Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2019, т. 119, № 10, с. 30-39
https://doi.org/10.17116/jnevro201911910130

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 10, pp. 30-39
https://doi.org/10.17116/jnevro201911910130

Фармакотерапия задержки психомоторного развития у детей 6—12 мес, рожденных недоношенными и перенесших гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (двойное слепое сравнительное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование)

© Н.Н. ЗАВАДЕНКО[1], В.И. ГУЗЕВА[2], Д.Д. ГАЙНЕТДИНОВА[3], Л.А. ДАВЫДОВА[1], А.Н. ЗАВАДЕНКО[1], Т.А. РОМАНОВА[4]

[1]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[3]ФГБОУ ПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
[4]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности лекарственного препарата (ЛП) гопантеновой кислоты Пантогам в комплексном лечении рожденных недоношенными детей в возрасте 6—12 мес с задержкой психомоторного развития вследствие перенесенного гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы.

Материал и методы. Обследовали 87 пациентов, рандомизированных на две группы. Пациентам 1-й группы (44 ребенка) в течение 2 мес назначена стандартная терапия и дополнительно ЛП Пантогам, пациентам 2-й группы (43 ребенка) — стандартная терапия плюс плацебо. Пантогам (сироп 100 мг/мл) или плацебо применяли внутрь через 15—30 мин после кормления 2 раза в день в суточной дозе 30—50 мг на 1 кг массы тела. Продолжительность терапии составила 67 дней. Всех пациентов дважды (до и по окончании курса лечения) обследовали с помощью шкал Гриффитс для оценки психомоторного развития детей от рождения до 2 лет (использовали дополненную и пересмотренную версию — GMDS-ER).

Результаты. В 1-й группе после лечения отмечено улучшение психомоторного развития более чем на 6% (от исходной величины общего показателя по шкалам Гриффитс) у 63,6% пациентов, что значимо превысило аналогичный показатель во 2-й группе — 39,5% (p=0,021). В 1-й группе наблюдали значимое сокращение отставания в развитии по сферам «Личностно-социальная» и «Манипуляции с предметами», а также тенденцию к уменьшению отставания по трем остальным сферам: «Двигательная активность», «Слух и речь», «Зрительно-моторная координация». Более выраженная положительная динамика после лечения ЛП Пантогам определена в подгруппе пациентов с поздней недоношенностью (34—36 нед) по сравнению с детьми с умеренной недоношенностью (32—33 нед). Подтвержден благоприятный профиль безопасности ЛП Пантогам, сопоставимый с плацебо.

Заключение. Пантогам является эффективным и безопасным средством в комплексном лечении задержки психомоторного развития у детей первого года жизни.

Ключевые слова: *недоношенные дети, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, задержка психомоторного развития, шкалы Гриффитс, лечение, ЛП Пантогам, двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование.*

Информация об авторах:
Заваденко Н.Н. — https://orcid.org/0000-0003-0103-7422; e-mail: zavadenko@mail.ru
Гузева В.И. — https://orcid.org/0000-0002-7712-1754; e-mail: viktoryka@mail.ru
Гайнетдинова Д.Д. — https://orcid.org/0000-0002-4255-9107; e-mail: anetdina@mail.ru
Давыдова Л.А. — https://orcid.org/0000-0002-4851-5287; e-mail: dla_41@mail.ru
Заваденко А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-3856-1618; e-mail: aleks.zavadenko@gmail.com
Романова Т.А. — https://orcid.org/0000-0003-0203-5226; e-mail: romanovashyst@gmail.com

Как цитировать:
Заваденко Н.Н., Гузева В.И., Гайнетдинова Д.Д., Давыдова Л.А., Заваденко А.Н., Романова Т.А. Фармакотерапия задержки психомоторного развития у детей 6—12 мес, рожденных недоношенными и перенесших гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (двойное слепое сравнительное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10):30-39. https://doi.org/10.17116/jnevro201911910130

Автор, ответственный за переписку: Заваденко Николай Николаевич — e-mail: zavadenko@mail.ru

Corresponding author: Zavadenko N.N. — e-mail: zavadenko@mail.ru

Pharmacotherapy of psychomotor developmental delay in 6—12 months preterm infants with hypoxic-ischemic encephalopathy (the double-blind comparative multicenter placebo-controlled study)

© N.N. ZAVADENKO[1], V.I. GUZEVA[2], D.D. GAYNETDINOVA[3], L.A. DAVYDOVA[1], A.N. ZAVADENKO[1], T.A. ROMANOVA[4]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;
[3]Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[4]Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the efficacy and safety of hopantenic acid (Pantogam) in the complex treatment of prematurely born infants, aged 6—12 months, with psychomotor developmental delay due to hypoxic-ischemic encephalopathy.

Material and methods. Eighty-seven patients were randomized into two groups: 44 received standardized treatment and pantogam for two months, 43 standardized treatment and placebo. Pantogam (syrup 100 mg/ml) or placebo were prescribed orally 15—30 minutes after feeding, twice a day, in a daily dosage of 30—50 mg/kg body weight. The assessment of psychomotor development from birth to two years was performed with the Griffiths Mental Development Scales (GMDS-ER) twice (before and after completion of therapy).

Results. The response to two month therapy determined as the reduction of developmental delay for more than 6% of the initial GMDS-ER general quotient (GQ) score was significantly better in the group I after pantogam treatment (63.6% of patients) compared to group II (36.4%, p=0.021). Group I demonstrated the significant decrease of the developmental delay in two domains («Personal-Social» and «Performance») and a trend to overcome the delay in three other domains: «Locomotor», «Hearing and Speech», «Eye and Hand Coordination». The improvement after pantogam treatment was more obvious in the subgroup of infants born late preterm (gestational age 34—36 weeks) compared to infants born moderate preterm (gestational age 32—33 weeks). The favorable safety profile of pantogam was confirmed, comparable to that of placebo.

Conclusion. Pantogam is efficient and safe medication in the complex treatment of psychomotor developmental delay in preterm infants, aged 6—12 months.

Keywords: *preterm infants, hypoxic-ischemic encephalopathy, psychomotor developmental delay, Griffiths Scales, treatment, Pantogam, double-blind multicenter placebo-controlled study.*

Information about the authors:
Zavadenko N.N. — https://orcid.org/0000-0003-0103-7422; e-mail: zavadenko@mail.ru
Guzeva V.I. — https://orcid.org/0000-0002-7712-1754; e-mail: viktoryka@mail.ru
Gaynetdinova D.D. — https://orcid.org/0000-0002-4255-9107; e-mail: anetdina@mail.ru
Davydova L.A. — https://orcid.org/0000-0002-4851-5287; e-mail: dla_41@mail.ru
Zavadenko A.N. — https://orcid.org/0000-0002-3856-1618; e-mail: aleks.zavadenko@gmail.com
Romanova T.A. — https://orcid.org/0000-0003-0203-5226; e-mail: romanovashyst@gmail.com

To cite this article:
Zavadenko NN, Guzeva VI, Gaynetdinova DD, Davydova LA, Zavadenko AN, Romanova TA. Pharmacotherapy of psychomotor developmental delay in 6—12 months preterm infants with hypoxic-ischemic encephalopathy (the double-blind comparative multicenter placebo-controlled study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(10):30-39. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911910130

Гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных и их последствия — важнейшие проблемы детской неврологии. Особенно предрасположены к поражениям ЦНС младенцы, рожденные недоношенными. По данным ВОЗ, ежегодно в мире около 15 млн детей рождаются недоношенными (до завершения полных 37 нед гестации), что составляет более 10% всех новорожденных [1]. Большинство недоношенных детей (>80%) рождаются на сроках от 32 до 36 нед гестации (с умеренной и пограничной недоношенностью), примерно 10% — на сроках от 28 до 32 нед гестации (глубокая недоношенность), 5% — до 28-й недели гестации (экстремальная недоношенность) [1].

У детей с умеренной и пограничной степенями недоношенности неврологическая симптоматика на первом году жизни может быть незначительно выраженной. Тем не менее она рассматривается как предиктор более тяжелых нарушений психомоторного, а в дальнейшем — нервно-психического развития. В последующие возрастные периоды, особенно при воздействии на ребенка физических, психических нагрузок, в том числе эмоциональных и интеллектуальных, обнаруживается отсроченная манифестация церебральных нарушений. C. Squarza и соавт. [2] подтвердили связь между показателями раннего развития и долгосрочными когнитивными исходами у рожденных недоношенными детей с легкими нарушениями. Поэтому

исключительно важны раннее выявление задержек психомоторного развития с помощью современных методов диагностики и своевременная коррекции отклонений, проведение лечения с учетом особенностей созревания ЦНС недоношенных детей.

Перенесенные гипоксия и ишемия приводят к изменениям на различных уровнях организации церебральных систем (ионные каналы, рецепторы, нейромедиаторы, экспрессия генов, морфологические структуры) в связи с энергетическим дефицитом, накоплением лактата, отеком и набуханием нейронов и клеток глии, оксидативным стрессом, эксайтотоксичностью, активацией процессов апоптоза [3, 4]. В терапии гипоксически-ишемических поражений ЦНС и их последствий находят применение нейропротекторы. К значимым механизмам действия этих препаратов относятся стимуляция процессов нейропластичности, а также ноотропные эффекты.

Представителем препаратов нейропротективного действия является лекарственный препарат (ЛП) Пантогам — кальциевая соль D(+)-пантоил-гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) или кальциевой соли D-гомопантотеновой кислоты — высшего гомолога D(+)-пантотеновой кислоты, в которой β-аланин замещен на ГАМК, обладающей сходной с ГАМК нейротропной активностью, но в отличие от ГАМК способной проникать через гематоэнцефалический барьер. В ряде работ подтверждены эффективность и безопасность этого препарата при различных заболеваниях ЦНС у детей [5]. Однако число исследований эффективности и безопасности нейропротекторов при поражениях ЦНС у детей первого года жизни крайне ограничено, что определяет необходимость их проведения с позиций современной доказательной медицины.

Цель работы — изучение эффективностии и безопасности ЛП Пантогам (сироп 100 мг/мл, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) в двойном слепом сравнительном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании при комплексном лечении рожденных недоношенными детей в возрасте 6—12 мес с задержкой психомоторного развития вследствие перенесенного гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Материал и методы

Исследование проведено в 7 клинических центрах 6 городов Российской Федерации. Когорту пациентов составили 90 детей, рожденных недоношенными на сроках 32—36 нед гестации, хронологический возраст которых составлял 6—12 мес.

Пациенты были рандомизированы на две группы: 45 пациентов вошли в 1-ю группу, которым была назначена стандартная терапия, дополненная ЛП Пантогам, 45 пациентов 2-й группы вместо него принимали плацебо. Стандартное лечение включало физиотерапевтические методы, массаж и медикаментозную терапию, за исключением препаратов, указанных в критериях невключения (см. ниже).

Полностью прошли исследование 87 пациентов, в том числе 44 из 1-й группы и 43 из 2-й группы. Характеристика изученных групп пациентов, завершивших участие в исследовании, представлена в **табл. 1**. Как следует из ее данных, по всем показателям группы были сопоставимы.

В зависимости от гестационного возраста (ГВ) при рождении [1, 6] дети были распределены на подгруппы: родившиеся на сроках 32—33 нед (умеренная недоношенность), на сроках 34—36 нед (поздняя, или пограничная, недоношенность).

Критерии включения детей в исследование: 1. Недоношенные дети обоих полов в возрасте от 6 до 12 мес, рожденные на сроках беременности от 32 до 36 полных недель с массо-ростовыми показателями, соответствующими сроку гестации, с задержкой психомоторного развития вследствие перенесенного перинатального гипоксического поражения ЦНС не менее чем на 2 мес хотя бы по двум сферам развития, оцениваемым по шкалам Гриффитс. 2. Подтвержденный диагноз перинатального гипоксического поражения ЦНС в анамнезе (церебральная ишемия II степени или внутрижелудочковое кровоизлияние II степени) с наличием перинатальной транзиторной гипоксически-ишемической энцефалопатии или перинатальной транзиторной постгеморрагической энцефалопатии по классификациям Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины [7]. 3. Подписанное информи-

Таблица 1. **Характеристика групп обследованных пациентов**
Table 1. **The characteristics of two groups of patients in the study**

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=43)
Пол, м/ж		
абс.	22/22	16/20
%	50/50	44/56
Возраст на момент включения в исследование, мес		
$M \pm m$	8,1±0,3	8,2±0,2
диапазон	6,0—11,75	6,0—11,75
ГВ при рождении, нед		
32—33	24	19
34—36	20	24
Масса тела при рождении у детей с ГВ 32—33 нед, г		
$M \pm m$	1940,9±69,7	1764,1±91,6
диапазон	946—2600	930—2350
Масса тела при рождении у детей с ГВ 34—36 нед, г		
$M \pm m$	2137,7±89,2	2416,8±89,3
диапазон	1540—2890	1530—3150

Примечание. ГВ — гестационный возраст.
Note. ГВ — Gestational Age.

рованное согласие на участие в исследовании, полученное от родителя или усыновителя пациента.

Критерии невключения: 1. Любые наследственные заболевания, предрасполагающие к задержке психомоторного и предречевого развития. 2. Прогрессирующие формы гидроцефалии, требующие консервативного или хирургического лечения. 3. Наличие в анамнезе тяжелой лекарственной непереносимости или гиперчувствительности к любым компонентам исследуемого препарата или препарата сравнения. 4. Показания к применению в период лечения исследуемым препаратом или препаратом сравнения следующих групп лекарственных средств: ноотропы, ангиопротекторы, барбитураты, противоэпилептические препараты, местные анестетики на основе прокаина, этидроновая кислота. 5. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин). 6. Печеночная недостаточность. 7. Любые иные заболевания или состояния, серьезные отклонения лабораторных показателей от нормы, которые, по мнению врача-исследователя, могут искажать результаты исследования и ограничивать участие пациента в исследовании. 8. Проведение профилактических прививок в предшествующие 2 нед до визита-скрининга. 9. Участие пациента в ином клиническом исследовании или прием любого исследуемого препарата в течение 1 мес до визита-скрининга.

Пантогам (сироп 100 мг/мл) или плацебо назначали внутрь через 15—30 мин после кормления. Дозу рассчитывали с учетом массы тела ребенка, она составляла 30—50 мг/кг в зависимости от тяжести нарушений и переносимости препарата. Кратность приема была 2 раза в день, кроме первой и последней недель терапии (в период постепенного наращивания и снижения дозы), когда препарат рекомендовали применять 1 раз в сутки. Общая продолжительность терапии была 67 дней.

Протокол исследования включал оценку показателей общего и биохимического анализов крови, анализа мочи перед началом исследования (0-й день) и повторно в день завершения терапии (67-й день).

Всем пациентам в 0-й и 67-й дни проводили обследование по отдельным разделам (сферам) шкалы Гриффитс для оценки психомоторного развития детей от рождения до 2 лет (англ.: Griffiths Mental Development Scales from Birth to 2 Years) — дополненной и пересмотренной ее версии (GMDS-ER) [8], в которой соответствующие разделы обозначены как шкалы (шкалы Гриффитс). По данной версии шкал Гриффитс учитывали хронологический возраст детей. Как известно, для оценки темпов психомоторного развития у недоношенных младенцев специалисты часто применяют поправку на степень недоношенности или «скорректированный возраст». Такая корректировка, особенно до 2-летнего возраста, полезна для уменьшения чрезмерной тревоги по поводу развития недоношенных детей и нивелирования гипердиагностики его нарушений. Однако следует учитывать, что в ряде случаев корректировка по возрасту может маскировать те или иные проблемы в развитии, откладывать начало необходимого раннего вмешательства, давать неточные ориентиры и способствовать ложной успокоенности как близких, так и специалистов, работающих с ребенком.

Шкалы Гриффитс для детей от рождения до 2 лет позволяют определить уровень развития ребенка по пяти сферам [8]: A. Двигательная активность; B. Личностно-социальная; C. Слух и речь; D. Зрительно-моторная координация; E. Манипуляции с предметами **(табл. 2)**.

Результаты тестирования фиксировали в индивидуальных картах, после чего рассчитывали оценки по отдельным шкалам. Затем с использованием центильных таблиц для каждой из пяти шкал определяли возрастной эквивалент развития по данной сфере в месяцах, а также стандартизованный показатель Z. Таким образом, на завершающем этапе индивидуальной оценки результатов анализировали общий показатель уровня нервно-психического развития (general quotient — GQ), который рассчитывали как среднюю балльную оценку по пяти шкалам; отставание в месяцах (разница между хронологическим возрастом и по-

Таблица 2. **Сферы развития, оцениваемые по шкалам Гриффитс [8] у детей**

Table 2. **Developmental domains assessed by means of the Griffiths Scales [8]**

Шкала	Название шкалы	Навыки и способности, примеры оценки
A	Двигательная активность	Крупные локомоции — способность удерживать равновесие, координировать и контролировать движения. Оцениваются движения из положений лежа на животе, лежа на спине, способность сидеть, ползать, вставать, держась за опору, делать шаги, ходить
B	Личностно-социальная	Социальная адаптация и навыки повседневной жизни, способность взаимодействовать с другими людьми. Оцениваются реакция на свое отражение в зеркале, на убирание игрушки, поворот головы в сторону говорящего, различение знакомых и незнакомых, интерес к действиям других людей, к незнакомым детям, способность к простым интерактивным играм, умение в подражание хлопать в ладоши. Способность самостоятельно брать еду пальцами, пользоваться ложкой, держать чашку, помогать при одевании
C	Слух и речь	Импрессивная и экспрессивная речь. Примеры: слушает камертон, звонит в колокольчик. Отзывается, когда его зовут, прислушивается к разговору. Оценка лепета, использование голоса для привлечения к себе внимания, появление слов. Может недолго смотреть на картинку; качать головой, что означает «нет»; с интересом рассматривать книжку с картинками, слушать стихи, реагировать на музыку, пение; пытаться петь
D	Зрительно-моторная координация	Согласованность зрительного контроля и движений рук, ловкость при манипуляциях с предметами. Оцениваются способность удерживать предметы, бросать их, интерес к игрушечным машинкам со способностью перемещать их вперед. Может держать карандаш и «тыкать» им в бумагу, показывать на предмет указательным пальцем
E	Манипуляции с предметами	Манипулятивная деятельность с предметами и способность к игре, основанные на зрительно-пространственном восприятии, скорости и точности движений. Оцениваются манипуляции с предметами (крышка, коробка, кубики), листом бумаги, поиск спрятанной игрушки, способность вставлять фигуры разной формы в отверстия на досках

Таблица 3. **Доли пациентов двух групп с наличием и отсутствием уменьшения степени задержки психомоторного развития за 67 дней наблюдения**

Table 3. **Patients' ratios in two groups with the decrease of developmental delay on the study Day 67**

Доля детей с уменьшением не менее чем на 6% степени задержки психомоторного развития (по общему показателю уровня психомоторного развития GQ по шкалам Гриффитс) после курса терапии	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Имеется уменьшение	28	63,6	17	39,5
Нет уменьшения	16	36,4	26	60,5
Всего	44	100	43	100
Тестирование нулевой гипотезы (точный тест Фишера, односторонняя гипотеза)	p=0,021			

Таблица 4. **Отставание от хронологического возраста в месяцах (*M±m*) по пяти сферам развития при исследовании с помощью шкал Гриффитс в группах пациентов**

Table 4. **The delay from chronological age in months (*M±m*) in five developmental domains assessed by means of the Griffiths Scales in patients' grpups**

Шкала	ГВ	1-я группа		2-я группа	
		0-й день	67-й день	0-й день	67-й день
A: Двигательная активность	Все дети	2,8±0,3	2,5±0,3	3,1±0,3	2,9±0,4
	32—33 нед	3,4±0,4	3,2±0,5	3,2±0,4	3,3±0,6
	34—36 нед	2,1±0,3	1,6±0,4**	3,0±0,5	2,6±0,6
B: Личностно-социальная	Все дети	2,6±0,2	2,2±0,2*	2,9±0,2	2,8±0,3
	32—33 нед	2,9±0,2	2,7±0,3	3,2±0,2	3,3±0,4
	34—36 нед	2,1±0,2	1,7±0,3*	2,7±0,2	2,4±0,3
C: Слух и речь	Все дети	1,9±0,2	1,8±0,2	2,3±0,3	2,3±0,3
	32—33 нед	2,2±0,3	2,3±0,3	2,6±0,5	2,8±0,6
	34—36 нед	1,4±0,3	1,1±0,3	2,0±0,3	2,0±0,4
D: Зрительно-моторная координация	Все дети	2,4±0,2	2,2±0,3	2,6±0,2	2,6±0,3
	32—33 нед	2,8±0,3	2,8±0,4	2,9±0,4	2,8±0,6
	34—36 нед	1,9±0,2	1,5±0,3	2,4±0,3	2,4±0,4
E: Манипуляции с предметами	Все дети	2,8±0,2	2,3±0,3**	3,1±0,2	2,7±0,3
	32—33 нед	3,2±0,3	3,0±0,4	3,3±0,3	3,2±0,5
	34—36 нед	2,3±0,3	1,3±0,3***	2,9±0,3	2,4±0,5
Общий показатель возрастного развития	Все дети	2,6±0,2	2,4±0,3	2,8±0,2	2,7±0,3
	32—33 нед	3,1±0,3	3,0±0,4	3,1±0,3	3,1±0,5
	34—36 нед	2,1±0,2	1,6±0,3**	2,6±0,2	2,4±0,4

Примечание. Достоверность улучшения на 67-й день по сравнению с исходными показателями в 0-й день: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001.
Note. Significant improvement on Day 67 compared with the initial results on Day 0: * — p<0.05, ** — p<0.01, *** — p<0.001.

казанным при обследовании возрастным эквивалентом) по каждой из пяти шкал и общему показателю возрастного развития; стандартизованный показатель Z (для общего показателя и оценок по пяти шкалам) — 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, от –1 до +1 — диапазону нормы [8].

При статистической обработке результатов выполняли описательный и сравнительный анализ. Количественные переменные представлены в виде средних величин и стандартной ошибки, качественные и порядковые переменные — в виде частоты и доли в процентах. Сравнительный анализ основывали на определении достоверности разницы показателей по точному тесту Фишера и *U*-критерию Манна—Уитни для независимых выборок, *t*-теста и критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Различия считали значимыми при величинах p<0,05.

Исследование было одобрено Национальным советом по этике Минздрава России, проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принципами качественной клинической практики, утвержденными на Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».

Результаты

За первичный показатель эффективности была принята доля детей, показавших уменьшение степени задержки психомоторного развития по результатам оценки общего показателя GQ после курса терапии более чем на 6%. В **табл. 3** представлены доли пациентов двух групп с уменьшением данного показателя развития через 67 дней наблюдения по сравнению с исходным уровнем. Уменьшение степени задержки психомоторного развития более чем на 6% было достигнуто в 1-й группе у 63,6% пациентов, причем данная величина значимо превышала соответствующий показатель во 2-й группе — 36,4% (p=0,021).

Таблица 5. **Градация индивидуальных оценок по шкалам Гриффитс в группах обследованных пациентов до и после лечения, %**
Table 5. **Ranking of individual scores on the Griffiths Scales in the groups of patients before and after the treatment, %**

Шкала/День обследования	1-я группа (n=44)				2-я группа (n=43)			
	величины стандартизованного показателя Z			p	величины стандартизованного показателя Z			p
	−2 и ниже (значительное отставание)	от −1 до −2 (умеренное отставание)	от −1 до +1 (диапазон нормы)		−2 и ниже (значительное отставание)	от −1 до −2 (умеренное отставание)	от −1 до +1 (диапазон нормы)	
A: Двигательная активность								
0-й	40,9	52,3	6,8	**	51,2	30,2	18,6	*
67-й	36,4	27,2	36,4		44,2	16,3	39,5	
B: Личностно-социальная								
0-й	72,7	20,5	6,8	**	83,7	16,3	—	*
67-й	43,2	38,6	18,2		58,1	23,3	18,6	
C: Слух и речь								
0-й	25,0	29,5	45,5	*	34,9	25,6	39,5	—
67-й	13,6	20,5	65,9		30,2	20,9	48,9	
D: Зрительно-моторная координация								
0-й	54,6	29,5	15,9	***	60,5	20,9	18,6	***
67-й	34,1	29,5	36,4		48,9	13,9	37,2	
E: Манипуляции с предметами								
0-й	65,9	22,7	11,4	***	69,8	27,9	2,3	***
67-й	25,0	29,5	45,5		39,5	18,6	41,9	
Общий показатель возрастного развития								
0-й	50,0	45,5	4,5	***	55,8	37,2	7,0	***
67-й	29,5	29,5	40,9		41,9	18,6	39,5	

Примечание. Достоверность улучшения в группе на 67-й день по сравнению с исходными показателями в 0-й день: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001.
Note. Significant improvement on Day 67 compared with the initial results on Day 0: * — p<0.05, ** — p<0.01, *** — p<0.001.

Результаты оценки отставания в месяцах от хронологического возраста по пяти сферам нервно-психического развития, исследуемым с помощью шкал Гриффитс, приводятся в **табл. 4**. В 1-й группе после курса терапии ЛП Пантогам наблюдали значимое сокращение отставания в развитии по двум сферам — «Личностно-социальная» и «Манипуляции с предметами», а также четкую тенденцию к уменьшению отставания по трем остальным сферам: «Двигательная активность», «Слух и речь», «Зрительно-моторная координация». При этом более выраженная положительная динамика определена в подгруппе пациентов с ГВ при рождении 34—36 нед, у которых сокращение отставания в развитии было значимым по трем сферам: «Двигательная активность», «Личностно-социальная», «Манипуляции с предметами».

За тот же период наблюдения во 2-й группе (плацебо) ни в одной из сфер не обнаружили значимого уменьшения отставания в развитии, хотя в двух сферах имела место тенденция к нему («Двигательная активность» и «Манипуляции с предметами»).

Большое значение имеет анализ индивидуальных показателей по шкалам Гриффитс у пациентов обследованных групп **(табл. 5)**. Более чем у $^1/_2$ пациентов исследование по шкалам Гриффитс выявило значительное отставание психомоторного развития (значения Z для общего показателя составили −2 и ниже) по сравнению с возрастными нормативами. Таких детей до начала терапевтического курса оказалось 22 (50,0%) в 1-й группе (Пантогам), во 2-й группе (плацебо) — 24 (55,8%). Детей с умеренным отставанием в развитии (Z от −1 до −2) было 20 (45,4%) в 1-й группе и 16 (37,2%) во 2-й группе. Только в единичных случаях общий показатель возрастного развития соответствовал диапазону нормы (Z от −1 до +1): у 2 (4,5%) детей в 1-й группе и 3 (7,0%) детей во 2-й группе.

При повторном обследовании на 67-й день значимое улучшение индивидуальных показателей психомоторного развития наблюдали в обеих группах, и их соответствие диапазону нормы было подтверждено у 18 (40,9%) детей, получавших лечение с ЛП Пантогам, и у 17 (39,5%) — плацебо **(рис. 1 и 2)**. Однако существенные отличия проявились в том, что в 1-й группе осталось гораздо меньше пациентов со значительным отставанием в развитии — 13 (29,5%) детей по сравнению со 2-й группой — 18 (41,9%) детей. Ана-

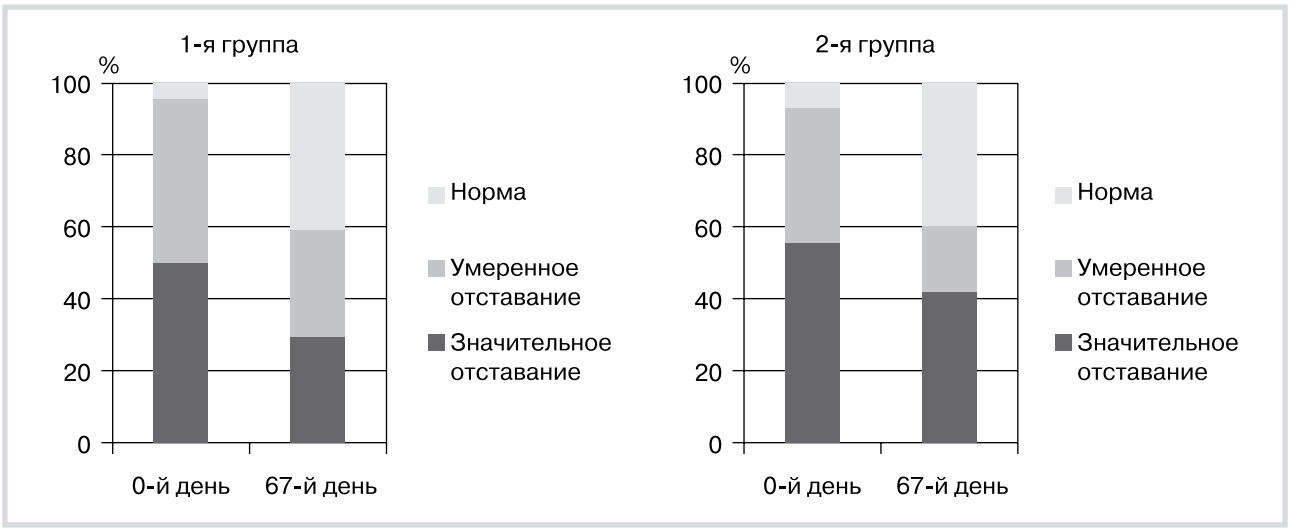

Рис. 1. **Общий показатель возрастного развития по шкалам Гриффитс: градация индивидуальных оценок в двух группах пациентов до и после лечения.**

Fig. 1. **General score of age development on the Griffiths Scales: ranking of individual scores in two groups of patients before and after the treatment.**

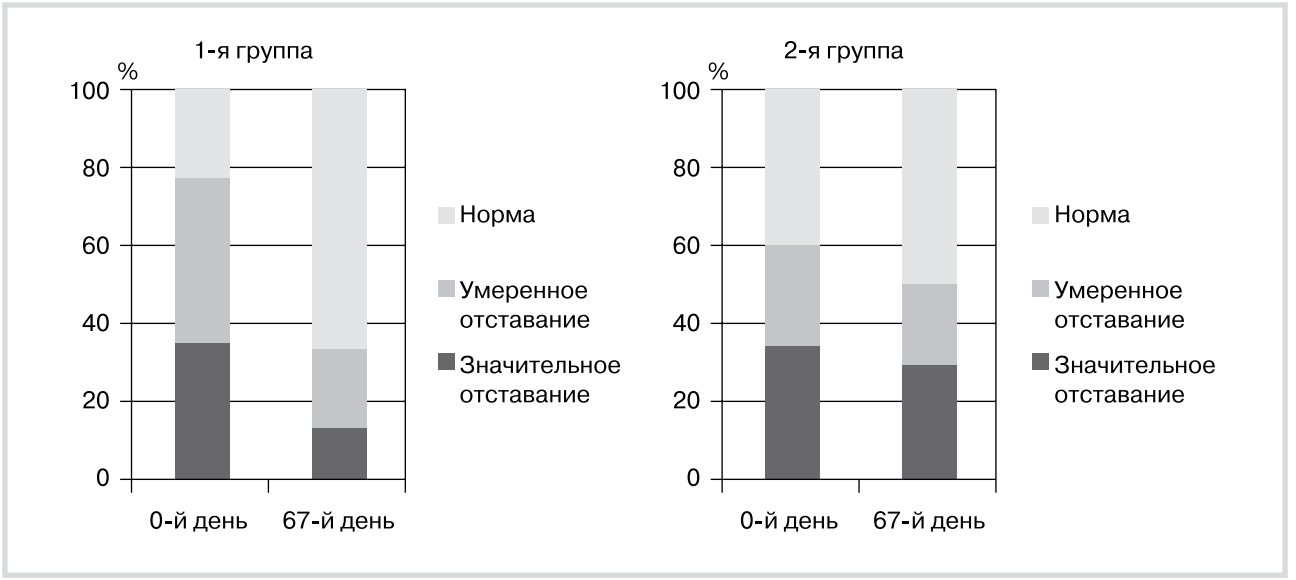

Рис. 2. **Показатель возрастного развития по шкале «Слух и речь»: градация индивидуальных оценок в двух группах пациентов до и после лечения.**

Fig. 2. **General score of age development on the Hearing and Speech scale: ranking of individual scores in two groups of patients before and after the treatment.**

логичные тенденции и отличия к 67-му дню прослеживались по всем сферам развития, за исключением «Слуха и речи». Во 2-й группе (плацебо) отмечены минимальные изменения градации по степеням отставания в развитии данной сферы. С другой стороны, в 1-й группе (Пантогам) число детей со значительным отставанием снизилось с 25,0 до 13,6%, с умеренным отставанием — с 29,5 до 20,5%, одновременно число детей с нормальными характеристиками предречевого развития возросло с 45,5 до 65,9%.

Нежелательные явления (НЯ) обозначали и классифицировали в соответствии с MedDRA (Медицинский словарь для регуляторной деятельности) — международным словарем нежелательных реакций, возникающих при применении ЛП для медицинского применения [9]. Анализ данных по НЯ проводили для всех рандомизированных пациентов (по 45 в каждой группе), учитывали частоту случаев развития НЯ, степень их тяжести, взаимосвязь с препаратом.

Всего в ходе исследования зарегистрировано 484 НЯ, из них 286 НЯ в 1-й группе «лечение ЛП Пантогам» (59,1% от общего числа НЯ) и 198 НЯ — во 2-й группе «плацебо» (40,9%). При этом число пациентов, у которых наблюдали как минимум одно НЯ, составило 28 (62,2%) в 1-й группе

Таблица 6. **Распределение случаев НЯ по группам пациентов и их связь с препаратом**
Table 6. **Distribution of undesirable events in patients' groups and their relation to medication**

Классы по системам органов	Клинические проявления	Число случаев НЯ		Связь НЯ с препаратом		
		1-я группа	2-я группа	характер связи	1-я группа	2-я группа
Желудочно-кишечные нарушения	Кандидоз полости рта	1	0	Отсутствует	1	0
	Метеоризм	1	1	»	1	1
	Прорезывание зубов	3	2	»	3	2
	Расстройство кишечника	0	1	»	0	1
Инфекции и инвазии	Ветряная оспа	1	0	»	1	0
	Инфекция дыхательных путей	5	3	»	5	3
Нарушения метаболизма и питания	Быстрое насыщение	44	33	»	44	31
				Сомнительная	0	1
				Возможная	0	1
	Увеличение аппетита	0	2	Отсутствует	0	1
				Возможная	0	1
Нарушения со стороны дыхательной системы	Кашель	0	1	Отсутствует	0	1
	Ринит	0	1	»	0	1
	Ринорея	0	1	»	0	1
Нарушения со стороны кожи	Сыпь	1	0	Возможная	1	0
Нарушения со стороны крови	Лейкоцитоз	1	0	Отсутствует	1	0
Нарушения со стороны нервной системы	Беспокойство	0	10	»	0	9
				Возможная	0	1
	Возбуждение	78	52	Отсутствует	76	38
				Возможная	2	14
	Гипотония	1	0	Сомнительная	1	0
	Неврологический симптом	0	2	Отсутствует	0	2
	Плач	29	18	»	28	9
				Возможная	1	9
Общие нарушения	Гипертермия	1	1	Отсутствует	1	1
	Отсутствие энергии	18	25	»	18	24
				Сомнительная	0	1
	Повышение температуры	4	3	Отсутствует	4	3
Психические нарушения	Гиперсомния	10	6	»	10	5
				Возможная	0	1
	Поведенческая детская бессонница	88	36	Отсутствует	85	30
				Условная	0	1
				Сомнительная	0	1
				Возможная	3	4

и 31 (68,9%) во 2-й группе, эти различия статистически не были значимы (p=0,5057). По данным динамического наблюдения за пациентами, все НЯ разрешились полностью. Случаев серьезных НЯ не зарегистрировано.

Наиболее частыми в обеих группах были НЯ, относящиеся к классам «нарушения со стороны нервной системы», «психические нарушения» и «нарушения метаболизма и питания». Сравнительный анализ частоты встречаемости НЯ показал, что между группами отсутствовали статистически значимые различия по числу НЯ во всех классах, за исключением «нарушений со стороны нервной системы» (p=0,0015). Так, по сравнению с группой «плацебо» в группе «Пантогам» несколько чаще встречались такие НЯ, как возбуждение и плач **(табл. 6)**.

Анализ распределения НЯ по степени тяжести показал, что 97,9% (474 из 484) НЯ имели легкую степень и лишь 2,1% (10 из 484) НЯ были средней тяжести. Наиболее частые НЯ (возбуждение, плач, поведенческая детская бессонница) были легкой степени. Что касается НЯ средней тяжести, то в 1-й группе (Пантогам) к ним были отнесены ветряная оспа (1 случай), возбуждение (1), плач (1), бессонница (1), а во 2-й группе (плацебо) — быстрое насыщение (1), возбуждение (1), плач (2), бессонница (2).

Для большинства НЯ степень их связи с проводимым лечением была оценена исследователями как отсутствующая. В классе «нарушения со стороны нервной системы» связь с исследуемым препаратом (Пантогам/плацебо) НЯ «плач» была оценена как «отсутствует» (28/9 случаев), «возможная» (1/9); связь с НЯ «возбуждение» — «отсутствует» (76/38) и «возможная» (2/14). В классе «психические нарушения» связь с исследуемым препаратом (Пантогам/плацебо) НЯ «поведенческая детская бессонница» оценена как «отсутствует» (85/30 случаев), «условная» (0/1), «сомнительная» (0/1), «возможная» (3/4). Таким образом, для наиболее часто встречающихся НЯ (возбуждение, плач, поведенческая детская бессонница) связь с исследуемым препаратом (Пантогам/плацебо) чаще отсутствовала. Для НЯ «сыпь» (по поводу которого пациент выбыл из исследования) связь с препаратом была оценена как «возможная».

Таким образом, по результатам проведенного сравнительного анализа данных о НЯ две группы пациентов имели сопоставимые благоприятные профили безопасности.

Обсуждение

По данным общемировой статистики, за последнее десятилетие доля детей, рождающихся недоношенными, достигает 11,1% от всех живорождений в год [10]. Риск формирования неврологических отклонений у недоношенных в 20—30 раз превышает таковой в общей популяции новорожденных детей [11]. Недоношенные дети составляют наиболее уязвимую группу в отношении задержек психомоторного развития, а в дальнейшем — двигательных нарушений, расстройств развития интеллекта, речи, трудностей обучения и социальной адаптации. В последние годы растет обеспокоенность по поводу нарушений нервно-психического развития, которые формируются не только у детей, рожденных с экстремальной или глубокой недоношенностью, но также при недоношенности умеренной и пограничной степеней.

Нами представлены результаты двойного слепого, многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах у недоношенных детей в возрасте 6—12 мес с задержкой психомоторного развития вследствие перенесенного гипоксически-ишемического поражения ЦНС. В него были включены 90 детей, рожденных недоношенными на сроках 32—36 нед гестации, рандомизированных на две группы по 45 пациентов (1-я группа — лечение с применением ЛП Пантогам, 2-я группа — плацебо). Прошли все процедуры исследования и завершили участие в нем 44 пациента 1-й группы и 43 пациента 2-й группы. Из 1-й группы выбыл 1 ребенок в связи с НЯ (кожная сыпь), из 2-й группы — 2 пациента (один из-за ухудшения сна, другой в связи с решением родителей досрочно выйти из исследования).

Особенности психомоторного развития пациентов оценивали с помощью шкал Гриффитс — современного метода диагностики, который находит все более широкое применение в разных странах и позволяет давать объективную оценку как общего психомоторного развития ребенка, так и показателей по основным его сферам. В последние годы данный метод успешно применяется для оценки особенностей развития детей, рожденных недоношенными [2, 12—15].

В настоящем исследовании за ответ на проведенную терапию в течение 2 месяцев принимали уменьшение степени задержки психомоторного развития более чем на 6% (от исходной величины общего показателя психомоторного развития GQ). Такое улучшение было достигнуто в 1-й группе после лечения ЛП Пантогам у 63,6% пациентов, что значимо превышало аналогичный показатель во 2-й группе (плацебо) — 36,4% (p=0,021).

Одновременно в 1-й группе наблюдали значимое сокращение отставания в развитии по двум сферам («Личностно-социальная» и «Манипуляции с предметами»), а также четкую тенденцию к уменьшению отставания по трем остальным сферам: «Двигательная активность», «Слух и речь», «Зрительно-моторная координация». При этом более выраженная положительная динамика определена в подгруппе пациентов, рожденных с поздней (пограничной) недоношенностью (ГВ 34—36 нед), по сравнению с детьми с умеренной недоношенностью (ГВ 32—33 нед). За тот же период ни во всей 2-й группе (плацебо), ни в ее подгруппах с различным ГВ при рождении не было обнаружено значимого уменьшения отставания в развитии ни по одной из сфер, исследованных по шкалам Гриффитс.

Поскольку лечение получали пациенты обеих групп (1-я группа — стандартное лечение и курс ЛП Пантогам, 2-я группа — только стандартное лечение), представляется совершенно естественной положительная динамика в обеих группах при анализе индивидуальных оценок по шкалам Гриффитс. Но при градации общего показателя психомоторного развития (значительное, умеренное отставание, диапазон нормы) обращало на себя внимание то, что в 1-й группе через 2 мес лечения число пациентов со значительным отставанием в развитии существенно уменьшилось (29,5%) по сравнению со 2-й группой (41,9%). Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении оценок по большинству сфер.

Интересно, что во 2-й группе (плацебо) наблюдали незначительные изменения градации по степеням отставания в развитии сферы «Слух и речь», тогда как в 1-й группе (Пантогам) число детей со значительным отставанием существенно снизилось (с 25,0 до 13,6%), а с нормальными характеристиками — возросло (с 45,5 до 65,9%). Эти результаты могут рассматриваться в качестве подтверждения положительного влияния ЛП Пантогам на показатели предречевого развития.

Следует отметить, что ценность шкал Гриффитс состоит в том, что при индивидуальной оценке особенностей нервно-психического развития на основе полученных результатов можно делать вывод не только о глобальном отставании и его степени, но также о парциальных нарушениях по отдельным сферам. Это позволяет формулировать дифференцированные рекомендации по их коррекции, формировать индивидуальные программы наблюдения и реабилитации [15]. Делать это вполне возможно уже во втором полугодии первого года жизни младенцев, рожденных недоношенными.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. При оценке у детей возраста 6—12 мес, рожденных недоношенными, ответа на проведенную в течение 2 мес терапию по уменьшению степени задержки психомоторного развития более чем на 6% (от исходной величины общего показателя психомоторного развития GQ по шкалам Гриффитс) улучшение в 1-й группе после лечения ЛП Пантогам (у 63,6% пациентов) значимо превысило аналогичный показатель во 2-й группе (плацебо) (36,4%, p=0,021).

2. Включение ЛП Пантогам в комплексное лечение приводило к значимому сокращению отставания в развитии по двум сферам («Личностно-социальная» и «Манипуляции с предметами»), а также к тенденции к уменьшению отставания по трем остальным сферам: «Двигательная активность», «Слух и речь», «Зрительно-моторная координация». Более выраженная положительная динамика определена в подгруппе пациентов, рожденных с пограничной степенью недоношенности (ГВ 34—36 нед), по сравнению с детьми с умеренной степенью недоношенности (ГВ 32—33 нед).

3. Показано, что при градации общего показателя психомоторного развития (значительное, умеренное отставание, диапазон нормы) до и после проведенного лечения в 1-й группе (терапия ЛП Пантогам) число пациентов со значительным отставанием в развитии существенно уменьшилось (29,5%) по сравнению со 2-й группой (41,9%).

4. Подтверждено, что ЛП Пантогам имеет благоприятный профиль безопасности, сопоставимый с плацебо, о чем свидетельствуют хорошая переносимость и высокий уровень восприятия назначенной терапии. Сравнительный анализ частоты встречаемости НЯ показал, что между группами отсутствовали статистически значимые различия по числу НЯ во всех классах, за исключением «нарушений со стороны нервной системы» (p=0,0015). В группе «Пантогам» несколько чаще встречались такие НЯ, как возбуждение, плач и бессонница, однако они характеризовались легкой степенью и преходящим характером.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Рожденные слишком рано*. Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. Всемирная организация здравоохранения. 2014;126.
Born too soon. The global action report on preterm birth. World Health Organization. 2014;126. (In Russ.).
2. Squarza C, Picciolini O, Gardon L, Ravasi M, Gianní ML, Porro M, Bonzini M, Gangi S, Mosca F. Seven Years Cognitive Functioning and Early Assessment in Extremely Low Birth Weight Children. *Frontiers in Psychology*. 2017;8:1257.
https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01257
3. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. *Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных*. М.: МЕДпресс-информ; 2013.
Pal'chik AB, Shabalov NP. *Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns*. M.: MEDpress-inform; 2013. (In Russ.).
4. Stevenson DK, Benitz WE, Sunshine Ph, Hintz SR, Druzin ML. *Fetal and neonatal brain injury*. Cambridge: Cambridge University Press; 2018.
5. Воронина Т.А., Литвинова С.А. Фармакологические эффекты и клиническое применение препаратов пантогам и пантогам актив. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8):132-139.
Voronina TA, Litvinova SA. Pharmacological effects and clinical application of pantogam and pantogam active. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8):132-139. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201711781132-139
6. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1. *Рос вестн перинатол и педиатр*. 2017;62(3):15-19.
Sakharova ES, Keshishian ES, Alyamovskaya GA. Premature birth problem in modern stage of medical science development. Part 1. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2017;62(3):15-19. (In Russ.).
7. Буркова А.С., Володин Н.Н., Журба Л.Т., Медведев М.И., Рогаткин С.О., Тимонина О.В. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни (методические рекомендации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины). *Вопросы практической педиатрии*. 2006;1(5):38-70.
Burkova AS, Volodin NN, Zhurba LT, Medvedev MI, Rogatkin SO, Timonina OV. Classification of perinatal damages to the nervous system and their outcomes in first-year infants (Manual of the Russian Association of Perinatologists). *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*. 2006;1(5):38-70. (In Russ.).
8. Griffiths R. The Griffiths mental development scales from birth to two years, manual, the 1996 revision. Henley: Association for Research in Infant and Child Development, Test Agency. 1996;12.
9. MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). https://www.meddra.org/meddra-online-privacy-notice
10. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;52:3-12.
https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003
11. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Зиборова М.И. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 2. *Рос вестн перинатол и педиатр*. 2017;62(4):37-43.
Sakharova ES, Keshishian ES, Alyamovskaya GA, Ziborova MI. Premature birth as a medical and social healthcare problem. Part 2. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2017;62(4):37-43. (In Russ.).
12. Biasini A, Monti F, Gianstefani I, Bertozzi L, Agostini F, Neri E. Griffiths mental development scales as a tool for the screening of motor disability in premature infants: Is it worth it? *J Clin Neonatol*. 2015;4(1):22-25.
https://doi.org/10.4103/2249-4847.151162
13. Wong HS, Santhakumaran S, Cowan FM, Modi N, Medicines for Neonates Investigator Group. Developmental Assessments in Preterm Children: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20160251.
https://doi.org/10.1542/peds.2016-0251
14. Zuccarini M, Guarini A, Savini S, Iverson JM, Aureli T, Alessandroni R, Faldella G, Sansavini A. Object exploration in extremely preterm infants between 6 and 9 months and relation to cognitive and language development at 24 months. *Research in Developmental Disabilities*. 2017;68:140-152.
https://doi.org/10.1016/j.ridd.2017.06.002
15. Заваденко Н.Н., Давыдова Л.А., Заваденко А.Н. Нервно-психическое развитие детей, родившихся глубоко недоношенными с экстремально низкой или очень низкой массой тела. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):49-55.
Zavadenko NN, Davydova LA, Zavadenko AN. Neurodevelopment of children born very preterm with extremely low and very low body weight. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(11):49-55. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201811811149

Поступила 11.09.19
Received 11.09.19
Принята к печати 14.09.19
Accepted 14.09.19