувають необхідності довгострокові подальші дослідження стосовно наслідків народження дітей у термін 34–37 тижнів вагітності. Попередження розвитку довгострокових наслідків порушень стану здоров'я та розвитку пізно недоношених дітей мають включати передусім профілактику передчасних пологів.

ЛІТЕРАТУРА

1. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm / M.J. Teune, S. Bakhuizen, C. Gyamfi Bannerman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — № 205 (4). — P. 374.
2. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth / O. Kapellou, S.J. Counsell, N. Kennea [et al.] // *PLoS Med.* — 2006. — № 3 (8). — P. 265.
3. Cerebral Palsy Among Children Born Moderately and Late Preterm / M. Hirvonen, R. Ojala, P. Korhonen [et al.] // *Pediatrics.* — № 6 (Vol. 134). — P.1584–1593.
4. Cheng Y.W. Perinatal morbidity associated with late preterm deliveries compared with deliveries between 37 and 40 weeks of gestation / Y.W. Cheng, A.J. Kaimal, T.A. Bruckner [et al.] // *BJOG.* — 2011. — № 118 (13). — P. 1446–1454.
5. Comparison of enrollment in interventional therapies between late-preterm and very preterm infants at 12 months' corrected age / J.L. Kalia, P. Visintainer, H.L. Brumberg // *Pediatrics.* — 2009. — № 123 (3). — P. 804–809.
6. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review / J.E. McGowan, F.A. Alderdice, V.A. Holmes, L. Johnston // *Pediatrics.* — 2011. — № 127 (6). — P. 1111–1124.
7. Early Childhood Development of Late-Preterm Infants: A Systematic Review [text] / J.E. McGowan, F.A. Alderdice, V.A. Holmes, L. Johnston // *Pediatrics.* — 2011. — № 6 (Vol. 127). — P. 1111–1124.
8. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk / C.K. Shapiro-Mendoza, K.M. Tomashek, M. Kotelchuck [et al.] // *Pediatrics.* — 2008. — № 121 (2). — P. 322–326.
9. Engle W. «Late-Preterm» Infants: A Population at Risk / William A. Engle, Kay M. Tomashek, Carol Wallman; Committee on Fetus and Newborn // *Pediatrics.* — 2007. — № 6 (Vol. 120). — P. 1390–1401.
10. EPIPAGE Study Group. Neonatal and 5 year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation / S. Marret, P. Ancel, L. Marpeau [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — № 110 (1). — P. 72–80.
11. Goyal N.K. Association of late-preterm birth with asthma in young children: practice-based study/ N.K. Goyal, A.G. Fiks, S.A. Lorch // *Pediatrics.* — 2011. — № 128 (4). — P. 830.
12. Gray matter injury in premature infants with or without periventricular leukomalacia / C.R. Pierson, R.D. Folkerth, R.L. Haynes [et al.] // *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* — 2004. — № 62. — P. 5.
13. Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery / R. de Luca, M. Boulvain, O. Irion [et al.] // *Pediatrics.* — 2009. — № 123 (6). — P. 112–116.
14. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants / J.R. Petrini, T. Dias, M.C. McCormick [et al.] // *J. Pediatr.* — 2009. — № 154 (2). — P. 169–176.
15. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants / J.R. Petrini, T. Dias, M.C. McCormick [et al.] // *J. Pediatr.* — 2009. — № 154 (2). — P. 169–176.
16. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants / J.R. Petrini, T. Dias, M.C. McCormick [et al.] // *J. Pediatr.* — 2009. — № 154 (2). — P. 169–179.
17. Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study / I.S. Santos, A. Matijasevich, M.R. Domingues [et al.] // *BMC Pediatr.* — 2009. — № 9. — P. 71–78.
18. Late Preterm Infants: Near Term But Still in a Critical Developmental Time Period // *Pediatrics.* — 2013. — № 4 (Vol. 132). — P. 741–751.
19. Late preterm birth / R.W. Loftin, M. Habli, C.C. Snyder [et al.] // *Rev. Obstet. Gynecol.* — 2010. — № 3 (1). — P. 10–19.
20. Late preterm birth and risk of developing asthma / K. Abe, C.K. Shapiro-Mendoza, L.R. Hall, G.A. Satten // *J. Pediatr.* — 2010. — № 157 (1). — P. 74–78.
21. Moster D. Long-term medical and social consequences of preterm birth / D. Moster, R. Terje Lie, T. Markestad // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — № 359 (3). — P. 262–273.
22. Neonatal morbidity in singleton late preterm infants compared with full-term infants / A. Leone, P. Ersfeld, M. Adams [et al.] // *Acta Paediatr.* — 2012. — № 101 (1). — P. 6–10.
23. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of a national registry/ J. Langenveld, A.C. Ravelli, A.H. van Kaam [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — № 205 (6). — P. 540–547.
24. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study / M. Khashu, M. Narayanan, S. Bhargava, H. Osiovich // *Pediatrics.* — 2009. — № 123 (1). — P. 109–113.
25. Risk of asthma in young adults who were born preterm: a Swedish national cohort study / C. Crump, M.A. Winkleby, J. Sundquist, K. Sundquist // *Pediatrics.* — 2011. — № 127 (4). — P. 913.

26. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation / L.J. Chyi, H.C. Lee, S.R. Hintz [et al.] // *J. Pediatr.* — 2008. — № 53 (1). — P. 25—31.
27. Scope and impact of early and late preterm infants admitted to the PICU with respiratory illness / C.F. Gunville, M.K. Sontag, K.A. Stratton [et al.] // *J. Pediatr.* — 2010. — № 157 (2). — P. 209—214.
28. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses / T.P. Welliver, R.P. Garofalo, Y. Hosakote [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2007. — № 195 (8). — P. 1126—1136.
29. Shapiro-Mendoza C.K. Epidemiology of late and moderate preterm birth / C.K. Shapiro-Mendoza, E.M. Lackritz // *Semin. Fetal Neonatal Med.* — 2012. — № 17 (3). — P. 120—125.
30. Transition from dynamically maintained to relaxed end-expiratory volume in human infants / A.A. Colin, M.E. Wohl, J. Mead [et al.] // *J. Appl. Physiol.* — 1989. — № 67 (5). — P. 2107—2111.
31. Vohr B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants / B. Vohr // *Clin. Perinatol.* — 2013. — № 40 (4). — P. 739—751.
32. WHO [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en>.
33. Young P.C. Early readmission of newborns in a large health care system / P.C. Young, K. Korgenski, K.F. Buchi // *Pediatrics.* — 2013. — № 131 (5). — P. 1538.

Острые вопросы состояния здоровья и развития «поздно недоношенных детей»

Е.А. Рига

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Представлены данные обзора современной литературы касательно состояния здоровья и особенностей развития при долгосрочных наблюдениях детей, родившихся в срок беременности 34–37 недель, так называемых «поздно недоношенных детей». Большинство исследователей делают акцент на том, что данная категория детей нуждается в прицельном мониторинге состояния здоровья и развития. Несмотря на большое количество исследований, посвященных данному вопросу, существует необходимость долгосрочных дальнейших исследований. Авторы предусматривают важность данной информации для семейного врача при оказании медицинской помощи поздно недоношенным детям.

Ключевые слова: поздно недоношенные дети, здоровье, развитие.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):104-107;doi10.15574/PP.2015.61.104

The acute question status health and development of «late preterm infants»

O.O. Riga

Kharkiv National Medical University. Kharkiv, Ukraine

The modern literature data about health status, development and late outcomes infants who were born at 34–37 weeks of pregnancy, so called «late preterm infants» are present in overview. Most researchers focus on those, that these category needs children in close monitoring of health and development. Despite large quantity of research now days, new data of late outcomes need of further research. The authors believe the importance of information for family doctor for medical care of late preterm infants.

Key words: late preterm infants, health, development.

Сведения об авторах:

Рига Елена Александровна — д.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, пр. Ленина, 4; тел. (057) 372-44-77.

Статья поступила в редакцию 25.02.2015 г.