

УДК 616.8

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.78>

<https://elibrary.ru/RBQLVF>



Одномоментное наблюдательное исследование социально-демографических, анте- и интранатальных факторов риска легких когнитивных нарушений и СДВГ у детей

Георгий А. Каркашадзе^{1✉}, Лейла С. Намазова-Баранова^{1,2}, Ольга П. Ковтун³, Любовь В. Рычкова⁴, Галина Н. Киреева², Елена В. Кайтукова^{1,2}, Наталья С. Сергиенко¹, Леонид М. Яцык¹, Юлия В. Нестерова¹, Елена Н. Руденко¹, Наталья Е. Сергеева¹, Тинатин Ю. Гогберашвили¹, Татьяна А. Константиныди¹, Марина А. Куракина¹, Сафарбегим Х. Садиллоева¹, Татьяна А. Салимгареева¹, Инесса А. Поваляева¹, Елена А. Вишнева^{1,2}, Камилла Е. Эфендиева^{1,2}, Татьяна А. Калюжная¹, Оксана М. Драпкина⁵

¹ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей, Научно-клинический центр № 2, Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁴ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

✉ kark-aga@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Легкие когнитивные нарушения у детей остаются недостаточно изученной проблемой с точки зрения этиопатогенетических аспектов и выявления факторов риска. Во многом это обусловлено пограничным междисциплинарным положением данной области клинических интересов. В ряду других проблем дефицит представлений о происхождении этих состояний обуславливает стагнацию диагностически-терапевтических тактик и стратегий, в частности отсутствуют положения о ранней диагностике этих расстройств.

Цель исследования — определить социально-демографические, анте-, интранатальные и ранние неонатальные предикторы расстройств из группы легких когнитивных нарушений и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у детей.

Методы. В исследование включались дети 5–12 лет с легкими когнитивными нарушениями (ЛКН), СДВГ, а также неврологически здоровые дети (группа контроля), проживающие в Московской агломерации, Екатеринбурге, Челябинске и Иркутске. Определение критериев включения в группы проводилось на основании данных неврологических осмотров и специализированного нейропсихологического и логопедического тестирования. Родители детей, включенных в исследование, заполняли специально разработанный электронный опросник из 47 пунктов, охватывающих социально-демографические характеристики, условия и обстоятельства течения беременности, родов и раннего неонатального периода. Оценивались различия в частоте распределения изучаемых признаков между группами патологии (ЛКН, СДВГ) и группой контроля (неврологически здоровые дети), определялись отношение шансов иметь ЛКН в зависимости от наличия предиктора и прогностические характеристики модели комбинации нескольких предикторов.

Результаты. В исследование включено 344 ребенка, из них 190 детей составило группу контроля, а 154 ребенка основные клинические группы. 120 детей составило группу ЛКН, 72 ребенка группу СДВГ и еще 36 группу коморбидных ЛКН и СДВГ. При ЛКН СДВГ отмечался в 31,7 % случаев. Всего выявлено 18 различных предикторов ЛКН, из которых наиболее значимыми были необходимость в ИВЛ (отношение шансов

OR = 22,59; CI: 2,76–185,06), частые/обильные срыгивания (OR = 9,49; CI: 2,04–44,18) и симптоматика неврологического благополучия в целом (OR = 5,60; CI: 2,91–10,76) в ранний неонатальный период. Ведущие предикторы были схожими для ЛКН и СДВГ. Прогностические модели комбинаций наиболее значимых предикторов способны правильно предсказать 92,5 % и 87,5 % исходов между ЛКН и неврологической нормой.

Заключение. Не вызывает сомнений, что перинатальные события, воздействующие на мозг, помимо генетических детерминаций должны рассматриваться в качестве фактора риска и этиологического фактора ЛКН и СДВГ. Это ставит вопрос о необходимости выделения групп риска на предмет ранней диагностики патологии и как можно более раннего лечения этих состояний. Вытекающие из результатов исследования предикторы отдельно и в комбинации можно использовать в этих целях. Результаты исследования подталкивают к пересмотру официальных позиций по ведению детей с ЛКН. ЛКН и СДВГ являются близкородственными состояниями, что необходимо учитывать в терапевтических подходах к ведению этих расстройств.

Ключевые слова: расстройства речевого развития, дисфазия развития, дислексия, дисграфия, диспраксия, СДВГ, легкие когнитивные нарушения, дети, факторы риска, этиология

Конфликт интересов. Л. С. Намазова-Баранова и О. М. Драпкина — члены редакционной коллегии, О. П. Ковтун — главный редактор «Уральского медицинского журнала»; не принимали участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Информация представлена в тексте статьи.

Для цитирования: Одномоментное наблюдательное исследование социально-демографических, ante- и интранатальных факторов риска легких когнитивных нарушений и СДВГ у детей / Г. А. Каркашадзе, Л. С. Намазова-Баранова, О. П. Ковтун [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 78–103. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.78>. EDN: <https://elibrary.ru/RBQLVF>.

Simultaneous Observational Study of Socio-Demographic, Ante- and Intranatal Risk Factors for Mild Cognitive Impairment and ADHD in Children

Georgiy A. Karkashadze^{1✉}, Leila S. Namazova-Baranova^{1,2}, Olga P. Kovtun³, Lyubov V. Rychkova⁴, Galina N. Kireeva², Elena V. Kaitukova^{1,2}, Natalia S. Sergienko¹, Leonid M. Yatsyk¹, Yulia V. Nesterova¹, Elena N. Rudenko¹, Natalia E. Sergeeva¹, Tinatin Yu. Gogberashvili¹, Tatiana A. Konstantinidi¹, Marina A. Kurakina¹, Safarbegim Kh. Sadilloeva¹, Tatiana A. Salimgareeva¹, Inessa A. Povalyaeva¹, Elena A. Vishneva^{1,2}, Kamilla E. Efendieva^{1,2}, Tatiana A. Kalyuzhnaya¹, Oksana M. Drapkina⁵

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁴ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

⁵ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

✉ kark-aga@mail.ru

Abstract

Justification. Mild cognitive impairment in children remains an insufficiently studied problem in terms of etio-pathogenetic aspects and the identification of risk factors. This is largely due to the borderline interdisciplinary position of this area of clinical interest. Among other problems, the lack of understanding of the origin of these conditions leads to the stagnation of diagnostic and therapeutic tactics and strategies, in particular, there are no provisions for the early diagnosis of these disorders.

The aim of the study was to identify socio-demographic, ante-, intranatal, and early neonatal predictors of disorders from the group of mild cognitive impairment and attention deficit hyperactivity disorder in children.

Methods. The study included children aged 5–12 years with mild cognitive impairment (MCI), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), as well as neurologically healthy children (control group) living in the Moscow agglomeration, Ekaterinburg, Chelyabinsk and Irkutsk. The criteria for inclusion in the groups were determined based on data from neurological examinations and specialized neuropsychological and speech therapy testing. The parents of the children included in the study filled out a specially designed electronic questionnaire of 47 items, covering socio-demographic characteristics, conditions and circumstances of pregnancy, childbirth and the early neonatal period. The differences in the frequency of distribution of the studied signs between the pathology groups (MCI, ADHD) and the control group (neurologically healthy children) were evaluated, the odds ratio of having MCI depending on the presence of a predictor and the prognostic characteristics of the model of a combination of several predictors were determined.

Results. The study included 344 children, of whom 190 children were in the control group, and 154 children were in the main clinical groups. 120 children were in the LCN group, 72 children in the ADHD group, and 36 more in the comorbid MCI and ADHD group. In MCI, ADHD was observed in 31.7 % of cases. A total of 18 different predictors of LVH were identified, of which the most significant were the need for ventilation (odds ratio OR = 22.59; CI: 2.76–185.06), frequent/copious regurgitation (OR = 9.49; CI: 2.04–44.18) and symptoms of neurological well-being in general (OR = 5.60; CI: 2.91–10.76) in the early neonatal period. The leading predictors were similar for MCI and ADHD. Predictive models of combinations of the most significant predictors are able to correctly predict 92.5 % and 87.5 % of outcomes between MCI and the neurological norm.

Conclusion. There is no doubt that perinatal events affecting the brain, in addition to genetic determinations, should be considered as a risk factor and an etiological factor of MCI and ADHD. This raises the question of the need to identify risk groups for early diagnosis of pathology and the earliest possible treatment of these conditions. The predictors resulting from the results of the study can be used separately and in combination for these purposes. The results of the study are pushing for a revision of the official positions on the management of children with MCI. MCI and ADHD are closely related conditions, which must be taken into account in therapeutic approaches to the management of these disorders.

Keywords: specific language impairment, developmental dysphasia, dyslexia, dysgraphia, dyspraxia, ADHD, mild cognitive impairments, children, risk factor, etiology

Conflict of interest. Leila S. Namazova-Baranova and Oksana M. Drapkina are an editorial board members, Olga P. Kovtun is editor-in-chief of *Ural Medical Journal*, and they did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The information is presented in the text of the article.

For citation: Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS, Kovtun OP, Rychkova LV, Kireeva GN, Kaitukova EV, et al. Simultaneous observational study of socio-demographic, ante- and intranatal risk factors for mild cognitive impairment and ADHD in children. *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):78–103. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.78>. EDN: <https://elibrary.ru/RBQLVF>.

© Каркашадзе Г. А., Намазова-Баранова Л. С., Ковтун О. П., Рычкова Л. В., Киреева Г. Н., Кайтукова Е. В., Сергиенко Н. С., Яцык Л. М., Нестерова Ю. В., Руденко Е. Н., Сергеева Н. Е., Гогберашвили Т. Ю., Константиныди Т. А., Куракина М. А., Садиллоева С. Х., Салимгареева Т. А., Поваляева И. А., Вишнева Е. А., Эфендиева К. Е., Калюжная Т. А., Драпкина О. М., 2025

© Karkashadze G. A., Namazova-Baranova L. S., Kovtun O. P., Rychkova L. V., Kireeva G. N., Kaitukova E. V., Sergienko N. S., Yatsyk L. M., Nesterova Y. V., Rudenko E. N., Sergeeva N. E., Gogberashvili T. Yu., Konstantinidi T. A., Kurakina M. A., Sadiilloeva S. Kh., Salimgareeva T. A., Povalyaeva I. A., Vishneva E. A., Efendieva K. E., Kalyuzhnaya T. A., Drapkina O. M., 2025

1. Обоснование

К легким когнитивным нарушениям (ЛКН) относятся дисфазии развития (расстройства речи), диспраксии (расстройства моторной функции), дислексии (расстройства чтения), дисграфии (расстройства правописания), дискалькулии (расстройства арифметических навыков), смешанные специфические расстройства психологического развития и другие когнитивные расстройства. В отличие от тяжелых когнитивных нарушений (ин-

теллектуальной недостаточности), при ЛКН интеллект находится в пределах нормы, когнитивные дисфункции не тотальны, а их не тяжелая степень выраженности позволяет осваивать детям общеобразовательную программу школьного обучения, но при этом они испытывают трудности. Отдельные типы синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) — невнимательный и комбинированный, которые имеют в качестве облигатного признака симптомы нарушения когнитивной функции внимания, — также могут рассматриваться в качестве кандидатов к отнесению к группе ЛКН. Недифференцированные задержки психического развития у детей могут рассматриваться в качестве потенциальных легких когнитивных нарушений по истечении 5-летнего возраста, но эти состояния мало освещаются и консенсус по ним не выработан. Расстройства аутистического спектра не имеют в качестве облигатного признака когнитивные нарушения, поэтому не попадают под эту градацию.

Легкие когнитивные нарушения у детей представляют собой значимую, но недооцененную проблему как отечественного, так и мирового здравоохранения [1–3]. Трудности учебной деятельности при ЛКН являются причиной школьной дезадаптации, поведенческих осложнений и будущей личностной несостоятельности, которая в дальнейшем будет сопровождаться неуспешностью в труде, внутрисемейных и межличностных взаимоотношениях, асоциальным поведением, деструктивными зависимостями, что с учетом вероятной высокой распространенности характеризует данную группу расстройств как потенциально одну из самых значимых в социально-экономическом отношении проблематику среди всех нейropsychических расстройств [4].

Несмотря на высокую распространенность (от 3 % до 7 % по отдельным состояниям, согласно единичным зарубежным эпидемиологическим исследованиям [5–7], и 7,5 % по сочетанным ЛКН в отечественном исследовании [8]), проблематика этих состояний остается на периферии исследовательского интереса. Отмечается, что в мировом масштабе исследования нарушений речи у детей получают значительно меньшее финансирование, в сравнении с такими состояниями как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) или расстройства аутистического спектра [9]. Недооцененность этих состояний в практическом звене здравоохранения демонстрировалась еще на рубеже 2000-х гг. американским эпидемиологическим исследованием, согласно которому две трети детей с речевым расстройством не имели выставленного диагноза, и с тех пор сопоставимых по масштабу повторных исследований проблематики не проводилось [10].

В отечественной медицинской практике легкие когнитивные нарушения у детей попадают в основном в область клинической практики неврологов, что отражается публикационной активностью ведущих детских неврологов [11–22]. В то же время, согласно МКБ-10, состояния из группы ЛКН отнесены в рубрику F (психических заболеваний), тогда как традиционно деятельность и основное внимание психиатров нацелены на состояния с более выраженными проявлениями психопатологии, поэтому даже в ведущих психиатрических руководствах проблематика ЛКН практически не освещается [23–25].

Соответственно такой пограничной позиции ЛКН и недостаточной актуализации проблематики современные этиопатогенетические исследования ЛКН остаются малочисленными и проводятся по отдельным нозологиям. В России за последнее десятилетие исследований с жестким дизайном включения пациентов в группы патологии и контроля не проводилось. В мировой медицинской литературе обсуждается фактор наследственной предрасположенности [26, 27] и проводятся полноценные, но пока малочисленные генети-

ческие исследования речевых расстройств [28–30]. Дефицитарные концептуальные представления об этиологии ЛКН лучше всего характеризует заключение консенсуса экспертов многонационального междисциплинарного исследования проблем, связанных с развитием языка, сформулированного методом Delphi: «Факторы риска — биологические или экологические, статистически связанные с нарушениями речи, но их причинно-следственная связь с нарушениями речи не выяснена или частична» [31]. Тренд и стратегия поиска факторов риска ЛКН остаются несформированными, и информация о факторах риска ограничена констатацией генетического вклада [27].

Как следствие, зафиксированные в МКБ-10 формулировки, согласно которым специфические расстройства развития речи и языка «непосредственно не соотносятся с нарушениями неврологических механизмов», а специфические расстройства развития учебных навыков «не обусловлены полученной травмой или перенесенной болезнью головного мозга», фиксируют «оторванность» патогенетических представлений о ЛКН от современных нейробиологических позиций. Иллюстрирует это и вышеобозначенный консенсус ведущих экспертов, отмечающий, что пренатальные/перинатальные факторы, по-видимому, не являются основными в формировании риска развития речевых нарушений [31]. Поэтому неудивительно, что, согласно МКБ-10 и DSM-5, остаются необозначенными сроки диагностики специфических расстройств речи и в ситуации, когда диагностика других легких когнитивных нарушений, таких как дислексии и дисграфии, начинается со школьного возраста, генеральная тенденция начала терапии смещена к школьному возрасту, что слишком поздно с нейробиологических позиций эффективности кардинальных мозговых перестроек.

Таким образом, на современном этапе развития нейронаук назрела необходимость в исследованиях, результаты которых позволят с современных нейробиологических позиций обосновать новые системные подходы к ведению легких когнитивных нарушений у детей: как можно более раннее выявление и активное лечение этих состояний. Одним из таких направлений является выявление факторов риска и этиологических факторов ЛКН, демонстрирующих необходимость ранних вмешательств при этих состояниях. В России исследования в данном направлении не проводились. На первом этапе в целях достижения статистической мощности результатов мы сосредоточились на исследовании анте- и интранатальных факторов риска объединенной группы ЛКН, т. к. они являются близкородственными состояниями. Близкородственность обусловлена схожестью основных клинических проявлений (нетотальность когнитивных дисфункций) и очень высокой коморбидностью: при специфических учебных нарушениях (дислексии, дисграфии, дискалькулии) 17,8 % детей имели расстройства праксиса (моторного развития) и 11 % — речевые нарушения [32]; при специфических нарушениях речи (дисфазии развития) около трети детей страдает и моторно-координаторными нарушениями [33, 34]; при дискалькулиях от 20 % до 60 % детей имеют другие трудности в обучении, включая дислексии [35]. СДВГ также часто коморбиден с расстройствами из группы ЛКН (при специфических учебных нарушениях 33 % детей имеют СДВГ [32]), поэтому с учетом близости этих состояний, целесообразно их комплексное изучение в подобном исследовании.

Цель исследования — определить социально-демографические, анте-, интранатальные и ранние неонатальные предикторы расстройств из группы легких когнитивных нарушений и синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей.

2. Методы

2.1. Дизайн исследования

Проведено одномоментное наблюдательное исследование.

2.2. Условия проведения исследования

Работа выполнена силами специализированного подразделения — отделом развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра № 2 Российского научного центра хирургии имени академика Б. В. Петровского.

Исследование проводится с января 2022 г. по настоящее время, а в данной публикации приводятся результаты части исследования, проведенного с января 2022 г. по апрель 2025 г.

Обследование участников и кандидатов к включению проводилось в нескольких городах. В Москве обследование проводилось в детском консультативно-диагностическом центре НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 РНЦХ имени академика Б. В. Петровского, формирование выборки проводилось из числа обратившихся в консультативно-диагностический центр за помощью детям семей.

В Екатеринбурге, Челябинске и Иркутске обследование проводили на базе государственных средних общеобразовательных учреждений. Выбор школ осуществлен при участии местных департаментов образования. Последние получали от местных органов здравоохранения подготовленное исследовательским коллективом письмо-приглашение к участию в исследовании. Условиями включения школ были обучение школьников по стандартной среднеобразовательной программе и готовность родителей подписать информированное согласие. В каждой включенной школе принять участие в исследовании приглашались отдельные классы с наибольшей долей учащихся, родители которых устно выразили свое согласие. В каждой школе обследование проводили в 2–4-х классах в течение 5 дней. Приглашение в виде электронного письма вместе с формами информированного добровольного согласия пересылалось родителям администрацией школ. Запланированное время на ответ — 1 неделя, повторная рассылка не проводилась. К исследованию в школе допускались дети, законные представители которых дали информированное добровольное согласие в бумажной форме.

После включения в исследование родителям рассылались анонимизированные опросники о социально-демографических, ante-, интранатальных и ранних неонатальных факторах, которые они заполняли в течение 1 месяца после включения в исследование. Часть родителей в рамках запланированной процедуры тестирования воспроизводимости родительских ответов получала от исследователей через 3 месяца с момента заполнения опросника повторную рассылку опросника с просьбой повторно заполнить опросник.

2.3. Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: 1) возраст ребенка от 5 до 12 лет; 2) наличие диагноза из группы легких когнитивных нарушений/СДВГ (критерий включения в основные группы) или неврологически здоровый ребенок (критерий включения в группу контроля) по результатам обследования.

Общие критерии не включения: наличие у ребенка эпилепсии, ДЦП, других органических и генетически обусловленных поражений ЦНС, наличие умственной отсталости, расстройства аутистического спектра, обсессивно-компульсивного расстройства, вызывающего оппозиционного расстройства и других заболеваний психиатрического круга.

Критерии не включения в группу контроля: наличие легких когнитивных нарушений, СДВГ, наличие тиков, энуреза, заикания, регулярных головных болей и любых других неврологических симптомов, наличие рассеянной или крупноочаговой симптоматики при исследовании неврологического статуса, наличие невротических реакций, наличие любых жалоб на поведение ребенка со стороны родителей, поведенческих расстройств, наличие неврологического или соматического инвалидизирующего заболевания.

Для всех кандидатов к включению в основные клинические группы (ЛКН и СДВГ) верификация диагнозов, служащих основанием к включению в исследование, проводилась в соответствии с критериями МКБ-10 по результатам осмотра невролога с обязательным подтверждением соответствующих когнитивных нарушений по результатам выполнения специализированных тестов при тестировании нейропсихологом и логопедом. Выставлялись следующие диагнозы из группы легких когнитивных нарушений: дисфазия развития, дислексия, дисграфия (при наличии дислексии диагноз дисграфии не выставлялся), диспраксия, дискалькулия, смешанное специфическое расстройство психологического развития, замедление нейродинамики (выставлялся только в сочетании с другими диагнозами из группы ЛКН, т. к. данный диагноз рассматривается отдельными специалистами и учеными [22, 36], но не присутствует в МКБ-10). Для исключения интеллектуальной недостаточности (умственной отсталости) всем кандидатам к включению проводилось тестирование интеллекта по Векслеру. Для исключения других психиатрических диагнозов не включения в исследование проводилась консультация психиатра.

Для всех кандидатов к включению в контрольную группу верификация статуса неврологически здорового ребенка проводилась неврологом на основании осмотра невролога, результатов нейропсихологического и логопедического тестирования.

2.4. Целевые показатели исследования

2.4.1. Основной показатель исследования

Частота встречаемости изучаемых факторов в группах патологии (ЛКН, ЛКН + СДВГ и СДВГ) и контроля и различия между ними.

2.4.2. Дополнительные показатели исследования

- Частота встречаемости изучаемых факторов в группе контроля и объединенной группе патологии (все участники с ЛКН и СДВГ) и различия между ними — для тех факторов, которые показали тенденцию, но не достигли достоверных различий по частоте между основными группами и группой контроля.
- Отношение шансов иметь ЛКН, а не неврологическую норму при наличии факторов, показавших наиболее значимые различия по частоте представленности между группой ЛКН и контрольной группой.
- Показатели прогностической ценности модели комбинации факторов, показавших наиболее значимые различия по частоте представленности между группой ЛКН и контрольной группой.

2.4.3. Методы измерения целевых показателей

После включения в исследование родителям рассылались опросники о социально-демографических, ante-, интранатальных и ранних неонатальных факторах, которые они заполняли в течение 1 месяца после включения в исследование. Часть родителей в рамках запланированной процедуры тестирования воспроизводимости родительских ответов получала от исследователей через 3 месяца с момента заполнения опросника повторную

рассылку опросника с просьбой повторно заполнить опросник. Целевые показатели исследования получены путем обработки данных заполнения родителями опросника в электронной форме. Опросник был анонимизирован — в качестве идентификатора вводился идентификационный номер, присвоенный исследователями.

Специально разработанный опросник включал в себя 47 вопросов: об образовании (варианты ответов: «неоконченное среднее», «среднее», «среднее профессиональное», «высшее», «ученая степень») и возрасте родителей на момент наступления беременности; семейном статусе на момент наступления беременности (варианты ответов: «биологические родители проживали вместе до и во время беременности», «биологические родители не проживали вместе до и во время беременности», «биологические родители начали проживать вместе в период беременности уже после ее наступления», «биологические родители перестали проживать вместе в период беременности уже после ее наступления», «биологические родители проживали вместе до беременности, отец ребенка умер в период беременности»); состоянии здоровья родителей до наступления беременности (множественный выбор из 7 вариантов с возможностью указать собственный ответ); количестве желанных, но не выношенных беременностей до настоящей беременности (выбор из 7 вариантов ответа); употреблении алкоголя (выбор из 8 вариантов ответа), наркотических средств (выбор из 5 вариантов) и курении (выбор из 9 вариантов) каждого из биологических родителей до беременности и биологической матерью во время беременности (вопросы касались периодичности употребления в разные периоды беременности); способе зачатия (варианты ответов: «естественным путем», «с помощью ЭКО», «с помощью инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита», «с помощью суррогатного материнства», «с помощью внутриматочной инсеминации (введение в цервикальный канал или матку спермы, полученной вне полового акта)», «другое»); порядковом числе беременности (выбор из 7 вариантов); очередности рождения ребенка (выбор из 7 вариантов); материнских стрессах в период беременности (7 вариантов оценки интенсивности стресса в различные периоды беременности и следующие варианты оценки их характера: «рабочие стрессы», «учебные стрессы», «напряженный ритм жизни», «семейные конфликты», «утрата близкого человека», «переживания за близкого человека», «переживания за исход беременности», «уход за ребенком/детьми до 2 лет к моменту наступления беременности», «частые переезды», «многодетная семья при отсутствии помощников по уходу за детьми», «в принципе склонна к переживаниям», «другое» с возможностью указать собственный ответ); работе матери в период беременности (выбор из вариантов: «не работала/училась на протяжении всей беременности», «не работала/училась на протяжении большей части беременности», «не работала/училась с 7 месяца беременности», «работала/училась на всем протяжении беременности»); контакте матери с производственными/токсическими запахами в период беременности (оценка наличия/отсутствия контакта на разных этапах беременности); состоянии здоровья беременной (вопрос включал возможность одновременного выбора из 58 вариантов, включая условную и безусловную патологию, а также прием отдельных медикаментов, таких как антибиотики, антиконвульсанты, антикоагулянты, психотропные и антигистаминные препараты, и вариант «другое» с возможностью указать собственный ответ); многоплодности беременности; состоянии внутриутробного ребенка (варианты ответов: «без патологии», «гипоксия плода», «задержка внутриутробного развития», «порок развития мозга», «порок развития сердца», «другое» с возможностью указать собственный ответ); сроках родов (3 варианта ответа); месте и технике родов (4 и 5 вариантов ответа соответственно); типе родов (варианты

ответов на выбор: «самопроизвольные самостоятельные», «роды оперативные плановые», «роды начавшиеся самостоятельно, но далее оперированные», «роды оперативные с самого начала по экстренным показаниям», «другое» с возможностью указать собственный ответ); длительности родов (6 вариантов ответа); отхождении вод в родах (варианты ответов: «своевременно (при полном раскрытии шейки матки)», «ранее отхождение (с момента наступления схваток, но до полного раскрытия шейки матки)», «преждевременно (до наступления схваток)», «другое» с возможностью указать собственный ответ); применении стимуляции (варианты ответов: «нестимулированные», «стимулированные медикаментозно», «стимулированные проколом пузыря», «пункты 2 и 3 одновременно», «другое» с возможностью указать собственный ответ), дополнительных пособий (варианты ответов: «не применялись», «ручное выдавливание», «вакуум-экстракция», «наложение щипцов»), анестезии в родах (варианты ответов: «нет», «использовалась эпидуральная анестезия», «использовалась спинальная анестезия», «использовалась комбинированная (спинально-эпидуральная) анестезия», «использовалась общая анестезия», «другое» с возможностью указать собственный ответ); состоянии новорожденного в родах (варианты ответов: «без патологии», «гипоксия мозга», «асфиксия», «травма головного мозга», «дыхательная недостаточность», «воды темного, зеленого цвета», «обвитие пуповиной вокруг шеи: 1-кратное», «обвитие пуповиной вокруг шеи: 2-кратное», «обвитие пуповиной вокруг шеи: 3-кратное», «кефалогематома», «другое» с возможностью указать собственный ответ); оценке APGAR (открытый вопрос с возможностью внесения только цифр в диапазоне 0–10); состоянии новорожденного в течение первой недели жизни (варианты ответов: «без особенностей», «находился в блоке интенсивной терапии», «находился в реанимации на ИВЛ до 3 часов», «находился в реанимации на ИВЛ от 3 часов до суток», «находился в реанимации на ИВЛ от 1 до 3 суток», «находился в реанимации на ИВЛ более 3 суток», «не сосал/вяло сосал грудь», «беспокойно и мало спал, часто кричал и плакал», «мало спал, но был спокойным», «перепутал день и ночь», «был вялым, сонливым, было трудно разбудить», «частые обильные срыгивания», «рвоты фонтаном», «судороги 1-кратные», «судороги многократные», «интенсивная желтуха», «болезненные колики в животе», «тяжелая молочница», «аллергические высыпания на коже», «прооперирован», «запоры», «другое» с возможностью указать собственный ответ).

Факторы в период беременности регистрировались отдельно по периодам: до 6-й недели, с 7-й по 12-ю, с 13-й по 18-ю, с 19-й по 24-ю, с 25-й по 30-ю, с 31-й по 36-ю, с 37-й недели беременности. Часть вопросов допускала множественный выбор неограниченного количества вариантов ответов, часть — только один вариант. Вопросы, которые требовали выбор из предложенных вариантов, всегда включали вариант «Другое», при выборе которого респонденты должны были дать ответ в текстовом виде.

В целях дополнительного обобщения результатов и получения данных для дополнительных целевых показателей исследователи преобразовывали переменные для получения комбинированных и обобщенных данных, в т. ч. с фиксацией бинарных показателей.

2.5. Статистические процедуры

2.5.1. Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

2.5.2. Статистические методы

Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (квартили Q1–Q3). Для сравнения групп по количественным показателям

использовали критерий Крускала — Уоллиса, по категориальным переменным — критерий хи-квадрат Пирсона.

При представлении результатов указаны только те связи, которые оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Отношение шансов оценивалось на основании мер риска таблицы сопряженностей.

Для определения вероятности правильного предсказания диагноза ЛКН или неврологической нормы проводился бинарный логистический регрессионный анализ модели факторов.

3. Результаты

3.1. Формирование выборки исследования

Приглашения и формы индивидуальных согласий были разосланы законным представителям 623 школьников. Устное согласие на проведение исследования было получено от 564, из них подписанные информированные согласия предоставили 512 законных представителей. Обследование на предмет включения прошли 496 детей, по его результатам к включению в исследование было допущено 387 детей. Заполненные родительские опросники были предоставлены на 344 из допущенных к включению детей. Таким образом, к обработке были допущены данные 344 участников исследования.

3.2. Характеристики выборки (групп) исследования

Всего в исследование было включено 344 участника, из них 154 ребенка с патологией и 190 неврологически здоровых детей. Из участников с изучаемой патологией 120 детей имели легкие когнитивные нарушения (ЛКН) и 72 участника — синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), при этом часть участников имела одновременно оба типа расстройств. Так как основной целью было изучение факторов риска ЛКН и СДВГ, т. е. сравнение параметров между детьми с патологией и здоровыми детьми, было сформировано три изучаемые группы патологии, каждая из которых сравнивалась при этом с группой контроля, но не между собой. В группу ЛКН включались дети со всеми ЛКН, в т. ч. изолированные ЛКН и коморбидные с СДВГ варианты; в группу СДВГ включались все дети с СДВГ, в т. ч. изолированные СДВГ и коморбидные с ЛКН варианты; в группу ЛКН + СДВГ включались дети, которые имели оба данных расстройства одновременно. Группу контроля составили неврологически здоровые дети.

Таблица 1

Сравнение групп по исходным характеристикам

Показатели		ЛКН	ЛКН+СДВГ	СДВГ	Неврологически здоровые
<i>n</i>		120	38	72	190
Женский пол	%	25,0	16,2	13,9	34,2
	<i>P</i> ¹	0,082	0,097	0,015	
Возраст	Годы ± среднеквадратичное отклонение	8,12±2,23	8,34±2,57	7,87±3,20	10,34±4,90
	<i>P</i> ¹	0,003	0,025	0,01	

Примечание:¹ — различия только с контрольной группой.

У 31,7 % детей с ЛКН выявлялся СДВГ. У 51,3 % детей с СДВГ выявлялись расстройства из группы ЛКН.

Участники с ЛКН имели следующую структуру диагнозов: дисфазии развития — 66,7 %; дислексии — 55 %; дисграфии — 12,5 % (учитывались только те случаи нарушения письма, которые не сочетались с дислексией); диспраксии — 41,7 %; дискалькулии — 4,2 %; смешанное расстройство — 35 %; замедление нейродинамики — 39,2 %. 41,7 % детей этой группы имели другие парциальные когнитивные расстройства (например, недостаточность вербально-логического мышления, пространственного мышления, произвольного внимания и др.), не входившие в симптомокомплекс основного диагноза из групп ЛКН, но отдельный диагноз парциального когнитивного расстройства им не выставлялся, чтобы не противоречить принципам МКБ-10.

Таблица 2

Сопутствующие психоневрологические состояния у детей с ЛКН и СДВГ

Расстройство	ЛКН, <i>n</i> = 120	СДВГ, <i>n</i> = 72
Навязчивые привычные движения, %	22,5	36,1
Нарушения сна, %	10,8	11,1
Невротические реакции, %	10,0	6,9
Головные боли, %	9,2	6,9
Энурез, %	9,2	11,1
Бруксизм, %	5,8	9,7
Тики, %	5,3	5,7
Заикание, %	2,5	1,4
Неэпилептические пароксизмы, %	1,7	1,4
Энкопрез, %	1,7	2,7
Всего участников с расстройствами, %	49,2	56,9

Примерно половина участников с ЛКН и СДВГ имела сопутствующие нетяжелые нервно-психические расстройства, при этом их профиль для обеих групп имеет схожий характер.

3.3. Основные результаты исследования

3.3.1. Связь патологии с социально-демографическими факторами

Таблица 3

Различия в возрасте биологических родителей к моменту наступления беременности между группами патологии и контроля

Группы	Возраст биологической матери к моменту наступления беременности, годы			Возраст биологического отца к моменту наступления беременности, годы		
	Медиана	Q1	Q3	Медиана	Q1	Q3
ЛКН	30,00 ¹	26,25	33,00	32,00 ²	29,00	35,00
ЛКН + СДВГ	31,00	28,00	33,00	33,00 ³	30,00	38,00
СДВГ	30,00 ⁴	27,00	33,00	34,00 ⁵	29,00	39,00
Здоровые	28,00	25,00	32,00	30,00	27,00	34,00

Примечание: показаны достоверные различия с группой контроля по критерию Крускала — Уоллиса (скорректированная значимость) — ¹ $p = 0,031$; ² $p = 0,022$; ³ $p = 0,014$; ⁴ $p = 0,032$; ⁵ $p = 0,000$.

Для всех групп патологии характерен более старший возраст обоих родителей — для ЛКН в среднем на 2 года. Максимальное возрастное различие от группы контроля отмечается в группе СДВГ для отцов — 4 года по медиане.

Достоверных различий между группами по уровням образования матери и отца к моменту наступления беременности и к моменту заполнения опросника получено не было. Не было получено различий между группами по составу семьи к моменту наступления беременности.

3.3.2. Связь патологии с факторами здоровья родителей

Хронические заболевания у матерей до наступления беременности чаще отмечались в группе ЛКН + СДВГ (41,9 % против 17,9 % у здоровых, $p = 0,015$) и в группе СДВГ (40,7 % против 17,9 %, $p = 0,001$). Среди хронических заболеваний наличие нарушения свертываемости крови у матерей до наступления беременности отмечалось чаще во всех группах патологии по сравнению со здоровыми: при ЛКН в 7,5 % (против 1 % у здоровых, $p = 0,01$), при ЛКН + СДВГ в 12,9 % ($p = 0,000$), при СДВГ в 8,5 % ($p = 0,002$). В группе ЛКН также чаще отмечалось наличие ожирения у матерей к моменту наступления беременности: 5,6 % против 0,1 % в группе здоровых ($p = 0,015$).

В группе СДВГ чаще отмечалось наличие гинекологической патологии к моменту наступления беременности (30,5 % против 16,0 %, $p = 0,041$). Наличие гормональных нарушений (изменение уровня женских половых гормонов) у матерей к моменту наступления беременности отмечалось чаще во всех группах патологии: при ЛКН в 6,45 % (против 2,1 % у здоровых, $p = 0,045$), при ЛКН + СДВГ в 16,1 % ($p = 0,000$), при СДВГ в 13,5 % ($p = 0,003$). Других достоверных связей получено не было.

Также чаще отмечались хронические заболевания у отцов к моменту наступления беременности в группе ЛКН + СДВГ (32,3 % против 11,6 % у здоровых, $p = 0,015$) и в группе СДВГ (27,5 % против 11,6 %, $p = 0,01$). Наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей достоверно чаще отмечалось во всех группах патологии: при ЛКН в 41,1 % (против 25,4 % у здоровых, $p = 0,01$), при ЛКН + СДВГ в 54,8 % ($p = 0,004$), при СДВГ в 50 % ($p = 0,001$). В группах ЛКН + СДВГ и СДВГ чаще фиксировалась хроническая патология у обоих родителей (19,4 % и 17,2 % соответственно против 3,7 % у здоровых, $p = 0,004$ и $0,001$).

3.3.3. Связь патологии с вредными для здоровья привычками родителей

В группе ЛКН несколько чаще отмечалось курение биологической матерью (включая электронные сигареты с никотином) до момента зачатия ребенка: 28,8 % против 16,2 % ($p = 0,035$).

В группе ЛКН + СДВГ достоверно чаще отцы употребляли алкоголь несколько раз в неделю и чаще до зачатия ребенка: 19,4 % против 3,7 % у здоровых ($p = 0,004$). Также в группе ЛКН + СДВГ достоверно чаще употребляли алкоголь несколько раз в неделю и чаще до зачатия ребенка матери: 12,0 % против 1,6 % у здоровых ($p = 0,01$). Других достоверных различий получено не было.

3.3.4. Связь патологии с предшествующими и сопровождающими условиями беременности

Количество предыдущих беременностей и количество желанных, но невыношенных беременностей не отличалось между группами патологии и здоровыми детьми.

В группе СДВГ несколько чаще дети рождались у матерей первыми по счету: в 62,7 % случаях по сравнению с 44,2 % среди здоровых ($p = 0,039$).

Зачатие с помощью вспомогательных репродуктивных технологий зафиксировано чаще по сравнению с контролем во всех трех группах: в группе ЛКН — в 10 % случаев против 1,6 % среди здоровых ($p = 0,002$); в группе ЛКН + СДВГ — в 11,1 % случаев ($p = 0,028$); в группе СДВГ — в 11,8 % ($p = 0,002$).

Многоплодная беременность данным ребенком чаще отмечалась в группе СДВГ: 6,8 % против 0,5 % в группе контроля ($p = 0,003$).

В группе ЛКН родители чаще указывали на пункт «другое» в вопросе «Находилась ли будущая мама в момент беременности рядом с помещениями, где проводится ремонт?» в период с 18-й по 24-ю неделю беременности: 15,4 % против 2,3 %. Пункт «другое» исключал постоянный контакт с ремонтируемой квартирой, из родительских примечаний в большинстве случаев под этим пунктом указывались регулярные, но кратковременные визиты в ремонтируемые квартиры.

Не получено различий между группами по вопросу «Связана ли была работа/учеба в период беременности с резкими запахами?».

Не получено различий между группами по распределению ответов об интенсивности работы/учебы в период беременности.

Таблица 4

Различия в распределении интенсивности стрессов беременной между группами патологии и контроля

Срок беременности	Интенсивность стрессов беременной	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ		Здоровые
		Доля среди ЛКН, %	P^1	Доля среди ЛКН + СДВГ, %	P^1	Доля среди СДВГ, %	P^1	Доля среди здоровых, %
7–12 недель	Отсутствовали	48,4	0,004	31,3	0,000	32,3	0,000	78,1
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	19,4	—	37,5	0,006	35,5	0,001	8,8
	Одно или несколько серьезных стрессовых событий	9,7	—	31,3	0,001	22,6	0,003	4,4
	Присутствовали часто или постоянно, одно или несколько серьезных стрессовых событий	4,8	—	0	—	9,7	0,024	0,9
13–18 недель	Отсутствовали	51,8	0,01	50	—	46,2	0,014	78,1
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	19,6	—	35,7	0,026	30,8	0,011	8,8
	Присутствовали часто или постоянно, одно или несколько серьезных стрессовых событий	3,6	—	0	—	11,5	0,019	0,9
19–24 недели	Отсутствовали	46,6	0,000	40	0,017	36,0	0,000	78,1
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	22,4	—	33,3	—	32,0	0,011	8,8
	Одно или несколько серьезных стрессовых событий	6,9	—	20,0	0,007	16,0	0,008	4,4
25–30 недель	Отсутствовали	49,2	0,011	40	0,028	37,0	0,000	78,1
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	19,7	0,036	26,7	—	25,9	0,012	8,8
31–36 недель	Отсутствовали	48,2	0,000	42,9	0,010	42,3	0,000	78,1
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	21,4	0,006	28,6	0,15	26,9	0,02	8,8
	Одно или несколько серьезных стрессовых событий	5,4	—	21,4	0,013	15,4	0,016	4,4

Окончание табл. 4

Срок беременности	Интенсивность стрессов беременной	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ		Здоровые
		Доля среди ЛКН, %	P^1	Доля среди ЛКН + СДВГ, %	P^1	Доля среди СДВГ, %	P^1	Доля среди здоровых, %
С 37-й недели	Отсутствовали	45,3	0,000	43,8	0,001	34,5	0,000	78,1
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	15,6	0,019	25,0	0,008	24,1	0,001	8,8
	Присутствовали часто или постоянно, одно или несколько серьезных стрессовых событий	6,3	—	18,8	0,005	10,3	—	0,9

Примечания:¹ представлены только достоверные различия по критерию хи-квадрат в сравнении с группой здоровых (P); жирным шрифтом выделены частоты, достоверно отличающиеся от частот группы контроля.

Все патологические группы показали на всем протяжении беременности более высокую частоту стрессовых реакций у беременных. Большей частью для всех групп патологии по сравнению с контролем характерно превалирование у беременных стрессов, не превышающих их уровень вне беременности. Одно или несколько серьезных стрессовых событий у беременных чаще отмечались в группах ЛКН + СДВГ и СДВГ.

Каждая из групп патологии показала специфику в отношении типологии стрессовых событий у беременных. В группе ЛКН чаще по сравнению контролем фиксировались следующие типы стрессовых событий: семейные конфликты (29 % против 17,4 %, $p = 0,044$) и все типы стрессовых событий в целом, за исключением ухода за детьми до 2 лет к моменту наступления беременности (85,5 % против 73,2 %, $p = 0,030$). Также матери детей с ЛКН чаще отмечали, что «в принципе склонны к переживаниям», что можно считать эквивалентом повышенной тревожности (29 % против 16,8 %, $p = 0,031$). В группе ЛКН + СДВГ чаще фиксировались переживания за близкого человека (25,8 % против 10,3 %, $p = 0,024$). В группе СДВГ чаще отмечались семейные конфликты (37,3 % против 17,4 %, $p = 0,004$) и переживания за исход беременности (33,9 % против 18,4 %, $p = 0,037$).

3.3.5. Связь патологии с течением беременности

Таблица 5

Различия в распределении патологических проявлений течения беременности между группами патологии и контроля

Срок беременности	Патологические проявления беременности	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ		Здоровые
		Доля среди ЛКН, %	P^1	Доля среди ЛКН + СДВГ, %	P^1	Доля среди СДВГ, %	P^1	Доля среди здоровых, %
До 6-й недели	Анемия	10,4	—	25,9	0,016	24,0	0,003	7,4
7–12 недель	Две и более патологии	24,5	0,043	16,7	—	15,2	—	12,5
	Угроза прерывания	11,2	0,037	8,3	—	6,5	—	3,3
13–18 недель	Две и более патологии	21,7	0,033	13,0	—	14,3	—	9,9
	Анемия	16,3	—	21,7	—	23,8	0,013	7,9
	Угроза прерывания	11,2	0,16	8,3	—	7,0	—	2,6
	Нарушение свертываемости	6,1	0,36	4,2	—	2,3	—	1,3

Окончание табл. 5

Срок беременности	Патологические проявления беременности	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ		Здоровые
		Доля среди ЛКН, %	P^1	Доля среди ЛКН + СДВГ, %	P^1	Доля среди СДВГ, %	P^1	Доля среди здоровых, %
19–24 недели	Две и более патологии	31,2	0,000	27,3	0,022	28,8	0,002	7,4
	Угроза прерывания	12,5	0,008	4,3	—	9,5	—	2,7
	Повышенный тонус матки	21,9	0,037	17,4	—	21,4	—	10,2
	Отеки	9,4	0,024	4,3	—	2,4	—	2,7
	Нарушение свертываемости крови	7,3	0,017	8,7	—	4,8	—	1,4
25–30 недель	Одна и более патологии	57,0	0,023	56,5	—	57,1	—	39,3
	Две и более патологии	30,1	0,000	21,7	—	31,0	0,003	10,3
	Угроза прерывания	10,8	0,012	8,7	—	14,3	0,003	2,1
	Отеки	17,2	0,039	8,7	—	14,3	—	6,9
	Нарушение свертываемости крови	8,7	0,018	13,0	0,025	7,1	—	2,1
	Прием женских гормоносодержащих препаратов	5,4	—	13,0	0,013	9,5	0,025	1,4
31–36 недель	Одна и более патологии	66,7	0,012	70,8	—	74,4	0,007	47,9
	Две и более патологии	36,5	0,000	37,5	0,024	39,5	0,001	13,7
	Повышенный тонус матки	18,8	0,008	12,5	—	20,5	0,014	6,2
	Избыточная прибавка веса	13,5	—	8,3	—	20,5	0,014	6,2
	Нарушение свертываемости крови	8,3	0,023	8,3	—	4,5	—	2,1
С 37-й недели	Две и более патологии	34,0	0,001	21,7	—	30,0	—	14,4

Примечания:¹ представлены только достоверные различия по критерию хи-квадрат в сравнении с группой здоровых (P); жирным шрифтом выделены частоты, достоверно отличающиеся от частот группы контроля.

Начиная с 7-й недели, а более значимо с 19-й недели и далее на всем протяжении две и более патологии беременности достоверно чаще встречаются в группе ЛКН по сравнению с группой контроля (для СДВГ эта закономерность начинает проявляться чуть позже — с 13-й недели). Более того, при ЛКН большую часть второй половины беременности (с 25-й по 36-ю неделю) чаще регистрируется одна и более патологии беременности.

Угроза прерывания, отеки и нарушения свертываемости по отдельности чаще отмечаются при ЛКН на протяжении второго и третьего триместров, причем угроза прерывания уже с 7-й недели. При СДВГ помимо угрозы прерывания также чаще отмечаются состояния, требующие приема женских гормоносодержащих препаратов (с 24-й по 30-й неделю) и избыточная прибавка веса с 31-й недели.

3.3.6. Связь патологии с условиями и течением родов

Преждевременные роды чаще отмечались в группе СДВГ по сравнению с контролем: 14 % случаев против 2,6 % в группе нормы ($p = 0,002$). Но количественные показатели сроков родов (на какой неделе беременности наступили роды) в неделях не различались достоверно между группами.

По типу родов (самостоятельные, оперированные плановые и оперированные по экстренным показаниям), наличию/отсутствию и типу стимуляции родов, срокам отхождения

вод, применению вспомогательных пособий в родах, длительности родов — различий распределения частот между группами патологии и контроля получено не было.

Во всех группах патологии отмечалось более частое применение эпидурального наркоза в родах: при ЛКН в 36,4 % (против 21,6 % у здоровых, $p = 0,016$), при ЛКН + СДВГ в 51,9 % ($p = 0,004$), при СДВГ в 51,0 % ($p = 0,000$).

Патология состояния новорожденного в родах чаще отмечалась в группах ЛКН и СДВГ: при ЛКН в 28,7 % (против 21,6 % у здоровых, $p = 0,019$), при СДВГ в 36,0 % ($p = 0,003$). По разновидностям патологии достоверных различий получено не было, хотя дыхательная недостаточность и асфиксии имели тенденцию к большей частоте по сравнению со здоровыми при ЛКН и СДВГ.

Оценка АПГАР не различалась между группами.

3.3.7. Связь с состоянием новорожденного в ранний неонатальный период

Таблица 6

Распределение нарушенного самочувствия и патологических симптомов новорожденных на первой неделе жизни между группами патологии и контроля

Нарушенное самочувствие/симптомы	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ		Здоровые
	Доля среди ЛКН, %	P^1	Доля среди ЛКН + СДВГ, %	P^1	Доля среди СДВГ, %	P^1	Доля среди здоровых, %
Наличие нарушенного самочувствия/патологических симптомов в целом на первой неделе жизни, в т. ч.:	54,1	0,000	55,6	0,004	51,0	0,001	24,2
не сосал/вяло сосал грудь	16,5	0,000	18,5	0,01	19,6	0,000	3,7
беспокойно и мало спал, часто кричал и плакал	14,7	0,002	14,8	—	9,8	—	3,7
был вялым, сонливым, было трудно разбудить	6,4	—	3,7	—	9,8	0,011	1,6
частые обильные срыгивания	9,2	0,002	11,7	0,007	7,8	0,012	1,1
ИВЛ	7,3	0,003	7,4	0,025	9,8	0,000	0,5
Симптоматика неврологического неблагополучия	32,1	0,000	37,0	0,000	33,3	0,000	9,5
Симптоматика неврологического неблагополучия за исключением частых обильных срыгиваний в качестве моносимптома	30,3	0,000	33,3	0,002	29,4	0,000	8,9

Примечания:¹ представлены только достоверные различия по критерию хи-квадрат в сравнении с группой здоровых (P); жирным шрифтом выделены частоты, достоверно отличающиеся от частот группы контроля; к симптоматике неврологического неблагополучия относили наличие хотя бы одного из следующих проявлений: не сосал/вяло сосал грудь; беспокойно и мало спал, часто кричал и плакал; мало спал, но был спокойным, «перепутал день и ночь»; был вялым, сонливым, было трудно разбудить; частые обильные срыгивания; судороги однократные; судороги многократные.

Во всех группах патологии высоко достоверно и существенно чаще отмечались нарушенное самочувствие/патологические симптомы в целом, а в частности — признаки неблагополучия неврологического круга. В целом признаки неврологического неблагополучия на первой неделе жизни наблюдались у 32,1 % детей с ЛКН, что примерно в 3,4 раза чаще среди здоровых детей. При ЛКН и СДВГ наиболее значимыми были проявления «не сосал/вяло сосал грудь», частые обильные срыгивания и ИВЛ после рождения. Изолированные сим-

птомы частых обильных срыгиваний составили очень низкий процент случаев неврологической симптоматики, поэтому их исключение из числа неврологических симптомов никак не поменяло генеральную закономерность отличий от группы контроля. Неврологические признаки неблагополучия и симптомы на первой неделе жизни достоверных различий между группами не показали.

3.4. Дополнительные результаты исследования

Тест повторной воспроизводимости родительских ответов показал, что совпадение первоначально и повторно заполненных ответов составило 97,88 %.

Те факторы, которые показывали тенденции к более частой представленности среди ЛКН, но не достигали достоверности различий, были проанализированы дополнительно на различия представленности между здоровыми и группой объединенной патологии (все случаи ЛКН и СДВГ). В объединенной группе патологии анемия с 13-й по 30-ю неделю беременности встречалась чаще чем в группе здоровых: 16,9 % против 7,9 % с 13-й по 18-ю ($p = 0,024$); 17,2 % против 8,2 % с 19-й по 24-ю ($p = 0,025$); 19,5 % против 10,3 % с 25-й по 30-ю ($p = 0,035$). Также в объединенной группе патологии у матерей до наступления беременности помимо нарушения свертываемости крови чаще отмечались хронические заболевания почек: 13,3 % против 3,8 % в группе здоровых ($p = 0,009$). В объединенной группе патологии недоношенность встречалась высоко достоверно чаще, чем в группе контроля: 10,6 % против 2,6 % ($p = 0,002$).

Была проведена оценка относительных шансов иметь ЛКН, а не неврологическую норму по самым значимым из выявленных факторов риска.

Таблица 7

Относительные шансы иметь ЛКН, а не неврологическую норму
при наиболее значимых факторах риска

Факторы риска	Отношение шансов	95 % доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
Необходимость в ИВЛ на первой неделе жизни	22,59	2,76	185,06
Частые обильные срыгивания на первой неделе жизни	9,49	2,04	44,18
Симптоматика неврологического неблагополучия на первой неделе жизни	5,60	2,91	10,76
Не сосал/вяло сосал грудь на первой неделе жизни	5,17	2,08	12,83
Две и более патологии течения беременности на 19–24-й неделях беременности	5,16	2,36	11,25
Беспокойно и мало спал, часто кричал и плакал на первой неделе жизни	4,49	1,79	11,32
Был вялым, сонливым, было трудно разбудить	4,28	1,08	16,90
Наличие патологии новорожденного в родах	2,207	1,242	3,922

Был проведен анализ бинарной логистической регрессии влияния на появление ЛКН модели комбинации факторов: наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей к моменту наступления беременности, курение матери до наступления беременности,

гормональные нарушения у матери до наступления беременности, до беременности путем ВРТ, наличие стрессовых реакций матери с 19-й по 36-ю неделю беременности, тип стрессовой реакции «семейные конфликты» у матери в период беременности, две и более патологии беременности с 19-й по 36-ю неделю, неврологические симптомы у новорожденного на первой неделе жизни. Универсальные критерии коэффициентов построенной модели показали высокую значимость ($p = 0,005$), свидетельствующую о хорошей пригодности модели. Проверка согласия Хосмера — Лемешева показала максимально низкую значимость теста ($p = 1,0$), что означает очень хорошую работу модели. Согласно основному результату, прогностическая модель точно предсказывает распределение 92,5 % случаев между ЛКН и неврологической нормой (точно предсказывается 100 % случаев неврологической нормы и 80 % случаев ЛКН). Таким образом, чувствительность модели составляет 100 %, тогда как специфичность 80 %. R^2 Нэйджелкерка в сводке для модели составил значение 0,811; таким образом, 81 % вариабельности наличия или отсутствия ЛКН обусловлена комбинацией выделенных факторов (моделью). Также была протестирована прогностическая модель, которая исключала из вышеперечисленных ковариат беременность путем ВРТ и гормональные нарушения у матери до наступления беременности, т. к. эти более редкие факторы обуславливают более редкую встречаемость модели в практике. Данная потенциально более широко распространенная прогностическая модель способна правильно предсказать 87,5 % случаев (чувствительность 90,55, специфичность 81,8 %; R^2 Нэйджелкерка — 67,5 % вариабельности диагноза обеспечивается моделью; проверка согласия Хосмера — Лемешева — $p = 0,984$; универсальные критерии коэффициентов — $p = 0,011$).

4. Обсуждение

4.1. Резюме основного результата исследования

Установлено, что широкий ряд факторов: наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей к моменту наступления беременности; нарушение свертываемости крови у матери к моменту наступления беременности; ожирение у матери к моменту наступления беременности; наличие гормональных нарушений (изменение уровня женских половых гормонов) у матерей к моменту наступления беременности; курение биологической матерью (включая электронные сигареты с никотином) до момента зачатия ребенка; более старший возраст любого из родителей; беременность путем ВРТ; наличие стрессовых реакций на всем протяжении беременности; тип стрессовых реакций «семейные конфликты» при беременности; склонность к переживаниям у матери в целом; наличие двух и более патологий течения беременности с 7-й недели беременности и далее на всем ее протяжении; наличие хотя бы одной патологии беременности начиная с 24-й недели; угроза прерывания или отеки или нарушение свертываемости крови с 25-й недели беременности; наличие патологии новорожденного в родах в целом; наличие неврологических признаков нарушенного самочувствия новорожденного на первой неделе жизни; вялое сосание груди на первой неделе жизни; частые обильные срыгивания на первой неделе жизни; беспокойный сон на первой неделе жизни; пребывание на ИВЛ после рождения; наличие нарушенного состояния здоровья новорожденного в целом на первой неделе жизни связаны с более высоким риском легких когнитивных нарушений. Наиболее значимыми являются ранние неонатальные неврологические симптомы на первой неделе жизни, включая вялое сосание груди, частые обильные срыгивания, беспокойный сон, которыми обычно проявляются перинатальные поражения ЦНС, и необходимость в ИВЛ после рождения. Признаки невро-

логических нарушений в ранний неонатальный период имеют 32,1 % детей с ЛКН, коморбидные ЛКН и СДВГ, а также СДВГ в целом имеют сопоставимую представленность ранних неонатальных неврологических симптомов неблагополучия.

4.2. Ограничения исследования

Хороший результат проверочного теста повторной воспроизводимости родительских ответов свидетельствует в первую очередь об ответственном отношении родителей к заполнению опросника. Но это не снимает основное ограничение подобных исследований — субъективизм ретроспективной оценки самочувствия ребенка и различных ante- и интранатальных условий родителями. По нашему мнению, исходя из клинической практики, наибольший субъективизм и неточность сопровождают родительские оценки течения беременности, включая состояние плода, состояния новорожденного в родах и минимальных (но не явных) признаков неблагополучия в ранний неонатальный период. Таким образом, основной результат относительно явных неврологических симптомов на первой неделе жизни вряд ли мог быть завышен, а особенности течения беременности могут быть искажены в сторону недооценки реальных обстоятельств.

Также, несмотря на анонимность анкетирования, можно ожидать занижения ответов, подтверждающих вредные привычки родителей в угоду социально приемлемым ответам. Крайне редкое упоминание приема психоактивных веществ отцами, что отличается от популяционной статистики, может подтверждать данное ограничение. Не исключены отдельные случаи сокрытия факта использования ВРТ по соображениям избегания социально не приемлемой огласки по представлениям родителей.

4.3. Интерпретация результатов исследования

Сильной стороной исследования является тщательность процедуры регистрации когнитивных диагнозов, которая помимо неврологического осмотра включала специализированное когнитивное тестирование сразу в трех направлениях (нейропсихологическое, логопедическое и оценка интеллекта по Векслеру). Настолько же тщательно подходили к формированию контрольной группы, куда не включали детей даже с наличием легких изменений в неврологическом статусе, не говоря уже о тиках, головных болях и других распространенных в популяции нетяжелых симптомах, поведенческих жалобах родителей; кроме того, все кандидаты на включение в группу неврологически здоровых также прошли также нейропсихологическое и логопедическое тестирование. Столь беспрецедентно жесткий отбор в группы нормы и патологии позволяет рассчитывать на высокое соответствие результатов объективным реалиям.

Исследование показало, что достаточно большой ряд факторов здоровья родителей, условий и обстоятельств течения беременности и родов, а также состояния новорожденного могут быть отнесены к факторам риска ЛКН и СДВГ. Наиболее отчетливую связь с ЛКН, также как и с СДВГ, показывают симптомы неврологического неблагополучия и необходимость в ИВЛ на первой неделе жизни. Хорошо известно, что обозначенные симптомы неврологического неблагополучия в первую очередь сопряжены с перинатальными поражениями ЦНС [37, 38]. Хотя, с другой стороны, не исключено, что какое-то число неврологического неблагополучия могло быть вызвано антенатальными событиями до перинатального периода, но судя по тому, что недоношенность по результатам исследования не показала связи с ЛКН (в отличие от СДВГ), а патология беременности была более значимым фактором со второй половины беременности, т. е. уже с перинатального периода, этот механизм не следует рассматривать в качестве ведущего вклада в неврологическое неbla-

гополучие раннего неонатального периода. Значимость выявленных связей с антенатальными факторами существенно уступает связи с ранними неонатальными симптомами, что также предполагает основной вклад интранатальных событий в неврологическое неблагополучие неонатального периода. Большинство ЛКН верифицируется в младшем школьном возрасте, соответственно, все наблюдательные исследования по выявлению ante- и интранатальных рисков этого круга расстройств должны использовать или вспоминаемую информацию от родителей, или данные выкопировки из медицинской документации. В связи с известной практикой субъективизации выставления диагнозов нетяжелых перинатальных поражений ЦНС [38] и недостаточностью отображения неврологических симптомов в неонатальный период записи в медицинской документации не представляются в качестве надежного источника ретроспективной верификации неврологического состояния детей в неонатальный период. По этой причине на данный момент данные, предоставленные родителями о самочувствии детей, представляются более надежными и информативными. Таким образом, результаты нашего исследования наиболее достоверно свидетельствуют о том, что перинатальные поражения ЦНС, маркируемые в данном контексте симптомами неврологического неблагополучия, и, возможно, но сильно реже — антенатальные поражения ЦНС могут рассматриваться в качестве факторов риска ЛКН. С целью избежать неточности воспоминаний мы представили к родительскому выбору описания более явных, тяжелых неврологических симптомов. Поэтому мы предполагаем, что зафиксированные в нашем опроснике 32 % симптомов неврологического неблагополучия ниже реальной неврологической патологии в ранний неонатальный период при ЛКН, т. к. неявные и нетяжелые проявления остались не охваченными исследованием. Отношение шансов иметь ЛКН, а не неврологическую норму при неврологическом неблагополучии раннего неонатального периода составляет 5,60. Специфичность вклада неврологического неблагополучия в ЛКН становится очевидным, если обратить внимание и на отсутствие каких-либо связей с неневрологическими симптомами и проявлениями, которые также представлены в опроснике. Последние годы актуализировался интерес к последствиям легких гипоксически-ишемических энцефалопатий (ГИЭ) и недоношенности [39–41] и появились первые работы, которые показывают в отдаленных исходах легких ГИЭ снижение когнитивных функций, но в пределах нормального интеллекта — как раз соответствующие клиническим паттернам ЛКН [41–44]. Эти работы отталкиваются от серьезной доказательной базы перенесенных ГИЭ, но ограничиваются фиксацией когнитивных показателей у этих детей. Наше исследование противоположной направленности, когда имеется серьезная доказательная база наличия ЛКН и проводится ретроспективное восстановление перинатальных событий. Если рассматривать оба этих направления в комплексе, вклад легких ГИЭ в развитие ЛКН становится еще более очевидным. Что касается недоношенности, связь с ней показали СДВГ и объединенная группа патологии, что свидетельствует об имеющейся тенденции и для ЛКН, которая видимо получит доказательный статус по мере дальнейшего наращивания объема выборки.

Для неонатологов и неврологов может быть интересной информация, что в наибольшей степени среди ранних неонатальных неврологических симптомов при ЛКН проявляются частые и обильные срыгивания. Учитывая, что срыгивания могут быть связаны не только с неврологическим, но и с желудочно-кишечным и другим неблагополучием, мы сделали отдельный расчет, исключив из него все случаи, когда частые срыгивания были единственным симптомом неврологического неблагополучия. Этот вариант расчета все равно пока-

зал частоту неврологического благополучия в 30 %, который столь же высоко достоверно различался между ЛКН и контрольной группой. Среди всех выявленных факторов риска наиболее сильным является необходимость в ИВЛ, что естественно, т.к. необходимость в ИВЛ отражает выраженную тяжесть состояния новорожденного, в т.ч. неврологического генеза, изолированно или в комплексе с первичными дыхательными или сердечно-сосудистыми механизмами [38].

Кроме этого выявлено еще 16 других репродуктивно-демографических, анте- и интранатальных предикторов ЛКН, которые проявляются не столь сильно, но высоко достоверно и прочно, что заставляет рассматривать большинство из них в качестве потенциальных факторов риска и этиологических факторов, инициирующих во взаимодействии с другими факторами, т.е. полиэтиологически, патологию ЦНС, которая будет проявляться в будущем ЛКН. Хотя почти все эти факторы связаны с неблагополучием здоровья родителей и течением беременности и поэтому их потенциально негативные эффекты выглядят логичными, тем не менее относительно риска нетяжелых, но распространенных ЛКН они обычно не рассматриваются. Между тем наличие даже всего одной разновидности патологии беременности в третьем триместре, частота которой приближается в случае со здоровыми детьми к 50 %, выступает в роли не крупного фактора риска ЛКН, а наличие двух разновидностей патологии беременности на 19–25-й неделях уже сопряжено с отношением шансов иметь ЛКН в 5,16 раз. Следует обратить внимание на то, что угроза прерывания беременности, которую постфактум принято рассматривать прежде всего как ликвидированную угрозу прерывания, на самом деле может оставлять специфические отдаленные следы в ЛКН, как и отеки в середине беременности и нарушение свертываемости крови во второй ее половине. В этом аспекте данное исследование актуализирует в целом мотивы профилактической педиатрии и охраны репродуктивного здоровья, демонстрируя как в какой-то степени «привычные» факторы благополучия репродуктивного здоровья, включая хронические заболевания родителей, связаны через формирование когнитивных функций с низкой успешностью школьного обучения детей.

Безусловно, многие факторы, показавшие связь с ЛКН (такие как курение матерей до наступления беременности, ожирение у матери и др.), не могут однозначно претендовать на первичность и самостоятельность в этиологической причастности к ЛКН до проведения дополнительных статистических процедур исключения влияния на результат третьих факторов, которые будут проведены на последующем этапе исследования по мере наращивания выборки. Вместе с тем уже сейчас их можно выделять как ранние предикторы ЛКН, как и в отношении других, традиционно рассматриваемых врожденных неврологических расстройств.

Особого внимания требуют стрессовые расстройства. Существует большой разрыв между научными доказательствами связи материнских стрессов при беременности с негативными изменениями мозга и последующими нервно-психическими расстройствами [46–48] и аппликацией этих знаний в клиническую область. На практике материнские стрессы в период беременности считаются чем-то само по себе разумеющимся и, если в конкретном случае акушеры-гинекологи не находят прямой связи между стрессом и симптомами неблагополучия беременности, пристального внимания им не уделяется. В наш опросник мы специально включили в раздел интенсивности стрессовых реакций беременных наряду с другими, более очевидными, формулировку «Стрессы присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности», чтобы выделить для изучения эту внешне будничную

ситуацию. Неожиданно именно эта интенсивность проявлений стрессов наряду с наличием стрессовых реакций в целом показала связь с ЛКН на протяжении всех отмечаемых периодов беременности. Возможно, в этом случае мы имеем дело с влиянием третьих факторов, таких как повышенная тревожность или особенности нервной конституции и когнитивных функций матери, но в целом сама по себе вовлеченность в связь с ЛКН такого, казалось малозначащего уровня стрессового реагирования, свидетельствует о необходимости более пристального внимания клиницистов к проблеме стрессов беременных. Уже давно постулируется зависимость от стресса внутриутробного формирования нейрональной организации мозга и связь организации когнитивных функций ребенка с эмоциональной сферой [49]. В одном из внушающих доверие исследований зафиксированы структурные изменения мозга и легкие когнитивные нарушения у детей предшкольного возраста, напрямую связанные со стрессовыми реакциями беременных [50]. В данном контексте результаты нашего исследования позволяют рассматривать стрессы беременных в качестве фактора риска ЛКН.

Несмотря на то что результаты по выявленному фактору «беременность путем ВРТ» однозначны для всех групп патологии, пока сложно судить насколько связь с ЛКН этого фактора свободна от влияний других составляющих, например состояния репродуктивного здоровья матери. Тем не менее в аспекте практического развития ВРТ [51] наше исследование показывает необходимость более тщательного изучения долгосрочного здоровья детей, зачатых с помощью ВРТ, включая и оценку когнитивных функций детей, не демонстрирующих тяжелую неврологическую симптоматику.

Все самые существенные из выявленных факторов и большинство менее значимых факторов риска ЛКН в схожей степени связаны и с СДВГ. А объединение их в группу общей патологии приводило к появлению различий со здоровыми по тем факторам, которые не показывали различий изолировано в группах (хронические заболевания почек у матерей до беременности и анемии на протяжении большей части беременности). С учетом выявленной в нашем исследовании высокой коморбидности (31,7 % детей с ЛКН имеют СДВГ и половина детей с СДВГ имеют ЛКН) это позволяет рассматривать ЛКН и СДВГ в качестве близкородственных состояний. Вместе с тем при СДВГ имеется ряд специфических предикторов: привязанность к одному или нескольким серьезным стрессовым событиям у беременных, многоплодной беременности, перворожденности, преждевременным родам, отдельным патологическим кондициям беременности и хроническим заболеваниям матери. Существенная близость этих двух групп расстройств предопределяет внедрение в клиническую практику необходимости тестировать всех детей с СДВГ на предмет исключения сопутствующих ЛКН, а в случае выявленной коморбидности лечение должно направляться на все когнитивные звенья школьной неуспешности, а не только на купирование симптоматики СДВГ.

Ведущие из выявленных анте-, интра- и ранних неонатальных предикторов позволяют сформировать прогностическую модель риска ЛКН, которая способна правильно предсказать распределение 92,5 % случаев между ЛКН и неврологической нормой, что является очень высоким результатом, а более широко распространенный вариант данной модели позволяет правильно предсказать 87,5 % исходов. Этот результат позволяет рекомендовать к внедрению в практику детского здравоохранения учета комплекса выявленных предикторов для выделения групп риска ЛКН и их наблюдения уже с неонатального периода на предмет как можно более раннего выявления патологии. Вопрос же существенно бо-

лее ранней диагностики ЛКН в сравнении с текущими декларативно-регламентирующими установками МКБ-10 и DSM-5 приобретает особую актуальность в связи с открывающимися возможностями гораздо более эффективной лечебной помощи этой группе детей в раннем возрасте как можно ближе к перинатальным событиям, которые имеют важное этиологическое значение как минимум у трети детей с ЛКН.

5. Заключение

Результаты исследования показывают, что наряду с показанными ранее генетическими вкладами, перинатальное неврологическое неблагополучие и антенатальные факторы здоровья ребенка играют роль в развитии ЛКН. Модель комбинации выявленных факторов репродуктивного здоровья родителей, ante- и интранатальных факторов неблагополучия здоровья ребенка способна в зависимости от вариаций прогнозировать от 87,5 % до 92,5 % исходов между ЛКН и неврологической нормой. Результаты исследования актуализируют необходимость пересмотра устаревших официальных позиций по диагностике и ведению детей с ЛКН в сторону нацеленности на как можно более раннее выявление и лечение данной группы расстройств, предлагая инструменты выявления группы риска ЛКН. Также в клиническую практику следует внедрять необходимость тестирования всех детей с СДВГ на предмет исключения сопутствующих ЛКН с последующим изменением тактики ведения коморбидных вариантов этих расстройств. В очередной раз актуализируется вопрос важности охраны репродуктивного здоровья населения в целом и в частности (проблемы анемий, ожирения, нарушения свертываемости и пр.), оказывающего, как показывает исследование, влияние в том числе и на нюансы когнитивного функционирования детей.

Список источников | References

1. Maslova OI, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA, Mamedyarov AM., Lazarev ML, et al. Modern aspects of studying the cognitive sphere in child development. *Pediatric Pharmacology*. 2012; 9(6):72–78. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.521>.
2. Kovtun OP, Meshchaninov VN, Tsyvian PB, Shcherbakov DL. Ontogenetic community of the problems of pediatrics and preventive geriatrics. *USMU Medical Bulletin*. 2019;(3–4):61–64. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/LCKPLO>.
3. Zavadenko NN, Nemkova SA. *Developmental disorders and cognitive dysfunctions in children with diseases of the nervous system: Scientific and practical guide*. Moscow: Special Publishing House of Medical Books; 2016. 360 p. (In Russ.).
4. Karkashadze GA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Current problems of diagnosis and treatment of mild cognitive impairments in children. *Pediatric Pharmacology*. 2011;8(5):37–41. EDN: <https://www.elibrary.ru/OJRPRH>.
5. Weindrich D, Jennen-Steinmetz C, Laucht M, Esser G, Schmidt MH. Epidemiology and prognosis of specific disorders of language and scholastic skills. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2000;9(3):186–194. DOI: <https://doi.org/10.1007/s007870070042>.
6. Norbury CF, Gooch D, Wray C, Baird G, Charman T, Simonoff E, et al. The impact of nonverbal ability on prevalence and clinical presentation of language disorder: Evidence from a population study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2016;57(11):1247–1257. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12573>.
7. Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, Schaid DJ, Jacobsen SJ. Incidence of reading disability in a population-based birth cohort, 1976–1982, Rochester, Minn. *Mayo Clinic Proceedings*. 2001;76(11):1081–1092. DOI: <https://doi.org/10.4065/76.11.1081>.
8. Karkashadze GA, Gogberashvili TY, Konstantinidi TA, Kaytukova EV, Vishneva EA, et al. A single-stage population-based study of the prevalence of mild cognitive impairment in children of secondary school age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(4):329–347. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn12460>.
9. Bishop DV. Which neurodevelopmental disorders get researched and why? *PLoS One*. 2010;5(11):e15112. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015112>.

10. Tomblin JB, Records NL, Buckwalter P, Zhang X, Smith E, O'Brien M. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 1997;40(6):1245–1260. DOI: <https://doi.org/10.1044/jslhr.4006.1245>.
11. Zavadenko NN. *Hyperactivity and attention deficit in childhood: Textbook*. 2nd ed. Moscow: Yurait, 2019. 274 p. (In Russ.).
12. Zavadenko NN. Neurodevelopmental Disorders in Children: Neuroplasticity and Possibilities of Nootropic Pharmacotherapy. *Neirohimiâ*. 2023;40(2):146–156. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S102781332302022X>.
13. Zavadenko NN. Speech disorders in children: Early diagnosis and treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(12):119–125. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116121119-125>.
14. Zavadenko NN, Suvorinova NYu, Zavadenko AN, Fateeva VV. Neurodevelopmental disorders in children and the possibilities of their pharmacotherapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11–2):38–45. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111238>.
15. Nemkova SA, Boldyrev VG. Early differential diagnosis and restorative treatment of cerebral palsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(1):24–37. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202412401124>.
16. Pal'chik AB, Pashkov AYu, Petrova NA, Pervunina TM, Saveleva NA. Mild neurological dysfunction as a marker of cognitive and behavioral disorders in children. *Special Education*. 2021;(1):167–169. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.26170/1999-6993_2021_01_13.
17. Skvortsov IA. *Illustrated developmental neurology*. MEDpress-Inform; 2014. 352 p. (In Russ.).
18. Bykova O, Shatilova N, Platonova A, Kvasova O, Khachatryan L, Batysheva T. Neurotrophic correction of neuropsychological functional disorders in children and adolescents at the pediatric stage of ambulatory medical care. *Physician*. 2016;(8):67–73. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/WMMYHR>.
19. Zykov VP, Komarova IB. Development of speech disorders in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):106–110. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121111106>.
20. Zykov VP, Komarova IB. Diagnosis, pathogenesis and treatment of attention deficiency syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(6):22–29. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202312306122>.
21. Chutko LS, Surushkina SYu, Yakovenko EA. Clinical and psychophysiological manifestations of dyscalculia in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(9–2):62–67. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209262>.
22. Chutko LS, Yakovenko EA, Surushkina SYu, Anisimova TI, Cherednichenko DV, Didur MD, et al. Clinical and neurophysiological manifestations of sluggish cognitive tempo in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(5):120–127. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124051120>.
23. Voronkov BV. *Child and adolescent psychiatry*. Science and Technology; 2009. 240 p. (In Russ.).
24. Makarov IV. *Child psychiatry. A guide for physicians*. Science and Technology; 2019. 992 p. (In Russ.).
25. Shevchenko YuS. *Child and adolescent psychiatry: Clinical lectures for professionals*. Medical Information Agency; 2017. (In Russ.).
26. Bishop DV. The interface between genetics and psychology: lessons from developmental dyslexia. *Proceedings Royal Society B*. 2015;282(1806):20143139. DOI: <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3139>.
27. Rudolph JM, Leonard LB. Early language milestones and specific language impairment. *Journal of Early Intervention*. 2016;38(1):41–58. DOI: <https://doi.org/10.1177/1053815116633861>.
28. Benchek P, Igo RP Jr, Voss-Hoynes H, Wren Y, Miller G, Truitt B, et al. Association between genes regulating neural pathways for quantitative traits of speech and language disorders. *npj Genomic Medicine*. 2021;6(1):64. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41525-021-00225-5>.
29. Eising E, Vito A, Mabie HL, Campbell TF, Shriberg LD, Fisher SE. Genome sequencing of idiopathic speech delay. *Human Mutation*. 2024;2024:9692863. DOI: <https://doi.org/10.1155/2024/9692863>.
30. van Wijngaarden V, de Wilde H, Mink van der Molen D, Petter J, Stegeman I, Gerrits E, et al. Genetic outcomes in children with developmental language disorder: A systematic review. *Frontiers in Pediatrics*. 2024;12:1315229. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1315229>.
31. Bishop DVM, Snowling MJ, Thompson PA, Greenhalgh T; CATALISE-2 consortium. Phase 2 of CATALISE: A multinational and multidisciplinary Delphi consensus study of problems with language development: Terminology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2017;58(10):1068–1080. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12721>.
32. Margari L, Buttiglione M, Craig F, Cristella A, de Giambattista C, Matera E, et al. Neuro-psychopathological comorbidities in learning disorders. *BMC Neurology*. 2013;13:198. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-198>.

33. Flapper BC, Schoemaker MM. Developmental coordination disorder in children with specific language impairment: Comorbidity and impact on quality of life. *Research in Developmental Disabilities*. 2013;34(2):756–763. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.10.014>.
34. Cheng HC, Chen HY, Tsai CL, Chen YJ, Cherng RJ. Comorbidity of motor and language impairments in pre-school children of Taiwan. *Research in Developmental Disabilities*. 2009;30(5):1054–1061. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.02.008>.
35. Matthews M, Nigg JT, Fair DA. Attention deficit hyperactivity disorder. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2014;16:235–266. PMID: <https://pubmed.gov/24214656>.
36. Gordon KR, Lowry SL, Ohlmann NB, Fitzpatrick D. Word learning by preschool-age children: Differences in encoding, reencoding, and consolidation across learners during slow mapping. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2022;65(5):1956–1977. DOI: https://doi.org/10.1044/2022_JSLHR-21-00530.
37. Kovtun OP, Gulyaeva SP, Beikin Ya B, Androsova LA, Varlamova ER. Clinical and immunological aspects of the course of perinatal CNS damage in infants. *Bulletin of the Ural State Medical Academy*. 2004;(14):27–28. (In Russ.).
38. Palchik AB, Shabalov N. P. *Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns*. 6th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2021. 263 p. (In Russ.).
39. Vandormael C, Schoenhals L, Hüppi PS, Filippa M, Borradori Tolsa C. Language in preterm born children: Atypical development and effects of early interventions on neuroplasticity. *Neural Plasticity*. 2019;2019:6873270. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/6873270>.
40. Conway JM, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome — a systematic review. *Early Human Development*. 2018;120:80–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.02.007>.
41. Belyaeva IA, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Efendieva KE, Arimova PS, Molodchenkov AI, et al. Predictors of cognitive defects and its prevention capabilities in premature infants. *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(4):318–327. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2164>.
42. Aoki Y, Kono T, Enokizono M, Okazaki K. Short-term outcomes in infants with mild neonatal encephalopathy: A retrospective, observational study. *BMC Pediatrics*. 2021;21(1):224. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02688-y>.
43. Finder M, Boylan GB, Twomey D, Ahearne C, Murray DM, Hallberg B. Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *JAMA Pediatrics*. 2020;174(1):48–55. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.4011>.
44. Murray DM, O'Connor CM, Ryan CA, Korotchikova I, Boylan GB. Early EEG. Grade and outcome at 5 years after mild neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20160659. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0659>.
45. van Kooij BJ, van Handel M, Nievelstein RA, Groenendaal F, Jongmans MJ, de Vries LS. Serial MRI and neurodevelopmental outcome in 9-to 10-year-old children with neonatal encephalopathy. *The Journal of Pediatrics*. 2010;157(2):221–227.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.016>.
46. Mairesse J, Lesage J, Breton C, Bréant B, Hahn T, Darnaudéry M, et al. Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2007;292(6): E1526–E1533. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00574.2006>.
47. Davis EP, Glynn LM, Waffarn F, Sandman CA. Prenatal maternal stress programs infant stress regulation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2011;52(2):119–129. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02314.x>.
48. Bailey NA, Davis EP, Sandman CA, Glynn LM. DHEA: A neglected biological signal that may affect fetal and child development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2024;65(9):1145–1155. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13952>.
49. Bell MA, Wolfe CD, Diaz A, Liu R. Cognition and emotion in development. In: LoBue V, Pérez-Edgar K, Buss KA (eds.). *Handbook of emotional development*. Cham: Springer; 2019. P. 375–403. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-17332-6_15.
50. Sandman CA, Davis EP, Buss C, Glynn LM. Exposure to prenatal psychobiological stress exerts programming influences on the mother and her fetus. *Neuroendocrinology*. 2012;95(1):7–21. DOI: <https://doi.org/10.1159/000327017>.
51. Plaksina AN, Kovtun OP, Oshkordina AA, Shelyakin VA. Health of children born with assisted reproductive technologies and approaches to assessing the economic potential of ART. *Practical Medicine*. 2021; 19(2):43–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-2-43-50>.

ORCID*s*

Георгий А. Каркашадзе | Georgiy A. Karkashadze — <https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>
Лейла С. Намазова-Баранова | Leila S. Namazova-Baranova — <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>
Ольга П. Ковтун | Olga P. Kovtun — <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>
Любовь В. Рычкова | Lyubov V. Rychkova — <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>
Елена В. Кайтукова | Elena V. Kaitukova — <https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>
Наталья С. Сергиенко | Natalia S. Sergienko — <https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>
Юлия В. Нестерова | Yulia V. Nesterova — <https://orcid.org/0000-0002-0596-631X>
Наталья Е. Сергеева | Natalia E. Sergeeva — <https://orcid.org/0000-0001-7218-8434>
Тинатин Ю. Гогберашвили | Tinatin Yu. Gogberashvili — <https://orcid.org/0000-0001-9790-7490>
Инесса А. Поваляева | Inessa A. Povalyaeva — <https://orcid.org/0000-0002-1825-5963>
Елена А. Вишнева | Elena A. Vishneva — <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>
Татьяна А. Калюжная | Tatiana A. Kalyuzhnaya — <https://orcid.org/0000-0002-8682-1840>
Оксана М. Драпкина | Oksana M. Drapkina — <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Рукопись получена: 15 мая 2025. Одобрена после рецензирования: 16 июня 2025. Принята к публикации: 25 июня 2025.

Received: 15 May 2025. Revised: 16 June 2025. Accepted: 25 June 2025.