

Особенности когнитивного и социокоммуникативного развития детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела в возрасте 24–36 мес жизни. Темпы развития или патология?

Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Cognitive development and social communication of premature low and extremely low weight at birth at age 24–36 month of life. Is it normal or pathology?

E.S. Keshishian, E.S. Sakharova

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В статье представлены к обсуждению данные об особенностях прироста психомоторных навыков и, в частности, когнитивного и речевого развития у детей, родившихся на малых сроках беременности (менее 28 нед), в период 24–48 мес жизни. При ретроспективном анализе, проведенном у 50 детей в возрасте 5–7 лет, показано, что у 42 (84%) из них когнитивное и речевое развитие было значительно замедлено в возрасте 24–36 мес жизни, но в последующем отмечался «скачок» в развитии, позволивший им сравняться с доношенными сверстниками к этому возрасту, с сохранением особенностей поведения, не нарушающих их социальную интеграцию. Обсуждается вопрос о несоответствии условных нормативов развития скорригированному возрасту и необходимости разработки новых подходов к оценке развития и прогноза у детей этой группы. На малой выборке показано, что дети с «задержкой когнитивного развития», но в дальнейшем демонстрирующие благоприятный исход, не имели геномных нарушений и соответственно не нуждаются во включении в диагностический поиск методов оценки генома. В алгоритме показаний кроме нарушения когнитивного развития в возрасте старше 3 лет должны быть дополнительные маркеры, такие как пороки развития, неблагоприятное течение специфических заболеваний, связанных с недоношенностью (ретинопатия, бронхолегочная дисплазия, несоответствие предполагаемой причине тяжести неврологического дефекта).

Ключевые слова: недоношенные дети с низкой и экстремально низкой массой тела, психомоторное развитие, расстройства аутистического спектра, геном.

Для цитирования: Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Особенности когнитивного и социокоммуникативного развития детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела в возрасте 24–36 мес жизни. Темпы развития или патология? Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(4): 39–XX. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-39-XX

The article presents data to discuss the peculiarities of the growth of psychomotor skills and, in particular, cognitive and speech development in children born at early pregnancy less than 28 weeks over the period of 24–48 months of life. A retrospective analysis of 50 children aged 5–7 years showed that for 42 of them (84%) cognitive and speech development was significantly delayed at 24–36 months of life, with a subsequent «jump» in development that allowed them by this age to catch up with full-term babies, though preserving peculiarities of behavior, that did not interfere with their social integration. The inconsistency of conditional developmental norms with the adjusted age and the need to develop new approaches to the assessment of development and prognosis for this group of children are discussed here. It is shown on a small sample that children with «delayed cognitive development,» but subsequently demonstrating a favorable outcome, had no genomic abnormalities and, accordingly, do not require the inclusion of genomic evaluation methods in the diagnostic search. In the algorithm of indications, besides impaired cognitive development at the age of more than 3 years, there should be additional markers, such as malformations, unfavorable course of specific diseases associated with prematurity (retinopathy, BPD, mismatch of the assumed reason for the severity of neurological defects).

Key words: Premature infants with low and extremely low body weight, psychomotor development, autism spectrum disorders, genome.

For citation: Keshishian E.S., Sakharova E.S. Cognitive development and social communication of premature low and extremely low weight at birth at age 24–36 month of life. Is it normal or pathology? Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(4): 39–XX (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-39-XX

© Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., 2023

Адрес для корреспонденции: Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6268-7782 e-mail: ekeshishian@list.ru

Сахарова Елена Станиславовна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-2675-230X 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Революционное развитие и успехи неонатологии в последние годы позволили изменить установочные цели с «сохранения жизни новорожденного ребенка» к «сохранению качества жизни ребенка», со «снижения неонатальной смертности» к «снижению инвалидности с детства» [1, 2]. Для реализации этих целей сделано немало, и прежде всего за счет качественного улучшения неонатальной помощи, что привело к значительному снижению частоты тяжелых форм ретинопатии и, соответственно, слепоты среди

недоношенных детей, тяжелых форм дыхательной и сердечной недостаточности на фоне бронхолегочной дисплазии, некоторой тенденции к уменьшению частоты тяжелых форм перинатальных поражений нервной системы в виде тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции. Важную роль в улучшении показателей здоровья среди недоношенных детей играют и специализированные центры по их дальнейшему постнеонатальному амбулаторному ведению.

Хотя в настоящее время нет регламентирующих, в частности финансовых документов, определяющих работу служб «последующего наблюдения детей, родившихся недоношенными», понимание необходимости выделения их в отдельную диспансерную группу, сложности их ведения, множественность патологий и проблем, требующих коррекции и индивидуального подбора методик реабилитации, настойчивость неонатологов, педиатров, неврологов в доказательствах необходимости отдельной службы амбулаторного наблюдения и лечения этих детей заставляют руководителей региональных департаментов здравоохранения, главных врачей перинатальных центров и крупных областных больниц изыскивать средства на развитие и поддержку специализированных отделений/центров по наблюдению, лечению, реабилитации недоношенных детей на амбулаторном этапе [1, 2]. В большинстве случаев эти центры организуются под эгидой и при активном участии научных центров — научных институтов, кафедр педиатрии и неонатологии, так как прежде всего требуется выработка совершенно новых научных подходов к оценке их состояния в целом, соматического и неврологического статуса, показателей развития и прироста навыков по различным линиям развития, а также обоснованность коррекционных мероприятий — по срокам, показаниям, препаратам [2, 3].

Достигнуты значительные улучшения в вопросах вскармливания, ведения бронхолегочной дисплазии, даже в условиях пролонгированной кислородной зависимости, коррекции легочной гипертензии, анемии и метаболических нарушений, иммуно- и вакцинопрофилактики у этих детей. Понимаемые тенденции в решении этих задач высветили новые проблемы, которые приобретают особую важность в формировании и оценке качества жизни этих детей: это вопросы их когнитивного и социально-коммуникационного развития.

Прирост психомоторных навыков на первом году жизни для любого грудного ребенка в определенной степени служит кумулятивным показателем его здоровья, так как отражает процессы развития нервной системы во всем многообразии: взаимосвязи между различными центрами коркового вещества, подкоркового, корко-подкоркового, связи с периферической нервной системой, регуляторными функциями и т.д. Установлено, что на первом году

жизни на формирование навыка влияет все в организме ребенка, не только процессы в самой нервной системе, но и соматическое неблагополучие, метаболические дефициты и стрессорные внешние факторы, к которым младенец не менее чувствителен, чем более взрослые дети [4]. Для доношенных детей нормативные варианты прироста психомоторных навыков хорошо изучены и известны, однако напрямую приравнять к ним недоношенного ребенка невозможно [5]. В первые годы выхаживания недоношенных детей эта мысль была спорной, и поэтому все недоношенные дети на первом году жизни имели тот или иной неврологический диагноз, получали большой объем различных препаратов, так как врачи старались «подогнать» их в рамки доношенного ребенка. По мере увеличения числа выживающих детей, родившихся на сроке гестации 28–32 нед, а также концентрации этих детей для наблюдения и ведения появились сначала впечатление, а позже научное исследование и обоснование однотипности развития в рамках определенного гестационного срока рождения ребенка (в отсутствие органического поражения центральной нервной системы — ЦНС) и отличия от такого у доношенных младенцев.

Центр коррекции развития детей раннего возраста организован в 1987 г. при поддержке Ю.Е. Вельтищева в МНИИ педиатрии и детской хирургии (в настоящее время НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева) и был одним из первых в стране по изучению и разработке методологии ведения, наблюдения, лечения, определения первоочередной задачи для коррекции и реабилитации недоношенных детей в новом периоде развития неонатологии — широком внедрении искусственной вентиляции легких, кардиотонических средств, парентерального питания, мониторинга и т.д., позволивших выхаживать детей, ранее погибавших в неонатальном периоде. Организация Центра на базе научно-исследовательского института дала возможность не только оказывать практическую помощь детям и их семьям, но и проводить комплексное изучение особенностей компенсации различных патологических процессов, берущих начало в перинатальном периоде или возникающих постнатально. Главной заслугой работы Центра был анализ развития этих детей и попытки определить некоторые нормативы развития, относительно которых можно было бы выявлять патологию. Это позволяет дифференцированно подходить к необходимости медикаментозного лечения, назначения физических и физиотерапевтических методик, памятуя об очень высоком риске декомпенсации при повышенной нагрузке у этих детей, особенно при сочетании с соматическими проблемами.

В этот период появляется в научной литературе и позже широко входит в практику термин «скорректированный возраст» или «скорректированный воз-

раст» (написание определяется «калькированным» переводом с английского языка) — фактический возраст ребенка минус недостающие недели его рождения до 40 нед гестации. Основным идеологическим посылом была достаточно простая мысль о том, что мозг ребенка должен пройти этапы развития постнатально, которые он «не успел» пройти внутриутробно. У детей, рожденных на сроке гестации более 28–30 нед, это оказалось очень удобным инструментом оценки. Другими словами, в этой гестационной группе (30–37 нед гестации) относительно скорригированного возраста дети, продемонстрировавшие благоприятный исход, развивались аналогично доношенным детям. Это также был удобный инструмент в руках педиатра и невролога по дифференциации нормы и патологии развития, подходам к терапии и физической реабилитации. Основой был выбор шкалы оценки прироста навыков с учетом линий развития. Мы в Центре пользуемся шкалой КАТ/КЛАМС, однако выбор шкалы может быть любой. Имеют значение доказанная чувствительность результатов, их повторяемость, однотипность тестирования, быстрота и легкость выполнения в рамках комплексного осмотра ребенка при риске его утомления, что ограничивает достоверность результата [4, 6].

После 2012 г. и перехода на новые критерии живорождения, увеличения числа выживающих, значительно более сложных с точки зрения реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела, появились новые сложности с оценкой развития этих детей и примерных нормативов. Мозг детей, рожденных на сроке менее 28 нед гестации и тем более на сроке 23–25 нед, имеет столь большой период внеутробного развития, при этом к анатомическому и структурному дефициту присоединяются тяжесть неонатальной адаптации, множественность терапевтических воздействий, в том числе болевых, угнетающих мозговую активность для проведения искусственно вентиляции легких, интоксикации при присоединении инфекции и т.д., что «дозревание» ни в коей мере не происходит к 40 нед постконцептуального возраста. Пока не разработаны условные «нормативы» развития для этих детей, и мы можем лишь опираться на оценку тенденций в поступательности прироста навыков.

При этом встает вопрос: «а что есть так часто используемый нами термин «исход развития»? Конечно, с учетом того, что наиболее ярко проявляющийся и определяющий инвалидность с детства — детский церебральный паралич, то самой большой радостью для нас и семьи является недоношенный ребенок, который пришел в отделение или кабинет врача сам и который руками берет игрушки, другими словами, при сохранной моторной функции, независимо от того, насколько интенсивными были реабилитационно/реабилитационные мероприятия, которые позволили этого достигнуть. У детей, рожденных

на сроке менее 28 нед, обычно мы видим это после 18 мес фактического возраста, а чаще всего к 24 мес. В эти сроки мы хотим увидеть у ребенка «скачок» в развитии и его когнитивной функции, и социально-коммуникационной.

В литературе есть много указаний на высокую частоту расстройств аутистического спектра и умственной отсталости или сочетания высокой интеллектуальности с коммуникационно-социальными нарушениями (синдром Аспергера) у недоношенных детей и с явным валлообразным нарастанием этих нарушений при снижении гестационного возраста [7–11]. Наш анализ поведенческих реакций у детей до 36 мес показал аналогичную закономерность. Наблюдение ряда этих детей в более позднем возрасте (в 5, 7 лет) выявил разные варианты дальнейшей динамики: внезапный «скачок» в развитии и сравнение с доношенными сверстниками по коммуникационно-социальной и когнитивной функции и отсутствие такого «скачка» и реализацией расстройств аутистического спектра или нарастанием когнитивного дефицита [11–15]. Предполагаемыми причинами неблагоприятного когнитивного развития и особенностей коммуникационного поведения могут быть следующие:

- 1) пери/интранатальное гипоксическое поражение мозга с последующим нарушением архитектуры формирующегося серого вещества;
- 2) пери/интранатальное гипоксическое поражение мозга с последующим нарушением образования серого вещества;
- 3) внутриутробное инфицирование ребенка с вялотекущим энцефалитическим процессом (например, цитомегаловирусным);
- 4) генетически обусловленная недоношенность с формированием умственной отсталости;
- 5) «незрелость» мозга с особыми темпами «дозревания».

К сожалению, относительно понятия «незрелость» у нас нет никаких подтверждений, только понимание, что какие-то неизвестные в настоящее время науке биохимические процессы в мозге недоношенного ребенка могут происходить разными темпами у разных детей.

Цель исследования: установить варианты формирования когнитивных и социокоммуникативных навыков у детей, родившихся на сроке гестации менее 28 нед (с малой и экстремально малой массой тела) к возрасту 24–36 мес жизни и определить значение в возникающих отклонениях генетических факторов.

Характеристика детей и методы исследования

Мы поставили перед собой следующие крупные задачи.

Задача 1: на когорте детей, наблюдавшихся в Центре коррекции развития недоношенных детей в НИКИ педиатрии, оценить уровень их когнитив-

ного и речевого развития в возрасте 5 и 7 лет. Оценку проводили более углубленную, используя не только шкалу КАТ/КЛАМС, но и шкалу Гриффитс и чарт-лист для скрининговой оценки в целях выявления расстройств аутистического спектра.

Критерием отбора детей было:

- отсутствие у них в неонатальном анамнезе тяжелого органического поражения ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния, кистозная форма перивентрикулярной лейкомаляции);

- гестационный возраст при рождении 28 нед и менее;

- постоянное наблюдение в Центре и к 24 мес фактической жизни ребенка демонстрация благополучия в виде самостоятельной ходьбы, интереса к игрушкам, наличия лепета и формирование ролевой игры, т.е. их возраст развития соответствовал примерно 12–14 мес по шкале КАТ/КЛАМС (которую мы использовали как стандарт осмотра недоношенного ребенка).

Мы отобрали 50 таких детей, родившихся в 2015–2018 гг., и на этой группе совместно с неврологами, медицинским психологом, психиатром и логопедом оценили следующее:

- их уровень по 7 линиям развития — когнитивное, речевое, коммуникационное, ролевые игры, социально-коммуникационная функция, мелкая и крупная моторика;

- по опросу родителей старались выявить сроки начала речи, игровой, ролевой деятельности, контактов с другими детьми и родителями, реакции на обращенную речь;

- обращаемость родителей к педиатру и неврологу в связи с волнениями по поводу предполагаемых особенностей их развития.

Задача 2: провести проспективное исследование на когорте детей, родившихся в 2019–2022 гг., с оценкой прироста навыков по шкале КАТ/КЛАМС и выделению группы детей, которые демонстрировали уже на 1–2-м году жизни диссоциацию между условной нормой формирования моторной функции и отставанием в когнитивной и речевой функции. Всего было 30 таких детей.

Кроме клинического анализа, мы провели исследование на выявление малых аномалий генома (микроделеции, микродупликации). Исследование проводили методом молекулярного кариотипирования высокого разрешения (технология arrayCGH или серийная сравнительная геномная гибридизация высокого разрешения) с биоинформатическим анализом на чипах Affymetrix (CytoScan HD) для SNP (single polymorphism)/олигонуклеотидного анализа CNV (вариации числа копий ДНК), хромосомных (геномных) аномалий, эпигенетических мутаций, потери гетерозиготности в соответствии с ранее описанными протоколами [16–18]. Кроме того, 10 детям было проведено полногеномное сканирование

несбалансированных хромосомных микроаномалий с использованием молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (данная часть работы проводилась в рамках госзадания «Роль геномной нестабильности в этиологии и патогенезе недифференцированных форм умственной отсталости». Фрагмент — выявление значимости геномной нестабильности у детей, родившихся недоношенными, в формировании умственной отсталости и нарушении поведения и коммуникации, в отсутствие данных, подтверждающих тяжелое органическое поражение ЦНС. У 10 детей с клинически значимым нарушением развития была проведена магнитно-резонансная томография для выявления возможных структурных аномалий.

Полученные нами данные не могут считаться окончательными, особенно по результатам специальных обследований, а могут быть лишь темой для дальнейших исследований, накопления данных и обсуждения результатов.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 50 детей, которые были тестированы в возрасте 5–7 лет, у 3 (6%) были несомненные симптомы расстройств аутистического спектра, ограничивающие возможность их общеобразовательного обучения, и это очень большой процент относительно популяционных исследований, даже с учетом повсеместного роста распространенности аутизма. При магнитно-резонансной томографии получены только резидуальные изменения, характерные для недоношенных детей; при электроэнцефалографии не выявлено изменений; нейроспецифические белки были в пределах нормы; проведенное полногеномное секвенирование не установило отклонений от нормы. Эти результаты, конечно, сугубо индивидуальны для конкретных детей и не являются обобщающими, не исключают необходимость обследования таких детей для выявления нарушений по аналогии со всеми детьми с аутизмом.

У 5 (10%) детей практически не было отличий по уровню развития и поведения от средней нормы. Дети с удовольствием проходили тесты, активно включались в игру. Они проходили постоянную абилитацию в виде занятий с логопедом, нейропсихологом, занятий лечебной физкультурой, посещали детский сад. Понимаемая (импрессивная) речь начинала формироваться в 18–20 мес, экспрессивная речь формировалась с 20–24 мес и к 36 мес дети говорили, как их доношенные сверстники. Хотя к 24 мес уровень их развития соответствовал 12–16 мес по шкале КАТ/КЛАМС, в дальнейшем прирост функций происходил со значительным опережением. Этим пятерым детям было по 7 лет, и они были готовы по их познавательному развитию, умению читать, складывать, решать простые ассоциативные задачи к обучению в общеобразовательной школе.

У 42 (84%) детей были установлены особенности поведения. Родители 10 из них указывали, что в возрасте 30–40 мес жизни их очень тревожила медленно формирующаяся речь, создавалось впечатление, что дети как бы не откликаются на свое имя, что они очень медленно обучаются, не различают размеры, формы, цвета, не слушают книжки, очень консервативны в еде, отказываются жевать. Родители обращались с этими жалобами к врачам — неврологам и психиатрам, и во всех случаях им ставился диагноз расстройства аутистического типа, следствие перинатального поражения ЦНС. Эти дети получали курсы нейрометаболической терапии. Однако с возраста 36 мес жизни происходили «скачок» в развитии и быстрый прирост умений и возможностей, что в целом определило социальность этих детей. Остальные родители выказывали удивление и трудности в ответах на вопросы об умениях их детей в возрасте 36–60 мес жизни. Они были настолько рады, что дети моторно сохранены, что другие особенности их поведения не вызывали тревоги. В то же время это означает, что указанные особенности не были столь выраженными, чтобы вызывать тревогу родителей, воспитателей в детском саду и врачей. Основными поведенческими характеристиками в разной степени выраженности были чрезмерная возбудимость, гиперподвижность, рассеивание внимания, склонность к истерикам, трудности засыпания, прерывистый сон, детские страхи, трудности запоминания, медленные формирования ассоциаций, сложности запоминания и сосредоточения. Практически у всех детей имелись речевые нарушения обратимого характера, но требующие логопедической коррекции, занятий с педагогом-дефектологом.

Таким образом, наши данные подтвердили следующее:

- высокая частота формирования расстройств аутистического спектра у недоношенных детей, независимо от тяжести органического поражения ЦНС, и причина остаются столь же неясными, как и в общей когорте детей с аутизмом;

- критическим периодом в плане познавательного и речевого развития у детей, родившихся на ранних сроках гестации, является возраст 18–36 мес, когда у детей имеются признаки, которые могут быть симптомами расстройств аутистического спектра или отражением темпа «созревания» мозга глубоко-недоношенного ребенка. В этот период наиболее важны не установка диагноза, которую лучше отсрочить после 36 мес жизни, а проведение соответствующей реабилитации — занятия с педагогом, логопедом, нейропсихологом, нейрометаболическая поддержка, что может полностью скорректировать нарушения и перевести их в разряд социально незначимых особенностей поведения.

Недоношенные дети, родившиеся на ранних сроках гестации, менее 28 недель, требуют тестирования

в 5 лет и в 7 лет перед школой для принятия решения о возрасте начала обучения. Большинству из них требуются медико-педагогические методы коррекции — занятия с педагогом-дефектологом, логопедом, нейропсихологом, развитие мелкой и крупной моторики, т.е. направление в специализированные Центры ранней помощи.

Необходимы консультирование родителей и разъяснение им важности оценки когнитивной составляющей развития, обучение занятиям с ребенком.

Наши выводы были подтверждены более длительным проспективным наблюдением детей. Из 30 детей у 2 мы наблюдали очень быструю динамику прироста функций после 12 мес фактической жизни, и к 24 мес они имели абсолютно равномерное развитие по всем линиям. Один ребенок продемонстрировал выраженное нарушение умственного развития, тенденцию к микроцефалии, крайне слабую обучаемость при сохранной моторной функции. Ребенок был рожден на сроке 24 нед с массой при рождении 520 г, перенес крайне сложный период адаптации, с пролонгированной СРАР-терапией, тяжелым и персистирующим течением пневмонита, язвенно-некротическим энтероколитом 1–2-й степени, у него сформировалась бронхолегочная дисплазия, однако с быстрым купированием дыхательной недостаточности. Ребенок был выписан домой в 4 мес жизни (40-я неделя постконцептуального возраста) и наблюдался в Центре, где проводились лечения бронхолегочной дисплазии, контроль ретинопатии, метаболическая коррекция кальциевого дефицита, лечение анемии, иммуно- и вакцинопрофилактика, коррекция и индивидуальный подбор вскармливания. В динамике у ребенка не определялось клинически значимое органическое поражение ЦНС. После 12 мес фактического возраста появилась хорошая прибавка навыков, у ребенка не реализовались судорожный синдром и детский церебральный паралич, он начал самостоятельно ходить в 26 мес жизни. Однако в дальнейшем мы не наблюдали прибавки в когнитивном и речевом развитии. При обследовании и проведении у ребенка полногеномного секвенирования выявить микроаномалии генома установить не удалось.

У остальных детей особенности прироста когнитивных и социально-коммуникационных навыков соответствовали данным, полученным нами при ретроспективном анализе. У 10 детей этой группы были проведены исследования методом молекулярного кариотипирования высокого разрешения.

Лишь у 1 ребенка обнаружены делеции в участках 14q32.2q32.33 и 14q31.31q32.33, затрагивающие 6,25 млн пар нуклеотидов и 4,83 млн пар нуклеотидов соответственно, а также мозаичная дупликация 14q32.13q32.2 (4,53 млн пар нуклеотидов), затрагивающая 38 генов, и регулярная дупликация 14q32.2 (1,87 млн пар нуклеотидов) с вовлечением 24 генов.

Однако выявленные нарушения в геноме трактуются как неизвестные, с неясной патогенностью и значимость этих результатов оценить трудно, тем более что в процессе дальнейшего наблюдения этот ребенок не продемонстрировал значимых клинических отличий в развитии.

Для сравнения укажем, что в предшествующем нашем исследовании группы 22 недоношенных детей, которые имели особо тяжелое течение неонатального периода, злокачественное течение ретинопатии, длительные рецидивирующие инфекции, тяжелую бронхолегочную дисплазию, формирование тяжелых форм перивентрикулярной лейкомаляции и на этом фоне значимое нарушение развития с формированием умственной отсталости, у 19 (83%) были диагностированы различные структурные хромосомные микроаномалии. Среди них — делеции и дупликации размером более 5 млн пар нуклеотидов, микроделеции и микродупликации размером 0,5–3 млн пар нуклеотидов, CNV и инtragenные перестройки, связанные с фенотипическими проявлениями. Таким образом, нами не установлена роль нарушений генома, хромосомной нестабильности в специфической ситуации формирования когнитивного развития недоношенных детей, что позволяет предполагать возможно условно физиологический темп формирования когнитивного и речевого развития этих детей со значительным несоответствием скорректированному возрасту.

Заключение

Таким образом, нами установлено, что динамика прироста психомоторных навыков у недоношенных детей, родившихся на сроке менее 28 нед беременности, не соответствует понятию скорректированного возраста и требует разработки специальных условных нормативов для оценки и прогнозирования исходов. В отсутствие тяжелого органического поражения ЦНС моторная функция у этих детей опережает формирование когнитивной, речевой и социально-коммуникативной функции. Наиболее сложен для оценки возраст детей между 24 и 36 мес жизни, когда их поведение соответствует критериям предположения о формировании расстройств аутистического спектра. Этот период требует специального

научного изучения в плане терапии, занятий с ребенком, определения клинически наиболее значимых симптомов, указывающих или позволяющих прогнозировать дальнейшее неблагополучие. «Скачок» в развитии наступает в возрасте после 36 мес и в дальнейшем происходит значительно более быстрыми темпами, позволяющими таким детям к 4–5 годам сравняться с доношенными сверстниками при сохранении особенностей поведения, не нарушающих их социальность, но требующих оценки их готовности к школьному обучению.

Причины формирования когнитивных и социально-коммуникативных изменений остаются неисследованными. Наши данные показывают, что проведение генетического анализа в стандарте обследования, скорее всего, не имеет смысла в связи с малой информативностью результатов и сложностью и дороговизной самого исследования. В генетическом обследовании нуждаются дети с аномалиями развития, глубокой умственной отсталостью, несоответствующе тяжелым течением заболеваний, связанных с недоношенностью, низкой компенсаторной способностью, что в совокупности может быть связано с нарушением генома. Одним из перспективных направлений в изучении развития мозга недоношенного ребенка и выявлении причин замедленного когнитивного развития может быть исследование нейроспецифических белков, которые могут отражать не только уровень повреждения мозга, но и замедленное его формирование.

Приведенные в статье данные, безусловно, не являются окончательными и абсолютно доказанными в связи с небольшой выборкой для анализа. Скорее, мы преследовали цель привлечь внимание специалистов педиатров, работающих с недоношенными детьми, неврологов и психиатров к более тонкой оценке особенностей поведения и развития детей, родившихся на малых сроках гестации, особенно в возрасте 2–3 лет, дифференцированному подходу к постановке психиатрического диагноза, который у этих детей требует особо длительного динамического наблюдения, а также необходимости разработки научно обоснованных методик помощи, прежде всего специализированной медико-педагогической.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Володин Н.Н., Кешишян Е.С., Панкратьева Л.Л., Мостовой А.В., Овсянников Д.Ю., Карпова А.Л., и др. Стратегия отечественной неонатологии: вызовы настоящего и взгляд в будущее. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2022; 101(1): 8–21. [Volodin N.N., Keshishyan E.S., Pankratieva L.L., Mostovoy A.V., Ovsyanikov D.Yu., Karpova A.L. et al. Strategy of native neonatology: challenges of the present and a look into the future. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2022; 101(1): 8–21. (in Russ.)]
2. Кешишян Е.С., Беляева И.А., Петрова А.С., Федорова Л.А., Ледяйкина Л.В., Малутина Л.В. и др. Формирование системы динамического наблюдения за детьми, рожденными раньше срока, как важная стратегия по снижению инвалидности и улучшения качества их жизни. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2023; 102(1): 12–17. [Keshishyan E.S., Belyaeva I.A., Petrova A.S., Fedorova L.A., Ledyaykina L.V., Malutina L.V. et al. Formation of a system of dynamic monitoring of children born prematurely, as an important strategy to reduce disability and improve their

- quality of life. *Pediatrics*. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2023; 102 (1): 12–17. (in Russ.)]
3. Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., Алямовская Г.А. Современные формы организации лечебно-профилактической помощи детям, родившимся недоношенными, в Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(5): 6–15. [Keshishyan E.S., Sakharova E.S., Alyamovskaya G.A. Modern forms of organization of medical and preventive support of premature infants in Russian Federation. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2017; 62(5): 6–15. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-6-15
 4. Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., Алямовская Г.А. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста в практике педиатра. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 104. [Keshishyan E.S., Sakharova E.S., Alyamovskaya G.A. Assessment of the psychomotor development of a young child in the practice of a pediatrician. М.: GJeOTAR-Media, 2020; 104. (in Russ.)]
 5. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Принципы организации помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59(1): 40–45. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S. 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.)]
 6. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Зиборова М.И. Организация отделений последующего наблюдения в постнеонатальном периоде детей, родившихся недоношенными. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61(1): 80–89. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A., Ziborova M.I. To set up further premature infant follow-up units in the postnatal period. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(1): 80–89. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-1-80-89
 7. O’Nions E., Wolke D., Johnson S., Kennedy E. Preterm birth: Educational and mental health outcomes. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2021; 26(3): 750–759. DOI: 10.1177/13591045211006754
 8. Happé F., Frith U. Annual research review: Towards a developmental neuroscience of atypical social cognition. *J Child Psychol Psychiatry* 2014; 55(6): 553–557. DOI: 10.1111/JCPP.12162
 9. Кешишян Е.С., Зиборова М.И., Сахарова Е.С. Недоношенный ребенок и оценка его возможностей для школьного обучения к 7-летнему возрасту (роль междисциплинарного подхода). *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2022; 67(6): 7–13. [Keshishyan E.S., Ziborova M.I., Sakharova E.S. Premature children and assessment of their capability for school education by 7 years of age (the role of interdisciplinary approach. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2022; 67(6): 7–13. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-7-13
 10. Nosarti C., Murray R.M., Hack M. Neurodevelopmental outcomes of preterm birth from childhood to adult life. Cambridge University Press, 2010; 277.
 11. Alterman N., Johnson S., Carson C., Petrou S., Rivero-Arias O., Kurinczuk J.J. et al. Gestational age at birth and child special educational needs: a UK representative birth cohort study. *Arch Dis Child* 2021; 106(9): 842–848. DOI: 10.1136/ARCHDISCHILD-2020-320213
 12. Lowe J.R., Fuller J.F., Do B.T., Vohr B.R., Das A., Hintz S.R. et al. Behavioral problems are associated with cognitive and language scores in toddlers born extremely preterm. *Early Hum Dev* 2019; 128: 48–54. DOI: 10.1016/J.EARLHUMDEV.2018.11.007
 13. Allotey J., Zamora J., Cheong-See F., Kalidindi M., Arroyo-Manzano D., Asztalos E. et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: A metaanalysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG* 2018; 125(1): 16–25. DOI: 10.1111/1471-0528.14832
 14. Brydges C.R., French N., Landes J.K., Reid C.L., Campbell C., Anderson M. Cognitive outcomes in children and adolescents born very preterm: A meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60(5): 452–468. DOI: 10.1111/DMCN.13685
 15. Švandová L., Práček R., Vňuková M., Práčková H., Anders M., Bob P. et al. Cognitive and Socioemotional Development at 5 and 9 Years of Age of Children Born with Very Low Birth Weight and Extremely Low Birth Weight in the Czech Republic. *Med Sci Monit* 2022; 28: e935784. DOI: 10.12659/MSM.935784
 16. Kloosterman W.P., Hochstenbach R. Deciphering the pathogenic consequences of chromosomal aberrations in human genetic disease. *Mol Cytogenet* 2014; 7(100): 5.
 17. Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Сахарова Е.С., Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Куринная О.С. и др. Алгоритм диагностического поиска при нарушении формирования познавательных функций у детей, родившихся недоношенными. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(6): 39–44. [Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A., Sakharova E.S., Vorsanova S.G., Demidova I.A., Kurinnaya O.S. et al. Algorithm of diagnostics of cognitive functions development violation in children born extremely premature. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(6): 39–44. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-39-44
 18. Karmiloff-Smith A., D’Souza D., Dekker T.M., Van Herwegen J., Xu F., Rodic M., Ansari D. Genetic and environmental vulnerabilities in children with neurodevelopmental disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 (Suppl 2): 17261–17265. DOI: 10.1073/PNAS.1121087109

Поступила: 20.05.23

Received on: 2023.05.20

Работа проводилась в рамках госзадания «Роль генетической нестабильности в этиологии и патогенезе недифференцированных форм умственной отсталости». Фрагмент — выявление значимости геномной нестабильности у детей, родившихся недоношенными, в формировании умственной отсталости и нарушении поведения и коммуникации, при отсутствии данных за тяжелое органическое поражение ЦНС.

The work was carried out within the framework of the State Assignment «The role of genomic instability in the etiology and pathogenesis of undifferentiated forms of mental retardation». Fragment — revealing the significance of genomic instability in children born prematurely in the formation of mental retardation and impaired behavior and communication, in the absence of data for severe organic damage to the central nervous system.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.