

Социальная педиатрия

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

УДК 616.8-00+616-053.2

Виноградова Т.В., Ситникова Е.П., Касаткин Д.С.

Формирование психомоторных навыков у детей, рождённых от матерей с рассеянным склерозом

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Ярославль, Россия

Влияние рассеянного склероза (РС) матери на внутриутробное и постнатальное развитие ребёнка изучено недостаточно. **Цель работы** — исследовать влияние РС матери, а также патогенетической терапии на формирование психомоторных навыков у детей 1-го года жизни.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное клиническое наблюдательное исследование («случай–контроль») 46 детей, рождённых от матерей с РС и 46 условно здоровых детей (референтная группа), в возрасте 3, 6, 9 и 12 мес. Психомоторное развитие оценивали по шкале моторного развития детей (WHO six milestones).

Результаты. Установлено, что длительность заболевания матери РС, выраженность неврологического дефицита и активность течения болезни не оказывали существенного влияния на моторное и нервно-психическое развитие ребёнка в 1-й год жизни. Впервые установлены значимые различия детей от матерей с РС по срокам освоения навыков стояния и ходьбы по сравнению с контролем и наличие лучших моторных показателей у детей от пациенток, получавших патогенетическую терапию РС. Выявлено негативное влияние интерферонов на сроки формирования речевых навыков у детей, получавших их внутриутробно в I триместре.

Заключение. РС у матери и его патогенетическая терапия до и во время беременности существенно влияют на психомоторное развитие ребёнка 1-го года жизни. Установленные закономерности нужно учитывать при наблюдении за такими детьми, необходимо внедрение специальных упражнений, направленных на стимулирование двигательных и речевых навыков детей.

Ключевые слова: *рассеянный склероз; дети; психомоторное развитие; речевое и моторное развитие*

Для цитирования: Виноградова Т.В., Ситникова Е.П., Касаткин Д.С. Формирование психомоторных навыков у детей, рождённых от матерей с рассеянным склерозом. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(3) 197–202. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-3-197-202>

Для корреспонденции: *Виноградова Татьяна Валерьевна*, ассистент каф. педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vinogradovatv@inbox.ru

Участие авторов: Виноградова Т.В., Касаткин Д.С. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка; Виноградова Т.В. — сбор и обработка материала; Виноградова Т.В. — написание текста; Ситникова Е.П. — редактирование.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.05.2021
Принята к печати 23.06.2021
Опубликована 16.07.2021

Tatyana V. Vinogradova, Elena P. Sitnikova, Dmitry S. Kasatkin

Psychomotor skills in first-year infants born by multiple sclerosis mothers: a single-centre prospective clinical observational study

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, 150000, Russian Federation

Introduction. The impact of a mother's MS on the intrauterine and postnatal development of the infant remains controversial. **Aim:** to study the influence of mother's MS, and pathogenetic therapy, on the formation of psychomotor skills in first-year infants under comparison with a group of infants from healthy mothers ("case-control").

Materials and methods. Prospective observational study ("case-control") at months 3, 6, 9 and 12. The WHO-recommended scale of motor development (WHO six milestones), 46 infants from MS mothers and 46 infants from the control group.

Results. The duration of the mother's MS disease, the severity of the neurological deficit, and the disease course's activity was found not significantly to affect the motor and neuropsychiatric development of the child in the first year of life. Significant differences were established between the groups of children and patients with MS from the control group in terms of mastering the skills of standing and walking; the presence of better motor parameters in children from patients receiving pathogenetic therapy was established too. The negative influence of interferons in the first trimester on speech skills in infants was revealed.

Conclusion. The main influencing factor was mother multiple sclerosis and the pathogenetic therapy received by the mother before and during pregnancy. This fact can play a significant role in managing this infant cohort. Special exercises such as stimulation of motor and speech skills need to be included.

Keywords: *multiple sclerosis; children; psychomotor development; speech development*

For citation: Vinogradova T.V., Sitnikova E.P., Kasatkin D.S. Psychomotor skills in first-year infants born by multiple sclerosis mothers: a single-centre prospective clinical observational study. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(3): 197–202. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-3-197-202>

For correspondence: Tatyana V. Vinogradova, lecturer, Department of pediatrics No. 2., Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, 150000, Russian Federation, e-mail: vinogradovatv@inbox.ru

Contribution: Vinogradova T.V., Kasatkin D.S. — study concept and design; Vinogradova T.V. — collection and handling of material; Vinogradova T.V., Kasatkin D.S. — statistical analysis; Vinogradova T.V. — writing up the manuscript; Sitnikova E.P. — text editing. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all co-authors.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Vinogradova T.V., <https://orcid.org/0000-0002-3295-0516>

Sitnikova E.P., <https://orcid.org/0000-0002-9025-974X>

Kasatkin D.S., <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>

Received: May 22, 2021

Accepted: June 23, 2021

Published: July 16, 2021

Рассеянный склероз (РС) — заболевание, дебютирующее преимущественно в молодом возрасте и поражающее чаще женщин. Благодаря препаратам, изменяющим течение РС, существенно изменилось отношение пациентов к собственному заболеванию. Вопрос о влиянии РС матери на внутриутробное и постнатальное развитие ребёнка все ещё недостаточно изучен. Ранее было показано, что дети, рождённые от женщин с хроническими неврологическими заболеваниями, имеют некоторое замедление моторного и психического развития до 5-летнего возраста [1]. Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), — интерфероны-бета (ИФН) и глатирамера ацетат (ГА) — требуют систематического приёма для сохранения их эффективности при РС, в том числе в период беременности. Нередко пациентка, будучи беременной на ранних сроках, не знает об этом и продолжает использование ПИТРС. Возникновение незапланированной беременности часто сопряжено с поздним её подтверждением, вплоть до 8–12-й недели, что приводит к внутриутробному получению плодом указанных препаратов. Определение влияния любого препарата на плод всегда связано с рядом трудностей: риски, установленные при моделировании заболевания, не всегда могут быть в полной мере отнесены к беременности у человека, особенно это касается сложных полипептидных молекул. Клинические данные при этом не могут быть изучены в полной мере, т.к. существуют этические препятствия, поэтому крайне важным представляется ведение регистров таких беременностей, а также регистров детей, рождённых от матерей, получавших ту или иную терапию. Существенным ограничением исследований в данном направлении является относительная редкость РС, распространённость которого составляет 40–80 случаев на 100 тыс. населения [2], в Ярославской области — 78 на 100 тыс. населения [3]. С учётом соотношения полов (женщины : мужчины = 2 : 1) и среднего возраста популяции ожидаемое число детей от пациенток с РС относительно невелико. Так, регистр беременностей Московской области включает данные 87 беременностей [4], португальский регистр — 111 случаев [5].

Правильное внутриутробное развитие при РС является существенным фактором формирования здорового ребёнка. Задержка внутриутробного развития плода существенно влияет на нервно-психическое развитие ребёнка в первом десятилетии жизни [6]. Сопоставление детей с задержкой

внутриутробного развития с когортой детей с нормальным внутриутробным развитием выявило значимое отставание в моторном и когнитивном развитии [7]. Другим важным фактором является грудное вскармливание, которое на фоне полноценного питания матери существенно улучшает когнитивные и моторные навыки ребенка при оценке в возрасте 30 мес по сравнению с искусственным вскармливанием или грудным вскармливанием на фоне неполноценного питания матери [8]. Наличие грудного вскармливания существенно влияет на отдалённые периоды психомоторного развития [9].

Дети, рождённые от матерей с РС, представляют существенный интерес, т.к. их внутриутробное развитие может подвергаться воздействию со стороны неполноценной иммунной системы матери и патогенетической терапии РС. К особенностям этой группы детей необходимо отнести также непродолжительное грудное вскармливание в связи с необходимостью возобновления матерью лечения и несовместимостью его с лактацией. У пациенток с РС повышен риск преждевременных родов (отношение рисков (ОР) = 2,25; 95% доверительный интервал (CI): 1,37–3,70) и низкой массы при рождении (ОР = 1,89; 95% CI: 1,30–2,76) [10]. Однако имеются данные об отсутствии влияния РС на плод [11]. Данные о влиянии РС и его патогенетической терапии на рост и развитие плода относятся только к зарубежным регистрам, в России влияние РС и его терапии на состояние здоровья и психомоторное развитие ребенка первых лет жизни не изучено.

Цель: установить влияние РС у матери и патогенетической терапии РС на формирование психомоторных навыков у детей 1-го года жизни.

Материалы и методы

Проведено проспективное наблюдательное исследование «случай–контроль», кратность визитов — в 3, 6, 9 и 12 мес. Обследовались дети, рождённые от матерей с РС, а также от условно здоровых матерей при условии подписания добровольного информированного согласия. С учётом проведения исследования «случай–контроль» в группу контроля вошли только дети, здоровые матери которых имели сходные демографические характеристики с матерями с РС.

Все дети были распределены на 3 основные группы:

- 1-я — дети, рождённые от матерей с РС, не получавших патогенетическую терапию в период беременности ($n = 16$);

- 2-я — дети, рождённые от матерей с РС, получивших во время беременности препараты интерферона бета-1а в дозе 44 мкг 3 раза в неделю или интерферона бета-1b в дозе 9,6 млн МЕ через день ($n = 16$), средний срок внутриутробного получения терапии составил 7,2 нед (95% CI: 5,7–8,8);
- 3-я — дети, получившие экспозицию ГА в дозе 20 мг ежедневно ($n = 12$), средний срок внутриутробного получения терапии составил 8,3 нед (95% CI: 6,2–10,4).

Референтную группу составили дети, рождённые от условно здоровых матерей, проживающих на территории Ярославской области.

Все пациентки с РС в начале получения патогенетической терапии были проинформированы о нежелательности зачатия на фоне использования указанных препаратов с настоятельной рекомендацией по использованию приемлемых методов контрацепции и о необходимости отмены препарата при планировании беременности. Выявленные случаи внутриутробной экспозиции препаратов патогенетической терапии РС возникали вследствие незапланированного характера и позднего установления беременности, в связи с чем пациентки продолжали получать препараты. При подтверждении факта беременности препараты отменялись.

Психомоторное развитие детей определялось по времени возникновения гуления, лепета, произношения отдельных слов, словарного запаса к 1 году жизни. Определялось также умение сидеть, ползать, вставать на ноги, ходить без поддержки. При этом проводилось сравнение полученных данных по шкале моторного развития, рекомендованной ВОЗ (WHO six milestones). В качестве основных моторных навыков экспертами ВОЗ выбраны сидение без опоры, стояние с опорой, ползание, стояние без опоры, ходьба с поддержкой

и самостоятельная ходьба [12]. Дополнительно оценивался показатель «стояние–ходьба», существенно влияющий на прогноз интеллектуального развития, который вычисляется путём сложения времени возникновения устойчивого навыка стояния с опорой и без, ходьбы с поддержкой и без (в месяцах), нормативным считается балл 38 [13].

Критерии включения для детей 1–3-й групп: наличие у матери диагноза РС на момент зачатия ребёнка; отсутствие (1-я группа) или наличие (2-я и 3-я группы) у матери патогенетической терапии РС в I триместре беременности данным ребёнком; наличие подписанного информированного согласия (рис. 1).

Критерии включения для группы контроля (условно здоровые матери):

- отсутствие у матери значимых хронических заболеваний на момент зачатия ребёнка;
- неполучение матерью лекарственных препаратов в I триместре беременности данным ребёнком за исключением фолиевой кислоты, витамина D, препаратов железа, поливитаминов;
- наличие подписанного информированного согласия;
- соответствие демографических характеристик матери требованиям «случай–контроль».

Критерии исключения: отказ от предоставления данных медицинской документации для анализа; отсутствие возможности личного осмотра ребёнка.

Все полученные данные обработаны статистически с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0» («StatSoft Inc.») и «MedCalc 14.8.1» («MedCalc Software»). При несоответствии выборки нормальному распределению признаков использовали непараметрические критерии. Для оценки значимости различий между несколькими несвязанными группами по количественно-

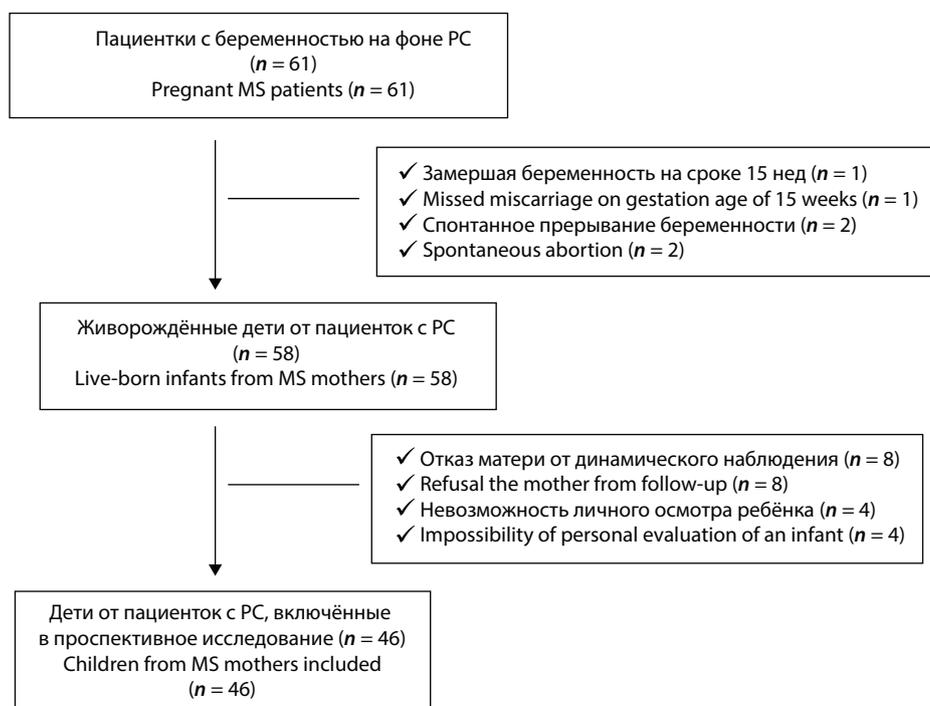


Рис. 1. Алгоритм включения детей в окончательный анализ.
 Fig. 1. Algorithm for including children in the final analysis.

Таблица 1 / Table 1

Исходные характеристики матерей с РС
 Initial characteristics of the MS mothers

Показатель Index	1-я группа 1 st group (n = 16)	2-я группа 2 nd group (n = 16)	3-я группа 3 rd group (n = 12)	Контроль Control group (n = 46)
Возраст матери на момент зачатия, лет The age of the mother at the time of conception, years	31.6 (95% CI: 29.3–34.0)	30.1 (95% CI: 27.0–33.2)	32.4 (95% CI: 29.2–35.7)	31.0 (95% CI: 29.7–32.3)
Возраст отца на момент зачатия, лет Age of the father at the time of conception, years	34.0 (95% CI: 31.3–36.7)	33.0 (95% CI: 27.1–38.9)	34.1 (95% CI: 30.5–37.8)	32.7 (95% CI: 31.3–34.1)
Уровень инвалидизации матери, балл по шкале EDSS Mothers EDSS rate	2.0 (95% CI: 1.5–2.5)	2.1 (95% CI: 1.5–2.7)	2.3 (95% CI: 1.7–2.9)	Не применимо Not applicable
Длительность заболевания матери, мес Mother disease duration, months	69.5 (95% CI: 41.7–97.3)	69.7 (95% CI: 47.1–92.3)	83.2 (95% CI: 58.91–107.42)	Не применимо Not applicable
Инфекции матери во время беременности, % случаев Mother infections during the pregnancy, %	25	42	38	28
Анемии матери во время беременности, % случаев Anemia during the pregnancy, %	25	33	6	22
Грудное вскармливание, мес Lactation, months	7.1 (95% CI: 3.5–10.6)	4.8 (95% CI: 2.5–7.0)	4.5 (95% CI: 2.2–6.8)	8.1 (95% CI: 6.5–9.6)
Грудное вскармливание до 6 мес, % случаев Lactation till 6 months, %	44	33	38	65

му признаку применялся критерий Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни, для сравнения выборок по качественному признаку и при оценке долей встречаемости признака — χ^2 с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали вероятности событий более 95%, что соответствует ошибке $p \leq 0,05$.

Результаты

Исходные данные матерей в исследуемых группах представлены в табл. 1.

Средний возраст матерей и отцов на момент зачатия не различался, также не установлено различий в частоте инфекций и анемий во время беременности матери. Группы также были сопоставимы в зависимости от уровня инвалидизации и длительности заболевания матери. Продолжительность грудного вскармливания в группах детей, рождённых от пациенток с РС, получавших терапию, была несколько меньше, однако доля детей, находившихся на грудном вскармливании до 6 мес, существенно не различалась.

Эти данные указывают, что исследуемые группы сопоставимы по основным параметрам и могут быть использованы для оценки влияния РС на беременность при сопоставлении групп контроля и наивных пациенток, а также для оценки влияния препаратов на течение беременности у пациенток с РС.

Первый из навыков, оцениваемых в рамках шкалы ВОЗ, — сидение без опоры — имел значимые различия между группами при оценке в возрасте 6–9 мес. Так, в возрастной группе 7 мес подобный навык был освоен 93% детей группы контроля, при этом дети 1-й группы имели сформированный навык только в 50% случаев ($\chi^2 = 12,54$; $p = 0,001$). При получении матерью терапии РС сроки освоения навыка приближались и даже опережали данные детей референтной группы: для 2-й группы — 93%, для 3-й группы — 87%. Средние сроки освоения навыка в контрольной группе составили 6,7 мес (95% CI 6,6–6,9), что было сопоставимо со 2-й и 3-й группами — 6,5 (95% CI 6,2–6,8) и 6,7 (95% CI 6,3–7,1), но достоверно раньше

(Н (3, n =90) = 9,939; $p = 0,019$), чем в 1-й группе — 7,3 (95% CI 6,9–7,7).

Навык ползания оценивался нами как передвижение на четырех конечностях с поднятием туловища над поверхностью пола. Следует отметить, что некоторые дети осваивали навык уже после того, как научились стоять самостоятельно. Средние сроки освоения навыка в группах достоверно не различались (Н (3, n =90) = 3,201; $p = 0,362$) и составили в группе контроля 7,6 мес (95% CI 7,4–7,9), в 1-й группе — 8,0 (95% CI 7,1–8,9), во 2-й группе — 7,2 (95% CI 6,7–7,7), в 3-й группе — 7,5 (95% CI 6,9–8,1). В возрасте 8,5 мес навык был освоен у 87–100% детей всех групп.

Навыки стояния с опорой и без таковой характеризуют общую зрелость мозга в отношении правильной координации функции спинного мозга, мозжечка и лобных долей. По средним срокам возникновения навыка группы существенно не различались (Н (3, n =90) = 4,458; $p = 0,216$). При сопоставлении частоты освоения навыка у детей в возрасте 9 мес нами установлено, что в контроле такая доля составила 98%, в группах детей от пациенток с РС — 69, 80 и 100% соответственно ($\chi^2 = 8,40$; $p = 0,004$). Таким образом, у детей 1-й группы отмечалось некоторое отставание в формировании навыка стояния с опорой. При сопоставлении средних сроков формирования навыка стояния без опоры значимых различий также не получено (Н (3, n =90) = 5,230; $p = 0,156$). В долевого отношении в возрасте 10 мес дети группы контроля и 3-й группы имели высокую частоту освоения — 93 и 100% соответственно, для 1-й и 2-й групп показатель составил 69 и 73%, что было существенно ниже ($\chi^2 = 4,45$; $p = 0,035$).

Прямохождение с помощью взрослого также является существенным этапом формирования навыков локомоции детей на 1-м году жизни. Средние сроки формирования навыка были достоверно ниже (Н (3, n =90) = 14,39; $p = 0,002$) в 1-й группе — 11,1 мес (95% CI 10,7–11,6) по сравнению с группой контроля — 10,2 (95% CI 10,0–10,4). Дети 2-й группы приближались по срокам формирования навыка к группе контроля — 10,4 (95% CI 9,9–10,9), а дети 3-й группы формировали навыки даже несколько раньше детей группы контроля — 9,8 (95% CI 9,3–10,4). Частота

освоения навыка детьми в возрасте 11 мес в группе контроля (100%), 2-й (93%) и 3-й (100%) группах значимо отличалась от 1-й группы — 62% ($\chi^2 = 15,05$; $p = 0,001$).

Последним из локомоторных навыков, оцениваемых на 1-м году жизни, является самостоятельная ходьба. Дети 1-й группы (50%) и группы контроля (85%) достоверно различались по частоте представленности навыка в возрасте 12 мес ($\chi^2 = 6,05$; $p = 0,014$). Средние сроки формирования навыка самостоятельной ходьбы у детей в группе контроля составили 11,7 мес (95% CI 11,5–11,9), в 1-й группе — 12,9 (95% CI 12,3–13,5), во 2-й группе — 11,9 (95% CI 11,2–12,6), в 3-й группе — 11,3 (95% CI 10,5–12,2). При анализе была установлена значимость различий ($H(3, n=90) = 15,296$; $p = 0,002$). С учётом попарного сравнения установлено, что худшие показатели имели дети от матерей, не получавших терапию, в случае получения матерью патогенетической терапии РС (2-я группа — 80%, 3-я группа — 83%) сроки формирования навыков ходьбы приближались к таковым в группе контроля.

В оценке дальнейшего прогноза интеллектуального развития ребёнка играет важное значение показатель «стояние-ходьба», в группе всех детей от матерей с РС данный показатель составил 41,1 (95% CI 39,9–42,3), что было существенно больше ($U = 698,0$; $p = 0,037$), чем в группе контроля — 39,9 (95% CI 39,2–40,6). Значимых различий при сравнении данного показателя у детей от наивных пациенток и пациенток, получавших терапию РС, не выявлено.

Наряду с моторными навыками нами также определялись речевые навыки ребёнка: гуление, лепет, произнесение первого слова. Сроки возникновения простейших речевых навыков (гуление и лепет) в группах существенно не различались (табл. 2).

Применение ГА женщинами в I триместре беременности оказывало положительное влияние: сроки произнесения первого слова детьми были сопоставимыми с контролем, однако использование матерью препаратов интерферонов приводило к существенному клинически значимому замедлению формирования навыка произнесения слов. Словарный запас детей к возрасту 12 мес также был значительно меньше ($H(3, n = 92) = 15,53$, $p = 0,002$) во 2-й группе — 1,3 слова (95% CI 0,6–2,0) по сравнению с контролем — 4,4 (95% CI 3,5–5,3), 1-й группой — 4,0 (95% CI 2,4–5,6) и 3-й группой — 4,4 (95% CI 3,4–5,4).

Для уточнения влияния длительности заболевания матери РС, уровня инвалидизации на момент беременности, а также длительности предшествующей патогенетической терапии РС было проведено сопоставление сроков формирования навыков ходьбы у детей в зависимости от указанных показателей матери. Так, в группе с длительностью

патогенетической терапии РС матери до 2 лет до зачатия средний срок возникновения навыка ходьбы с помощью взрослого составил 9,9 мес (95% CI 9,2–10,6), 2–4 лет — 9,9 (95% CI 9,3–10,5), в группе старше 4 лет — 11,0 (95% CI 10,4–11,6). При анализе установлены существенные различия по данному показателю ($H(2, n = 30) = 6,59$; $p = 0,037$). Значимые различия получены также для навыка самостоятельной ходьбы: в группе детей, рождённых от матерей с РС, получавших терапию до 2 лет перед беременностью, показатель составил 11,1 мес (95% CI 10,3–11,6), 2–4 года — 11,4 (95% CI 10,5–12,4), свыше 4 лет — 12,9 (95% CI 12,0–13,7), различия достоверны ($H(2, n = 30) = 6,25$; $p = 0,044$). Длительность течения самого заболевания РС у матери существенно не влияла на формирование навыков ходьбы у ребёнка ($H(2, n = 46) = 3,964$; $p = 0,137$). Аналогичным образом не влияла и степень инвалидизации матери в период беременности ($H(1, n = 46) = 0,116$; $p = 0,733$).

Обсуждение

Психомоторное развитие ребёнка 1-го года жизни не просто отражает качественное совершенствование и организацию работы его центральной нервной системы, но и является важным предиктором формирования интеллектуального статуса в будущем. Установлено, что уровень интеллекта имеет существенную зависимость от скорости формирования навыков в детстве, особенно важной представляется группа признаков, имеющих отношение к вертикализации и ходьбе [13]. Установленные нами закономерности свидетельствуют о том, что дети от матерей с РС, не получавших терапию ПИ-ТРС до беременности и во время I триместра беременности, осваивают моторные навыки позже, чем дети, рождённые от условно здоровых матерей. При использовании матерью патогенетической терапии РС до и во время беременности психомоторные навыки приобретались детьми раньше и в ряде случаев даже немного опережали формирование навыка в контроле. Так, при использовании матерями ГА у детей значительно раньше формировались навыки, связанные со стоянием и ходьбой, причём по срокам стояние без опоры и ходьба с поддержкой формировались даже раньше, чем у детей референтной группы. Для детей от матерей, получавших интерфероны с коротким периодом полувыведения, сроки формирования основных навыков приближались к таковым в контрольной группе. Эти данные свидетельствуют о том, что использование матерью ПИТРС в сроки от 6 до 24 мес до зачатия, а также в начальном периоде беременности позволяют корректировать негативное влияние РС на формирование мозга ребенка, в частности, на области, ответственные в дальнейшем за реализацию навыков поддержания позы и движения [14].

Таблица 2/ Table 2

Средние сроки формирования речевых навыков у детей основной группы и группы контроля (месяцы)
 The average time of formation of speech skills in children of the main group and the control group (months)

Навык Skill	1-я группа 1 st group (n = 16)	2-я группа 2 nd group (n = 16)	3-я группа 3 rd group (n = 12)	Контроль Control group (n = 46)	Уровень достоверности
Гуление Humming	3.0 (95% CI 2.8–3.2)	2.8 (95% CI 2.4–3.1)	2.8 (95% CI 2.5–3.0)	2.8 (95% CI 2.6–2.9)	$H(3, n = 90) = 3.535$ $p = 0.316$
Лепет Babbling	6.3 (95% CI 5.9–6.7)	6.2 (95% CI 5.5–6.8)	6.2 (95% CI 5.5–6.8)	6.1 (95% CI 5.9–6.3)	$H(3, n = 90) = 3.006$ $p = 0.391$
Произнесение первого слова Pronouncing the first word	9.5 (95% CI 8.1–10.9)	13.0 (95% CI 8.4–17.6)	8.6 (95% CI 8.0–9.2)	8.6 (95% CI 8.1–9.1)	$H(3, n = 90) = 8.576$ $p = 0.036$

Несколько иными были полученные данные о формировании речи во всех обследованных группах детей. Установлена задержка формирования речи в группе детей от наивных матерей с РС, в среднем достигавшая месяца, при этом в случае использования матерью ГА сроки были сопоставимыми с группой контроля. В группе детей от матерей, получавших интерфероны, наблюдалась значимая задержка формирования речи, при этом средний период отставания составлял до 3 мес, что, вероятно, является существенным для развития речи в дальнейшем. Ранее было показано, что отставание в речевом развитии приводит к интеллектуальному и психологическому запаздыванию в познавательном и образовательном процессах [15].

Таким образом, при проспективном наблюдении нами установлено, что длительность заболевания матери РС, выраженность неврологического дефицита и активность течения болезни не оказывали существенного влияния на моторное и нервно-психическое развитие ребёнка в 1-й год жизни. Основным влияющим фактором было наличие у матери РС, а также патогенетическая терапия РС, получаемая пациенткой до и во время беременности, что, возможно, связано с особенностями иммунной системы матери и её влиянием на плод. Необходимо обязательное уточнение педиатром наличия у матери РС, а также характера и сроков получаемой ею патогенетической терапии до и во время беременности, особенно получения ГА и препаратов интерферона, т.к. это может оказать влияние на тактику ведения этой когорты детей, в частности, внедрению специальных упражнений, направленных на стимулирование двигательных и речевых навыков.

Ограничения исследования: одноцентровое исследование, средний размер выборки.

Литература

(п.п. 1; 2; 5-14 см. References)

3. Спирин Н.Н., Касаткин Д.С., Степанов И.О., Шипова Е.Г., Баранова Н.С., Виноградова Т.В. и др. Динамика основных эпидемиологических показателей рассеянного склероза по результатам сравнения регистров пациентов 1999 и 2019 гг. в Ярославле. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(7-2): 48–53. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007248>
4. Якушина Т.И., Котов С.В., Якушин М.А. Анализ течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с рассеянным склерозом. *Альманах клинической медицины*. 2015; (39): 82–8. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-39-82-89>
15. Заваденко Н.Н., Щедеркина И.О., Заваденко А.Н., Козлова Е.В., Орлова К.А., Давыдова Л.А. и др. Отставание развития речи в практике педиатра и детского невролога. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14(1): 132–9. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1272>

References

1. O'Leary N., Jairaj C., Molloy E.J., McAuliffe F.M., Nixon E., O'Keane V. Antenatal depression and the impact on infant cognitive, language and motor development at six and twelve months postpartum. *Early Hum. Dev.* 2019; 134: 41–6. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.05.021>

2. Boyko A., Melnikov M. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Russian Federation: 30 years of studies. *Brain Sci.* 2020; 10(5): 305. <https://doi.org/10.3390/brainsci10050305>
3. Spirin N.N., Kasatkin D.S., Stepanov I.O., Shipova E.G., Baranova N.S., Vinogradova T.V., et al. Registry-based comparison of multiple sclerosis epidemiology trend data in 1999 and 2019: the case of Yaroslavl. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120(7-2): 48–53. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007248> (in Russian)
4. Yakushina T.I., Kotov S.V., Yakushin M.A. Analysis of the course of pregnancy, delivery and postpartum period in women with multiple sclerosis. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2015; (39): 82–8. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-39-82-89> (in Russian)
5. Jesus-Ribeiro J., Correia I., Martins A.I., Fonseca M., Marques I., Batista S., et al. Pregnancy in multiple sclerosis: a portuguese cohort study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2017; 17: 63–8. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.07.002>
6. Partanen L., Korkalainen N., Mäkikallio K., Olsén P., Laukkanen-Nevala P., Yliherva A. Foetal growth restriction is associated with poor reading and spelling skills at eight years to 10 years of age. *Acta Paediatr.* 2018; 107(1): 79–85. <https://doi.org/10.1111/apa.14005>
7. Li X., Eiden R.D., Epstein L.H., Shenassa E.D., Xie C., Wen X. Parenting and cognitive and psychomotor delay due to small-for-gestational-age birth. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2017; 58(2): 169–79. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12644>
8. Zhang Z., Tran N.T., Nguyen T.S., Nguyen L.T., Berde Y., Tey S.L., et al. Impact of maternal nutritional supplementation in conjunction with a breastfeeding support program during the last trimester to 12 weeks postpartum on breastfeeding practices and child development at 30 months old. *PLoS One.* 2018; 13(7): e0200519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200519>
9. Lucas A., Morley R., Cole T.J., Lister G., Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet.* 1992; 339(8788): 261–4. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91329-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91329-7)
10. Chen Y.H., Lin H.L., Lin H.C. Does multiple sclerosis increase risk of adverse pregnancy outcomes? A population-based study. *Mult. Scler.* 2009; 15(5): 606–12. <https://doi.org/10.1177/1352458508101937>
11. van der Kop M.L., Pearce M.S., Dahlgren L., Synnes A., Sadovnick D., Sayao A.L., et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2011; 70(1): 41–50. <https://doi.org/10.1002/ana.22483>
12. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr.* 2006; 450: 86–95.
13. Flensburg-Madsen T., Mortensen E.L. Infant developmental milestones and adult intelligence: A 34-year follow-up. *Early Hum. Dev.* 2015; 91(7): 393–400. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.04.006>
14. Kasatkin D.S., Spirin N.N., Vinogradova T.V., Shitova A.S. Effects of the treatment of mothers with multiple sclerosis using disease-modifying drugs on child development. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2018; 48: 864–9. <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0641-1>
15. Zavadenko N.N., Shchederkina I.O., Zavadenko A.N., Kozlova E.V., Orlova K.A., Davydova L.A., et al. Speech delay in the practice of a paediatrician and child's neurologist. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14(1): 132–9. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1272> (in Russian)

Сведения об авторах:

Ситникова Елена Павловна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии № 2, e-mail: sep.med@mail.ru; **Касаткин Дмитрий Сергеевич**, доктор мед. наук, проф. каф. нервных болезней, e-mail: mirsil@mail.ru