https://doi.org/10.17116/jnevro201811811149

Нервно-психическое развитие детей, родившихся глубоко недоношенными с экстремально низкой или очень низкой массой тела

Н.Н. ЗАВАДЕНКО*, Л.А. ДАВЫДОВА, А.Н. ЗАВАДЕНКО

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Оценка нарушений нервно-психического развития у детей в возрасте 5—8 лет, родившихся глубоко недоношенными с экстремально низкой (ЭНМТ) или очень низкой (ОНМТ) массой тела. **Материал и методы.** Обследовали 72 пациентов в возрасте от 5 до 8 лет. Детей разделили на две группы: по 16 мальчиков и 20 девочек в каждой. В 1-ю группу вошли дети, которые были рождены глубоко недоношенными с ЭНМТ, во 2-ю — с ОНМТ. Группу контроля составили 30 (16 мальчиков, 14 девочек) здоровых, сопоставимых по возрасту. Для оценки нервно-психического развития всех детей применяли шкалу Гриффитс (GMDS-ER 2—8), состоящую из 6 субшкал. **Результаты.** Значения общего показателя нервно-психического развития (GQ) были статистически значимо более низкими у детей 1-й группы по сравнению с контролем (73,4±2,1 и 80,9±2,1 соответственно; p=0,036). У пациентов 2-й группы GQ также имел тенденцию к снижению и составил 73,1±3,0 (p=0,101). При дифференцированном анализе шкалы Гриффитс в 1-й группе снижение показателей достигало статистически значимых различий по субшкалам «двигательная активность» и «выполнение действий», во 2-й — по субшкалам «выполнение действий» и «практическое мышление». У мальчиков 1-й группы статистически значимым было снижение баллов по субшкалам «двигательная активность» и «речь», 2-й группы — по субшкалам «речь», «зрительно-моторная координация», «практическое мышление». Среди девочек значимое снижение показателей было выявлено только в 1-й группе по субшкале «выполнение действий». **Заключение.** Ранняя диагностика и определение характера отставаний в развитии детей, родившихся глубоко недоношенными, определяет эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий, при этом необходимы индивидуальный подход и комплексное медико-психолого-педагогическое сопровождение.

Ключевые слова: *недоношенные дети, экстремально низкая масса тела, очень низкая масса тела, нарушения нервно-психического развития, шкала Гриффитс.*

Neurodevelopment of children born very preterm with extremely low and very low body weight

N.N. ZAVADENKO, L.A. DAVYDOVA, A.N. ZAVADENKO

Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department of the Pediatric Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Objective. To evaluate the characteristics of neurodevelopment by the age of 5—8 years in children who were born very preterm with extremely low body weight (ELBW) and very low body weight (VLBW). **Material and methods.** Seventy-two patients, aged from 5 years to 8 years were examined. Patients were divided into group I (36 patients born preterm with ELBW (16 boys, 20 girls)) and group II (36 patients born with VLBW (16 boys, 20 girls)). The control group included 30 healthy peers (16 boys, 14 girls). All children were assessed by means of the Griffiths Mental Development Scales, Extended Revised: 2 to 8 years (GMDS-ER 2-8). **Results.** The value of general quotient (GQ) in patients born with ELBW (73.4±2.1) was significantly lower compared to their healthy peers (80.9±2.1; p=0.036). The same tendency was found in patients born with VLBW who's GQ was decreased by 73.1±3.0 (p=0.101). Concurrently the patients demonstrated lower scores on all six scales, which achieved significant difference with the controls for the «Locomotor» and «Performance» scales in group I, and for the «Performance» and «Practical reasoning» scales in group II. The boys born with ELBW tended to demonstrate lower results on all six scales and received significantly lower scores on the «Locomotor» and «Language» scales. The boys born with VLBW demonstrated significantly lower scores on the «Language», «Eye and hand co-ordination» and «Practical reasoning» scales. In girls significantly lower score on the «Performance» scale only was shown for those, who were born with ELBW. **Conclusion.** Early diagnosis and characterization of developmental delays in children born very preterm determine the effectiveness of therapeutic measures based on the individual approach and comprehensive medical-psychological-pedagogical support.

Keywords: *premature infants, extremely low birth weight, neurodevelopmental disorders, Griffiths Mental Development Scales.*

© Коллектив авторов, 2018

*e-mail: zavadenko@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0103-7422

Ежегодно в мире около 15 млн детей рождаются недоношенными (до завершения полных 37 нед гестации), что составляет более 10% всех новорожденных [1]. Большинство (>80%) недоношенных детей рождаются на сроках от 32 до 37 нед гестации, тогда как примерно 10% — с 28 до 32 нед гестации (сильно недоношенные), 5% — до 28 нед гестации (крайне недоношенные) [1].

С недоношенностью связан высокий риск перинатальных поражений ЦНС (церебральная гипоксия—ишемия, пери- и интравентрикулярные кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция), заболеваний легких (бронхолегочная дисплазия), нарушений зрения и слуха (ретинопатия недоношенных, тугоухость), при этом величина риска тем выше, чем меньше гестационный возраст и ниже масса тела при рождении [2—5].

Использование современных технологий и методов интенсивной терапии в неонатологии приводит к тому, что в развитых странах выживают дети со все меньшим гестационным возрастом и все более малой массой тела, в том числе экстремально низкой (ЭНМТ) — 500—999 г, очень низкой (ОНМТ) — 1000—1499 г. Если в 1990 г. выживали немногие из детей, рожденных раньше 25 нед гестации, то в 2010 г. — 95% рожденных на сроке до 28 нед и более 50% — до 25 нед [1].

Однако у многих из этих детей формируются патологические состояния, в том числе инвалидизирующего характера, которые включают детский церебральный паралич (ДЦП), общую интеллектуальную недостаточность, отставание в двигательном, речевом, когнитивном, психоэмоциональном развитии и расстройства поведения [2—5].

Формирование этих нарушений связано с ранними поражениями ЦНС, а также с тем, что у недоношенных важные процессы развития ЦНС происходят не внутриутробно, а в сложных условиях постнатальной адаптации. В ЦНС недоношенного ребенка в период, когда он находится в отделении реанимации и интенсивной терапии, должны протекать те же процессы, что и в III триместре нормального внутриутробного развития: глобальные изменения в коре головного мозга, рост дендритов и аксонов, пролиферация и дифференциация глиальных клеток, синаптогенез и миелинизация, в результате которых в 4—5 раз увеличивается объем мозговой коры и белого вещества [5]. Таким образом, при глубокой недоношенности период постнатальной адаптации оказывается очень продолжительным, часто сопровождается инфекционными и соматическими осложнениями, что усугубляет неврологические нарушения.

Все это создает предпосылки для формирования нарушений нервно-психического развития, проблем поведения и трудностей школьного обучения у детей, рожденных глубоко недоношенными.

Цель исследования — оценка нарушений нервно-психического развития у детей 5—8 лет, родившихся недоношенными с ЭНМТ или ОНМТ.

Материал и методы

Проведено обследование 72 пациентов в возрасте от 5 до 8 лет, рожденных недоношенными: 36 (16 мальчиков и 20 девочек) детей с ЭНМТ (1-я группа) и 36 (16 мальчиков и 20 девочек) — с ОНМТ (2-я группа). Группу контроля составили 30 (16 мальчиков, 14 девочек) здоровых, сопоставимых по возрасту **(табл. 1)**.

Критериями включения в исследование являлись ЭНМТ или ОНМТ при рождении; гестационный возраст при рождении 33 нед и менее; возраст на момент обследования от 5 до 8 лет.

Критериями исключения были несоответствие показателей физического развития при рождении (масса и длина тела, окружность головы) гестационному возрасту, в том числе наличие у ребенка признаков задержки внутриутробного развития; врожденная и генетическая патология; перенесенные тяжелые поражения ЦНС (внутрижелудочковое кровоизлияние IV степени, постгеморрагическая гидроцефалия); сенсоневральная тугоухость III—IV степени; ретинопатия недоношенных V стадии (тотальная отслойка сетчатки).

Общеобразовательную школу посещали 25 детей, рожденных с ЭНМТ, 18 — с ОНМТ, некоторые из них (5 с ЭНМТ и 2 с ОНМТ) были приняты в общеобразовательные школы в соответствии с современными принципами инклюзивного образования для детей с ограниченными возможностями здоровья. Различия по числу школьников между группами пациентов, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, были связаны с тем, что в 1-ю группу вошло больше детей школьного возраста, чем во 2-ю (средний возраст в 1-й группе составил 84,9±1,7 мес, во 2-й — 78,3±2,2 мес,

***Таблица 1*. Характеристика пациентов трех групп**

Показатель	1-я группа (*n*=36)	2-я группа (*n*=36)	Контрольная группа (*n*=30)
Пол, м/ж			
n	16/20	16/20	16/14
%	44/56	44/56	53/47
Возраст на момент обследования, мес			
M±*m*	84,9±1,7	78,3±2,2	79,0±1,6
диапазон	60,5—96	60,5—96	60,5—96
Масса тела при рождении, г			
M±*m*	902,4±12,8	1268,5±27,4	3415,0±71,3
диапазон	740—990	1000—1490	2870—4100
Гестационный возраст при рождении, нед			
M±*m*	28,2±0,4	30,8±0,4	40,3±1,2
диапазон	25—30	28—33	39—41

***Таблица 2*. Сферы развития, оцениваемые по шкале GMDS-ER 2—8**

Субшкала	Навыки и способности, уровень развития которых оценивается
А. Двигательная активность	Крупные локомоции — способность сохранять равновесие, координировать и контролировать движения
Б. Личностно-социальная	Социальная адаптация и навыки повседневной жизни, степень самостоятельности, способность взаимодействовать с другими детьми
В. Речь	Импрессивная и экспрессивная речь
Г. Зрительно-моторная координация	Тонкая моторика, ловкость движений рук, навыки зрительного контроля
Д. Выполнение действий	Действия с предметами и способность к игре, основанные на зрительно-пространственном восприятии, скорости и точности выполнения
Е. Практическое мышление	Способность к решению практических задач, понимание основных математических принципов, построение последовательного рассказа по картинкам

$p>0,05$). Специальное (коррекционное) образовательное учреждение VIII уровня (для детей с общим отставанием интеллектуального развития) посещал 1 пациент, рожденный с ЭНМТ. В группе контроля все дети 7—8 лет посещали общеобразовательную школу.

Всем пациентам 1-й и 2-й групп и детям контрольной группы было проведено обследование по шкале Гриффитс для оценки нервно-психического развития детей от 2 до 8 лет (Griffiths Mental Development Scales, Extended Revised: 2 to 8 years — GMDS-ER 2—8, 2006) [6]. Субшкалы шкалы GMDS-ER 2—8 позволяют определить уровень развития ребенка по 6 областям: двигательная активность (А); личностно-социальная (Б); речь (В); зрительно-моторная координация (Г); выполнение действий (Д); практическое мышление (Е) **(табл. 2)**.

Результаты тестирования фиксировались в индивидуальной карте, после чего рассчитывались суммарные баллы по отдельным субшкалам. Затем с использованием центильных таблиц определялась оценка по каждой из 6 субшкал — возрастной эквивалент развития в месяцах, а также стандартизованный показатель (Z). На завершающем этапе индивидуальной оценки результатов на основе оценочных баллов по отдельным субшкалам определялись два итоговых показателя:

— общий показатель уровня нервно-психического развития (General Quotient — GQ), который рассчитывался как средняя величина значений возрастного эквивалента развития по 6 субшкалам;

— Z — мера относительного разброса измеренного значения, которая показывает, сколько стандартных отклонений составляет его разброс относительного среднего значения в норме.

Величины Z от –2 и ниже соответствуют значительному отставанию в развитии, от –1 до –2 — умеренному отставанию [7].

При статистической обработке результатов использовались непараметрические методы, в частности *U*-тест Манна—Уитни (для независимых выборок). Расчеты проводились с помощью компьютерной программы SPSS Statistics, версия 23 (2015). Значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты

Результаты обследования с помощью шкалы GMDS-ER 2—8 [7] приводятся в **табл. 3**.

Значения GQ нервно-психического развития оказались статистически значимо более низкими у пациентов, рожденных с ЭНМТ (73,4±2,1), по сравнению со здоровыми (80,9±2,1; $p=0,036$). В группе пациентов с ОНМТ GQ также имел тенденцию к снижению и составил 73,1±3,0 ($p=0,101$). Что касается отставания от нормальных возрастных показателей при дифференцированном анализе по 6 областям, то в 1-й группе снижение показателей достигало статистически значимых различий по субшкалам «двигательная активность» и «выполнение действий», во 2-й группе — по субшкалам «выполнение действий», «практическое мышление». При этом не было обнаружено значимых различий между группами пациентов, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, как по величинам GQ, так и оценкам по всем 6 сферам.

Результаты обследования по шкале GMDS-ER 2—8 также были проанализированы с позиций гендерных различий. При этом мальчики с ЭНМТ и ОНМТ показали гораздо более низкие результаты по сравнению с контролем, чем девочки **(см. табл. 3)**. В частности, значения GQ нервно-психического развития были значимо более низкими (80,5±2,8) по сравнению с группой контроля у мальчиков с ЭНМТ (70,5±3,4, $p=0,034$) и ОНМТ (65,4±4,6, $p=0,022$). Одновременно у пациентов мужского пола существенно более низкими оказались оценки по шкале GMDS-ER 2—8, а статистически значимое снижение балльных оценок было выявлено в 1-й группе по субшкалам «двигательная активность» и «речь», во 2-й группе — по субшкалам «речь», «зрительно-моторная координация», «практическое мышление».

В отличие от мальчиков, родившихся с ЭНМТ, девочки продемонстрировали результаты, менее отличавшиеся от соответствующих показателей у здоровых. Статистически значимое снижение балльных оценок у них было выявлено только по шкале «выполнение действий». У девочек, родившихся с ОНМТ, все показатели были близкими к таковым в контрольной группе.

Следует отметить, что в контрольной группе какие-либо существенные различия между мальчиками и девочками по изученным с помощью GMDS-ER 2—8 показателям отсутствовали; наблюдалась лишь тенденция к опережению у мальчиков формирования навыков по субшкале «двигательная активность», а у девочек — по субшкале «выполнение действий».

У пациентов с ЭНМТ значение общего показателя GQ у девочек было выше, чем у мальчиков, и одновременно прослеживалась тенденция к отставанию мальчиков в формировании навыков по 5 областям из 6 (кроме сферы «выполнение действий»), хотя эти различия не достигали значимого уровня.

Среди пациентов, родившихся с ОНМТ, девочки по сравнению с мальчиками показали статистически значимо

Таблица 3. **Возрастной эквивалент развития по шкале GMDS-ER 2—8 у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с контролем**

Показатель	1-я группа (16 мальчиков, 20 девочек)	2-я группа (16 мальчиков, 20 девочек)	Контрольная группа (16 мальчиков, 14 девочек)
А. Двигательная активность			
все дети	69,4±2,8*	72,5±3,5	79,6±1,9
мальчики	66,5±3,9**	68,0±6,3	82,2±2,4
девочки	70,5±3,8	75,4±3,9	76,7±3,0
Б. Личностно-социальная			
все дети	76,3±2,1	76,0±2,5	81,6±2,1
мальчики	72,6±3,9	71,3±4,1	81,6±2,4
девочки	78,8±1,9	80,0±3,0	81,6±3,7
В. Речь			
все дети	73,9±2,1	74,4±2,9	80,4±2,3
мальчики	69,8±3,2*	67,2±4,9*	81,3±3,2
девочки	76,0±2,3	79,9±3,1	79,4±3,5
Г. Зрительно-моторная координация, баллы			
все дети	73,4±2,5	68,0±3,3	76,2±2,6
мальчики	70,0±4,2	58,1±4,7*	76,2±4,1
девочки	75,1±2,8	75,3±4,1	76,2±3,3
Д. Выполнение действий			
все дети	74,5±2,9*	73,7±3,8*	85,3±2,3
мальчики	74,8±5,5	67,4±6,4	83,8±3,3
девочки	73,4±3,1**	79,2±4,5	87,0±3,3
Е. Практическое мышление			
все дети	74,9±2,0	72,0±2,5*	79,8±2,2
мальчики	71,8±3,6	64,6±3,6**	80,8±3,2
девочки	77,2±2,1	77,8±3,0	78,7±3,0
GQ			
все дети	73,4±2,1*	73,1±3,0	80,9±2,1
мальчики	70,5±3,4*	65,4±4,6*	80,5±2,8
девочки	75,8±2,5	79,2±3,6	81,3±4,0
Возраст на момент обследования, мес			
все дети	84,9±1,7	78,3±2,2	79,0±1,6
мальчики	83,6±2,4	72,6±3,6	78,0±2,4
девочки	85,9±2,9	82,9±2,4	80,2±2,1

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$.

более высокие результаты по субшкалам «речь» ($p=0,045$), «зрительно-моторная координация» ($p=0,011$), «практическое мышление» ($p=0,009$) и GQ ($p=0,021$). В некоторой степени это могло быть связано с неравномерным возрастным распределением во 2-й группе, где девочки были на 10,3 мес старше мальчиков. Тем не менее гендерные различия в балльных оценках, которые отражают возрастной эквивалент развития по сферам в месяцах, были более значительными по субшкалам: «речь» — 12,7, «зрительно-моторная координация» — 17,2, «практическое мышление» —13,2, GQ — 13,8.

Эти результаты позволяют предполагать формирование у недоношенных мальчиков, рожденных с ЭНМТ и ОНМТ, более тяжелых когнитивных и моторных нарушений по сравнению с девочками. Этот факт подтверждает существование ранее описанных гендерных различий в формировании перинатальных поражений ЦНС и их последствий, связанных с более высокой уязвимостью развивающегося головного мозга мальчиков [8].

Поскольку значения балльных показателей по шкале GMDS-ER 2—8 в группах детей с ЭНМТ и ОНМТ варьировали, важен не только анализ средних величин, но также их индивидуальная оценка у обследованных пациентов.

У 12 пациентов исследование по субшкалам шкалы GMDS-ER 2—8 выявило общее отставание нервно-психического развития (величина Z для GQ составила —2 и ниже по сравнению с возрастными нормативами, что соответствует значительному отставанию): 6 (16,7%) детей в 1-й группе, 6 (16,7%) — во 2-й. Из них на основании результатов проведенного клинического обследования и с учетом результатов тестирования с помощью шкалы GMDS-ER 2—8 у пациентов, рожденных с ЭНМТ, были диагностированы общее отставание интеллектуального развития (2 девочки), ранний детский аутизм (1 мальчик, у которого также наблюдался ДЦП в форме спастической диплегии), атипичный аутизм (1 мальчик и 2 девочки). Среди 6 пациентов, рожденных с ОНМТ и имеющих значения общего показателя GQ ниже возрастных нормативов, были подтверждены общее отставание интеллектуального развития (1 мальчик с сопутствующей фокальной эпилепсией и 4 девочки, из них 1 с ДЦП в форме спастической диплегии), ранний детский аутизм (1 мальчик).

ДЦП (спастическая диплегия) без общего отставания интеллектуального развития наблюдался у 3 мальчиков 2-й группы. Значения GQ у них соответствовали норме, хотя оценки по субшкалам «двигательная активность» и «зрительно-моторная координация» у них были очень низкими, у 1 — также по субшкале «выполнение действий».

В качестве основного диагноза синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) был подтвержден у 13 (36,1%) пациентов 1-й группы и 11 (30,6%) — 2-й группы. Среди детей с СДВГ не было пациентов со значениями GQ ниже нормы, но у некоторых они находились в диапазоне «умеренное отставание» (при величинах Z от –1 до –2), в том числе у 4 мальчиков в 1-й группе, 2 мальчиков и 1 девочки во 2-й группе. Одновременно умеренное отставание определялось у ряда пациентов с СДВГ по субшкалам «двигательная активность» (5 детей в 1-й группе, 4 — во 2-й), «личностно-социальная» (3 и 2 — в 1-й и 2-й группах соответственно), «речь» (5 — в 1-й группе), «зрительно-моторная координация» (7 и 5), «выполнение действий» (4 и 3), «практическое мышление» (3 и 3).

Высокофункциональный аутизм наблюдался у 5 (13,9%) пациентов 1-й группы и 3 (8,3%) —2-й. Из них у большинства (5 детей в 1-й группе, 1 — во 2-й) значения GQ были в диапазоне «умеренное отставание» (при величинах Z от –1 до –2), как и балльные оценки по субшкалам «двигательная активность» (4 и 3 — в 1-й и 2-й группах соответственно), «зрительно-моторная координация» (2 и 3), «выполнение действий» (4 и 3), «практическое мышление» (4 — в 1-й группе).

У многих пациентов с СДВГ и всех детей с высокофункциональным аутизмом наблюдались клинические проявления статико-локомоторной недостаточности (диспраксии развития), сопровождающейся низкими индивидуальными оценками по субшкалам «двигательная активность», «зрительно-моторная координация», «выполнение действий».

Обсуждение

Следует отметить, что ценность шкалы GMDS-ER 2—8 состоит в том, что при индивидуальной оценке особенностей нервно-психического развития пациента на основе полученных результатов можно делать вывод не только о его глобальном отставании, но и о парциальных нарушениях по отдельным сферам. Диагностика и оценка степени парциальных отклонений в развитии ребенка позволяют давать родителям дифференцированные рекомендации по их коррекции, формировать индивидуальные программы наблюдения за ребенком и его реабилитации.

Согласно полученным данным, в группах детей, рожденных с ЭНМТ и ОНМТ, обнаруживалась значительно более высокая (по сравнению со средними по популяции) встречаемость таких форм нарушений нервно-психического развития, как общее отставание интеллектуального развития, расстройства аутистического спектра (РАС), СДВГ.

Механизмы патогенеза РАС и СДВГ полностью не раскрыты. В них участвуют и сложным образом взаимодействуют генетические и внешние факторы, в связи с чем эти патологические состояния рассматриваются как мультифакторные.

Результаты нескольких исследований [7—10] показали, что недоношенность и низкая масса тела при рождении ассоциированы с высоким риском развития СДВГ у детей, и прежде всего это относится к недоношенным детям с ЭНМТ и ОНМТ. В большом популяционном исследовании [11] было подтверждено, что любое, даже незначительное по отклонению от нормальных сроков преждевременное рождение, является фактором риска СДВГ, и величина данного риска возрастает с каждой неделей уменьшения сроков гестации.

Недоношенность рассматривается также как фактор риска РАС [12—14]. При этом обсуждается [15], связано ли развитие РАС непосредственно с недоношенностью или сопутствующими ей патологическими состояниями, поскольку для новорожденных, у которых развиваются РАС, характерна высокая частота перинатальных осложнений. По-видимому, с развитием РАС ассоциированы недоношенность, перинатальная асфиксия и низкая масса тела при рождении, что подтверждает роль раннего повреждения ЦНС в патогенезе заболевания [16].

Во внутриутробном периоде нейрогенез и нейрональная миграция, формирующие неокортекс, продолжаются до окончания II триместра беременности. Образование извилин, синаптогенез и миелинизация у глубоко недоношенных младенцев продолжаются после рождения, что может сопровождаться коннектопатиями (нарушения связей), расстройствами миелинизации, гибелью клеток головного мозга и лежать в основе развития СДВГ и других нарушений нервно-психического развития (РАС, специфические трудности обучения) [17, 18].

Следует учитывать, что сами преждевременные роды могут быть обусловлены такими механизмами, как заболевания и стресс у матери, инфекция и воспаление, маточно-плацентарная ишемия или кровоизлияние, иммуноопосредованные процессы, которые способны запускать каскад событий, влияющих на развитие головного мозга плода и приводящих к формированию СДВГ, особенно при наличии генетической предрасположенности.

Некоторые авторы [19] придают значение роли внутриматочного воспаления как связующего звена между недоношенностью и РАС. Бактериальная инфекция во время беременности может приводить к воспалительной реакции и запускать спонтанные роды. Одновременно воспалительная реакция через влияние на формирование ЦНС плода может обусловливать РАС.

Поскольку рождаются и выживают все больше недоношенных детей, накапливаются новые данные об особенностях их нервно-психического развития [2, 4, 5]. Результаты настоящего исследования подтверждают, что глубоко недоношенные новорожденные имеют высокий риск заболеваемости и последующих неблагоприятных психоневрологических и поведенческих отклонений. Также следует отметить гендерные различия в показателях, определявшихся с помощью шкалы GMDS-ER 2—8, и клинических исходах, которые подтверждают, что мужской пол выступает в качестве фактора риска в отношении нарушений нервно-психического развития детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ.

Таким образом, необходимо как можно раньше выявлять детей из групп риска по развитию этих патологических состояний. Е.С. Сахарова и Е.С. Кешишян [20] рекомендуют оказывать помощь детям, родившимся глубоко недоношенными, на базе амбулаторных центров «последующего наблюдения», в задачи которых должны входить оценка психомоторного развития и динамический контроль состояния здоровья недоношенных детей в течение

первых 3 лет жизни; дифференциация диагностики у недоношенных детей органической патологии и функциональных расстройств; коррекция выявленных отклонений, лечение и обследование с учетом особенностей созревания нервной системы. Отмечается актуальность разработки и применения дифференцированных моделей медико-психолого-педагогического сопровождения этих детей на протяжении всего периода детства [20].

Учитывая высокую частоту формирования у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, клиники СДВГ и РАС, при назначении фармакотерапии следует отдавать предпочтение ноотропным препаратам с подтвержденной эффективностью в лечении этих расстройств, к числу которых относится гопантеновая кислота [21, 22]. Недавно опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [22] гопантеновой кислоты (пантогам) в фармакотерапии СДВГ у детей 6—12 лет продолжительностью 4 мес. Пантогам назначали в таблетках по 250 мг в терапевтической дозе 30 мг/кг массы тела ребенка, разделенной на 2 приема. За 4 мес терапии пантогамом у пациентов статистически значимо снижалась тяжесть проявлений СДВГ по шкале общего клинического впечатления. Исходно тяжесть СДВГ оценивалась в диапазоне от 4 (умеренная) до 5 (выраженная степень тяжести) баллов, но уже через 1 мес лечения пантогамом — в диапазоне 2—3 балла (2 балла — минимальная, 3 — легкая), а также не оставалась в том же диапазоне через 2, 3 и 4 мес лечения. Одновременно эффективность пантогама была продемонстрирована неуклонным ростом доли пациентов с положительным ответом на терапию: с 44,4% через 1 мес лечения до 66,7% к окончанию 2-го месяца терапии и 72,2% — 3-го и 4-го месяцев. Значимый регресс основных симптомов СДВГ по шкале СДВГ—DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) отмечался через 1 мес терапии пантогамом и продолжался на протяжении 2—4 мес лечения, сопровождаясь уменьшением по сравнению с исходными показателями (p<0,01) всех трех оценок: общего балла, баллов по симптомам «нарушения внимания» и «гиперактивность—импульсивность». Кроме того, за 4 мес лечения пантогамом в сравнении с плацебо снижалась выраженность функциональных нарушений по шкале функциональных нарушений (Weiss functional impairment rating scale — parent repor WFIRS-P), особенно по разделам «самооценка ребенка» и «поведение, сопряженное с риском».

Л.С. Чутко и соавт. [23] приводят данные о высокой эффективности и безопасности применения пантогама при лечении задержек психического развития у детей 5—7 лет, которым препарат назначался в форме 10% сиропа по 7,5 мл/сут в течение 60 сут. После курса лечения положительная динамика была достигнута у 39 (65,0%) из 60 детей. После завершения курса лечения отмечались увеличение речевой активности, улучшение памяти и внимания, координации движений, тонкой моторики. Одновременно у пациентов снижались выраженность астении (утомляемость, эмоциональная лабильность) и гиперактивности. Результаты повторного электроэнцефалографического исследования показали уменьшение признаков функциональной незрелости головного мозга после курса терапии пантогамом.

Таким образом, дети, родившиеся глубоко недоношенными с ЭНМТ и ОНМТ, должны находиться под динамическим наблюдением специалистов для своевременного выявления признаков нарушений нервно-психического развития, что является показанием для проведения комплекса коррекционных мероприятий, включающих медикаментозную терапию с применением препаратов ноотропного ряда. Ранняя диагностика и определение характера отставаний в развитии детей, родившихся глубоко недоношенными, определяет эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий, при этом необходимы индивидуальный подход и комплексное медико-психолого-педагогическое сопровождение.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Рожденные слишком рано. Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов*. Всемирная организация здравоохранения. 2014. [*Born too soon: the global action report on preterm birth*. World Health Organization. 2014. (In Russ.)].
2. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. *Неврология недоношенных детей*. М.: МЕДпресс-информ; 2010. [Pal'chik AB, Fedorova LA, Ponyatishin AE. *Neurology of the premature infants*. M.: MEDpress-inform; 2010. (In Russ.)].
3. Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г., Гребенникова О.В., Маргания М.Ш., Серова Н.Д. Современные подходы к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(1):27-32. [Rogatkin SO, Volodin NN, Degtiareva MG, Grebennikova OV, Marganiia MSh, Serova ND. Current approaches to cerebroprotective treatment of premature newborns in reanimation and intensive care departments. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(1):27-32. (In Russ.)].
4. Заваденко Н.Н., Ефимов М.С., Заваденко А.Н., Щедеркина И.О., Давыдова Л.А., Дороничева М.М. Нарушения нервно-психического развития у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94(5):143-149. [Zavadenko NN, Efimov MS, Zavadenko AN, Schederkina IO, Davydova LA, Doronicheva MM. Neurodevelopmental disorders in premature infants with low and extremely low birth weight. *Journal Pediatria named after G.N. Speransky*. 2015;94(5):143-149. (In Russ.)].
5. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett C, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1337-1351. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000705
6. Luiz D, Barnard A, Knosen N, Kotras N, Horrocks S, McAlinden P, Challis D, O'Connell R. *Griffiths Mental Development Scales — Extended Revised: 2 to 8 years (GMDS-ER 2-8). Administration manual*. London: Association for Research in Infant and Child Development (ARICD); 2006.
7. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Metaanalysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009;124(2):717-728. https://doi.org/10.1542/peds.2008-2816
8. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(6):728-737.
9. Class QA, Rickert ME, Larsson H, Lichtenstein P, D'Onofrio BM. Fetal growth and psychiatric and socioeconomic problems: population based sibling comparison. *Br J Psychiatry*. 2014;205(5):355-361. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.143693
10. De Jong M, Verhoeven M, van Baar AL. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: a review. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(3):163-169. https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.02.003
11. Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joelsson P, Gissler M, Sourander A. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 2015;136(3):599-608. https://doi.org/10.1542/peds.2015-1043
12. Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, Gissler M, Brown AS, Sourander A. Risk of autism spectrum disorders in

low birth weight and small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2012;161(5):830-836. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.04.058

13. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics.* 2011;128(2):344-355. https://doi.org/10.1542/peds.2010-1036
14. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(3):287-300. https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01325.x
15. Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, Walsh EM, Armstrong MA, Croen LA. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J Pediatr.* 2014;164(1):20-25. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.021
16. Fezer GF, de Matos MB, Nau AL, Zeigelboim BS, Marques JM, Liberalesso PBN. Perinatal features of children with autism spectrum disorder. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(2):130-135. https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2017;35;2;00003
17. Toulmina H, Beckman CF, O'Muircheartaigh J, Gareth B, Nongena P, Makropoulos A, Ederies A, Counsell SJ, Kennea N, Arichi T, Tusor N, Rutherford MA, Azzopardi D, Gonzalez-Cinca N, Hajnal JV, Edwards AD. Specialization and integration of functional thalamocortical connectivity in the human infant. *PNAS*. 2015;112(20):6485-6490. https://doi.org/10.1073/pnas.1422638112
18. Kallankari H, Kaukola T, Olsén P, Ojaniemi M, Hallman M. Very preterm birth and foetal growth restriction are associated with specific cognitive deficits in children attending mainstream school. *Acta Paediatr.* 2015;104(1):84-90. https://doi.org/10.1111/apa.12811
19. Meldrum SJ, Strunk T, Currie A, Prescott SL, Simmer K, Whitehouse AJ. Autism spectrum disorder in children born preterm-role of exposure to perinatal inflammation. *Front Neurosci*. 2013;7:1-10. https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00123
20. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Принципы оказания помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(1):40-45. [Sakharova ES, Keshishyan ES. Principles in the organization of care to premature infants in the postneonatal period. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2014;59(1):40-45. (In Russ.)].
21. Симашкова Н.В., Клюшник Т.П., Якупова Л.П., Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А., Заваденко Н.Н., Манелис Н.Г., Таратина Л.П. *Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Simashkova NV, Kljushnik TP, Yakupova LP, Zvereva NV, Koval'-Zaitsev AA, Zavadenko NN, Manelis NG, Taratina LP. *Clinical and neurobiological aspects of the autism spectrum disorders.* M.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)].
22. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Заваденко А.Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей: эффективность фармакотерапии гопантеновой кислотой. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(2):11-18. [Zavadenko NN, Suvorinova NYu, Zavadenko AN. Attention deficit hyperactivity disorder in children: effectiveness of hopantenic acid pharmacotherapy. *Voprosy Prakticheskoj Pediatrii* 2018;13(2):11-18. (In Russ.)]. https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-2-11-18
23. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Анисимова Т.И., Сергеев А.В. Оценка эффективности применения гопантеновой кислоты у детей с задержкой психического развития. *Русский медицинский журнал*. 2017;25(9):612-617. [Chutko LS, Surushkina SYu, Yakovenko EA, Anisimova TI, Sergeev AV. Assessment of hopantenic acid effectiveness in children with neurodevelopmental delay. *Russian Medical Journal.* 2017;25(9):612-617. (In Russ.)].