

Факторы риска церебрального паралича и их связь с уровнем моторного дефицита

В.В.Дульнев, Т.А. Слюсарь

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

Обследовано 297 детей с церебральным параличом (ЦП) и 80 детей контрольной группы в возрасте от 1 до 17 лет. Представленность факторов риска (ФР) достоверно различалась в основной и контрольной группах. Величина оценок по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни в анамнезе достоверно коррелировала со степенью моторного дефицита по шкале GMFCS. Распространённость ФР (инфекции матери, интранатальная асфиксия, неонатальные судороги, перивентрикулярная лейкомаляция) статистически значимо связана с уровнем GMFCS в катамнезе, что важно учитывать при раннем планировании программы реабилитации.

Ключевые слова: *церебральный паралич, факторы риска, перивентрикулярная лейкомаляция*

Церебральный паралич (ЦП), характеризующийся стойким моторным и позно-тоническим дефицитом вследствие непрогрессирующего поражения головного мозга плода или новорожденного, является основной причиной детской неврологической инвалидности [1, 2]. Несмотря на относительную стабильность мировой заболеваемости ЦП, процент недоношенных детей с исходом в данное заболевание неуклонно возрастает в связи с развитием акушерско-гинекологической помощи и снижением порога выхаживаемости, в частности, до 22 недель беременности и массы тела плода от 500 г в Российской Федерации [3, 4]. Воздействие факторов риска (ФР) ЦП возможно как во время беременности, так и в интра- и неонатальном периодах; доля пренатальных ФР достигает 80% [3, 5]

Раннее выявление модифицируемых ФР и их устранение является приоритетной задачей, позволяющей снизить частоту развития ЦП [3]. Среди наиболее значимых ФР отмечают задержку внутриутробного развития плода,

низкий (до 37 нед) гестационный возраст новорожденного и верифицированную (по шкале Апгар и (или) данным газового анализа пуповинной крови) интранатальную асфиксию [6, 7]. Их совместное или отдельное воздействие приводит к реализации патогенетических механизмов в виде церебральной гипоксии-ишемии, запуска провоспалительных биохимических каскадов, снижению системной резистентности к инфекциям и поражению центральной нервной системы в виде перивентрикулярной лейкопатии или мультикистозной трансформации. В обзорах и исследовательских работах, посвящённых оценке ФР, в качестве неблагоприятного исхода рассматривается стойкий моторный дефицит, однако, как правило, не проводится стратификация его тяжести.

Таким образом, анализ корреляции ФР с последующим уровнем двигательного дефицита потенциально полезен с точки зрения раннего выявления детей с исходом в грубый неврологический дефект и своевременного планирования их реабилитации.

Цель работы – исследование факторов риска развития ЦП в анамнезе и их связи с уровнем двигательного дефицита по шкале GMFCS.

Материалы и методы. Одноцентровое когортное исследование проведено на базе Центра детской неврологии и медицинской реабилитации ГБУЗ КДБ № 2 города Твери. Обследовано 297 детей с ЦП в возрасте от 1 до 17 лет (198 мальчиков, средний возраст $5,8 \pm 0,5$ лет и 99 девочек, средний возраст $6,9 \pm 0,8$ лет), проходивших обследование и лечение в стационаре Центра. Диагноз ЦП устанавливался в соответствие с критериями Международного консенсуса по церебральному параличу [1]: стойкое нарушение моторного развития или тонуса по данным динамического клинического осмотра, приводящее к ограничению повседневной активности, обусловленное непрогрессирующим поражением головного мозга плода или новорожденного по данным нейровизуализации (нейросонография, магнитно-резонансная

томография). Контрольную группу составили 80 детей 1–17 лет (46 мальчиков, средний возраст $7,6 \pm 0,6$ лет и 34 девочки, средний возраст $7,2 \pm 0,5$ года), проходивших лечение в дневном стационаре Центра. Всем пациентам проведён расширенный клинико-неврологический осмотр с определением уровня GMFCS, а также ретроспективный анализ акушерско-гинекологического анамнеза и пре-, интра- и постнатальных ФР по данным обменных карт.

Критерии включения: для основной группы – верифицированный диагноз ЦП; для контрольной группы – отсутствие органического поражения головного мозга по данным нейровизуализации и минимальный неврологический дефицит (верифицированный диагноз головной боли напряжения или синдрома дефицита внимания с гиперактивностью); для обеих групп – наличие в медицинской документации обменной карты из роддома (форма №113/у) или выписки из истории родов с указанным наличием или отсутствием факторов риска во время беременности, родов и неонатального периода; наличие информированного согласия родителей или законных представителей ребёнка на обработку медицинской информации.

Критерии исключения: для основной группы – состояния, характеризующиеся стойким моторным дефицитом, но не соответствующие международной дефиниции ЦП [1]; для обеих групп – наличие дефектов в заполнении формы 113/у или отсутствие данной формы.

Основным исходом исследования являлся уровень двигательного дефицита, определяемый по шкале GMFCS, с дополнениями от 2008 года [9, 10]. Проведено ранжирование исследуемой группы на 5 подгрупп соответственно уровням GMFCS; для каждой подгруппы указана распространённость ФР. Для количественных ФР (срок гестации, масса новорожденного и т.д.) распространённость приведена в виде среднего значения с указанием стандартного отклонения.

Проведён предварительный расчёт объёма выборки, показавший минимальный необходимый объём 297 респондентов. Статистическая обработка данных проведена с использованием программного комплекса IBM SPSS Statistics 22. Для оценки влияния качественных ФР применялась непараметрическая методика «критерий χ^2 »; корреляция количественных ФР оценивалась по коэффициентам Спирмена и тау-В-Кендалла. Результаты принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Возрастные группы обследованных детей представлены в соответствие со стратификацией по шкале GMFCS (табл. 1).

Таблица 1. Возрастная структура и соотношение форм ЦП в основной группе (абс.,%)

Возрастная структура	
Возрастные группы	Число пациентов, абс (%)
До 2 лет	17 (5,8)
2 – 3 года	89 (30,0)
4 – 6 лет	77 (25,9)
7 – 12 лет	80 (26,9)
13 – 17 лет	34 (11,4)
Формы ЦП	
Спастические	248 (83,5)
-моноплегия	40 (16,1)
-гемиплегия	70 (28,2)
-диплегия	66 (26,7)
-тетраплегия	72 (29,0)
Дискинетические	12 (4,0)
Атонические	9 (3,0)
Смешанные	28 (9,5)
Всего	297 (100,0)

Как видно из таблицы 1, распределение пациентов по возрасту носит относительно равномерный характер, за исключением детей грудного и подросткового возраста, реже госпитализирующихся с диагнозом ЦП. Наибольшую часть основной группы (83,5%) составляют спастические формы ЦП, среди которой ведущей формой спастичности является тетраплегия (29,0%), геми- и диплегия имеют одинаковую распространённость, исход в моноплегию является наиболее редким. Редкими формами являются дискинетические (4,0%) и атонические (3,0%). В 9,5% случаев определяется смешанная форма ЦП, что обусловлено сочетанием спастичности и гиперкинетического синдрома.

Результаты анализа влияния возраста матерей, предшествующих беременностей, родов и аборт (спонтанных и медикаментозных) на частоту исходов в ЦП и выраженность двигательного дефицита (ДД) представлены в таблице 2.

Таблица 2. Акушерско-гинекологический анамнез матерей пациентов с ЦП (абс., %, $M \pm m$)

Сравниваемый признак		GMFCS 1 (n=74)	GMFCS 2 (n=60)	GMFCS 3 (n=55)	GMFCS 4 (n=51)	GMFCS 5 (n=57)	Группа контроля (n=80)
Возраст матери, лет		28,12 $\pm$ 1,14	28,73 $\pm$ 1,49	27,91 $\pm$ 1,39	28,27 $\pm$ 1,27	28,95 $\pm$ 1,49	27,41 $\pm$ 0,86
Число беременностей, абс (%)	1	13 (35,1)	5 (41,7)	4 (36,4)	7 (41,2)	10 (52,6)	20 (50,0)
	>1	24 (64,9)	7 (58,3)	7 (63,6)	10 (58,8)	9 (47,4)	20 (50,0)
Число абортов, абс (%)	0	19 (51,4)	8 (66,7)	4 (36,4)	9 (52,9)	13 (68,4)	25 (62,5)
	>0	18 (48,6)	4 (33,3)	7 (63,6)	8 (47,1)	6 (31,6)	15 (37,5)
Тип родоразрешения, абс (%)	ЕР	24 (64,9)	5 (41,7)	8 (72,7)	8 (47,1)	10 (52,6)	32 (80,0)
	к/с	13 (35,1)	7 (58,3)*	3 (27,3)	9 (52,9)*	9 (47,4)	8 (20,0)

Примечание: здесь и в последующих таблицах * - статистическая значимость различий между основной и контрольной группами. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

ЕР – естественные роды; к/с – кесарево сечение.

Как следует из таблицы 2, статистически значимого различия между средним возрастом матерей, числом беременностей и медикаментозных аборт/выкидышей у матерей основной и контрольной групп не выявлено. Достоверного увеличения распространённости указанных ФР с возрастанием уровня GMFCS не зарегистрировано.

Анализ сроков родоразрешения и основных параметров новорожденного выявило достоверные различия в показателях основной и контрольной групп. Установлена статистически значимая корреляционная связь между оценками по шкале Апгар на 1-й ($\rho = -0,27$; $\tau = -0,22$; $p < 0,01$) и 5-й минутах жизни новорожденного ($\rho = -0,31$; $\tau = -0,27$; $p < 0,01$) и последующим уровнем двигательного дефицита по шкале GMFCS (таблица 3).

Таблица 3. Сроки гестации и основные показатели новорожденных с исходом в ЦП ($M \pm m$)

Сравниваемый признак	GMFCS 1 (n=74)	GMFCS 2 (n=60)	GMFCS 3 (n=55)	GMFCS 4 (n=51)	GMFCS 5 (n=57)	Группа контроля (n=80)
Срок родов, нед	36.13 $\pm 0,82$ **	32.62 $\pm 1,68$ ***	33.69 $\pm 1,42$ ***	33.94 $\pm 1,20$ ***	36.74 $\pm 0,92$ *	38,98 $\pm 0,35$
Масса при рождении, г	2575,62 $\pm 152,46$ ***	2298,73 $\pm 305,44$ **	2518,68 $\pm 265,36$ **	2364,1 $\pm 214,53$ ***	2709,64 $\pm 176,35$ **	3344 $\pm 105,30$
Оценка по шкале Апгар на 1й минуте жизни, баллы	6,79 $\pm 0,23$ *	4,53 $\pm 0,58$ ***	5,80 $\pm 0,55$ **	4,64 $\pm 0,48$ ***	5,29 $\pm 0,49$ ***	7,35 $\pm 0,11$
Оценка по шкале Апгар на 5й минуте жизни, баллы	7,83 $\pm 0,17$ *	6,33 $\pm 0,42$ ***	7,07 $\pm 0,36$ **	5,86 $\pm 0,40$ ***	6,57 $\pm 0,39$ ***	8,33 $\pm 0,12$

Примечание: затенёнными обозначены ФР, достоверно коррелирующие с уровнем GMFCS

Низкие (менее 4-6 баллов) оценки по шкале Апгар, являясь важными критериями интранатальной асфиксии, определяют тяжесть церебральной

ишемии, что сказывается на последующем моторном дефиците [6; 13]. Несмотря на статистически значимое различие в средних сроках гестации и средней массе тела в основной и контрольной группах, достоверной корреляции данных параметров с уровнем GMFCS в катамнезе не выявлено.

Распространенность факторов риска развития ЦП у детей в зависимости от уровня GMFCS представлена в таблице 4.

Таблица 4. Распространённость пре-, интра- и постнатальных факторов риска развития ЦП (абс., %)

Фактор риска	GMFCS 1 (n=74)	GMFCS 2 (n=60)	GMFCS 3 (n=55)	GMFCS 4 (n=51)	GMFCS 5 (n=57)	Группа контроля (n=80)
Пренатальные						
Задержка внутриутробного развития плода	28 (37,8)	30 (50,0)	25 (45,5)	33 (64,7)*	24 (42,1)	16 (20,0)
TORCH-инфекции матери на протяжении беременности	12 (16,2)	0	20 (36,4)	21 (41,2)	9 (15,8)	18 (22,5)
Бытовые и профессиональные интоксикации матери	4 (5,4)	10 (16,7)	5 (9,1)	3 (5,9)	0	2 (2,5)
Кровотечения в 3-м триместре	4 (5,4)	5 (8,3)	0	0	9 (15,8)	0
Многоводие	2 (2,7)	0	0	0	3 (5,3)	2 (2,5)
Многоплодная беременность	6 (8,1)	0	0	6 (11,8)	3 (5,3)	2 (2,5)
Гестоз	16 (21,6)	10 (16,7)	5 (9,1)	3 (5,9)	12 (21,1)	10 (12,5)
Судороги матери	2 (2,7)	5 (8,3)	0	0	0	0
Интранатальные						
Роды плодом в нефизиологичном предлежании	4 (5,4)	0	0	0	3	4 (5,0)
Интранатальная асфиксия	6 (8,1)	20 (33,3)	5 (9,1)	18 (35,3)	24 (42,1)	0
Постнатальные						
Неонатальные судороги	4 (5,4)	10 (16,7)	15 (27,3)	18 (35,3)	27 (47,4)	0
Респираторная поддержка в неонатальном периоде	14 (18,9)	25 (41,7)	15 (27,3)	48 (94,1)	39 (68,4)	0
Церебральная ишемия	64 (86,5) ***	55 (91,7) ***	45 (81,8) **	48 (94,1) ***	42 (73,7) **	24 (30,0)
ВЖК	22 (29,8) ***	10 (16,7)	15 (27,3) **	15 (29,4) **	18 (31,6) **	2 (2,5)
ПВЛ	4 (5,4)	10 (16,7)	25 (45,5)	18 (35,3)	18 (31,6)	0

Порок сердца или ЛГ	4 (5,4)	15 (25,0)	10 (18,1)	3 (5,9)	12 (21,1)	4 (5,0)
Гипербилирубинемия на 4-е сутки жизни и позднее (≥ 171 мкмоль/л для доношенных новорожденных; ≥ 256 мкмоль/л для недоношенных новорожденных)	12 (16,2)	25 (41,7) *	15 (27,3)	12 (23,5)	6 (10,5)	8 (10,0)
Нейроинфекции новорожденного	16 (21,6) *	20 (33,3) *	30 (54,5) ***	24 (47,1) ***	18 (23,5) *	6 (7,5)

Примечание: затенёнными обозначены ФР, распространённость которых достоверно увеличивается соответственно с уровнем GMFCS

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция; ЛГ – легочная гипертензия

Распространённость инфицирования матери во время беременности была достоверно выше у детей с высокими уровнями GMFCS ($\chi^2 = 9.803$; $\chi^2_{\text{крит}} = 9.488$; $p < 0,05$). При анализе интранатальных и постнатальных (первые 28 дней жизни) ФР установлено достоверное увеличение в основной группе частоты церебральной ишемии, внутрижелудочковых кровоизлияний, гипербилирубинемии, инфекций новорожденного. Такие ФР как интранатальная асфиксия, неонатальные судороги, респираторная поддержка в неонатальном периоде и перивентрикулярная лейкомаляция (по данным скрининговой нейровизуализации) регистрировались только в основной группе. Представленность в анамнезе интранатальной асфиксии статистически значимо возрастала в соответствии с уровнем GMFCS ($\chi^2 = 11.955$; $\chi^2_{\text{крит}} = 9.488$; $p < 0,05$). Распространённость неонатальных судорог ($\chi^2 = 14.711$; $\chi^2_{\text{крит}} = 13.277$; $p < 0,01$), респираторной поддержки ($\chi^2 = 32.275$; $\chi^2_{\text{крит}} = 13.277$; $p < 0,001$) и перивентрикулярной лейкомаляции ($\chi^2 = 12.480$; $\chi^2_{\text{крит}} = 9.488$; $p < 0,05$) в анамнезе также достоверно возрастала с уровнем GMFCS.

Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) у недоношенных детей индуцируется нарушением плацентарного кровотока и инфекционными

заболеваниями матери (15; 16); у доношенных – недостаточно контролируемой ИВЛ или присоединением вторичной асфиксии [17]. Поражение белого вещества в области лучистого венца ведёт к утрате коркового контроля над произвольными движениями. Таким образом, выявленная связь пренатальных инфекций у матери и ПВЛ с уровнем GMFCS представляется убедительной. Интересным представляется дальнейшее изучение взаимосвязи степени ПВЛ и уровня моторного дефицита в катамнезе.

Заключение. Ряд факторов риска развития ЦП пре-, интра- и постнатального периода в анамнезе достоверно связаны с уровнем моторного дефицита по шкале GMFCS, что может быть использовано для раннего планирования реабилитационной программы.

Список литературы

1. Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A. et al. (2007). A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. // Dev. Med. Child. Neurol. 49: 8–14. Erratum: Dev. Med. Child. Neurol. 49: 480.
2. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Медведев М.И. Современные принципы ранней диагностики и комплексного лечения перинатальных поражений центральной нервной системы и детского церебрального паралича: методическое пособие. М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2013. - 76 с.: ил.
3. Stavsky M., Mor O., Mastrolia S.A. et al. Cerebral Palsy—Trends in epidemiology and Recent Development in Prenatal Mechanisms of Disease, Treatment, and Prevention // Front. Pediatr. – 2017, Feb; 5(21). – P.1 – 10.
4. Детский церебральный паралич: современные технологии в комплексной диагностике и реабилитации когнитивных расстройств /под ред. С.А.Немковой. - М.: Медпрактика, 2013. - 440 с

5. Клинические рекомендации: «Детский церебральный паралич»: [Электронный ресурс]. 2016. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/217> (Дата обращения: 16.05.2018).
6. MacLennan A.H., Thompson S.C., Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2015, Dec; 213(6). – P.779 – 788.
7. Shepherd E., Salam R.A., Middleton P. et al. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD012077.
8. Delacy M.J., Reid S.M. Profile of associated impairments at age 5 years in Australia by cerebral palsy subtype and Gross Motor Function Classification System level for birth years 1996 to 2005 // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2016, Jan; 58(2). – P.50 – 56
9. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S. et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1997, Apr; 39(4). – P.214 – 223
10. Palisano R, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2008, Oct; 50(10). – P.744 – 750
11. Wang Q., Luo R., Shi Y.Y. et al. Gross Motor Function and Risk Factors in Children with Cerebral Palsy: an Epidemiology Study in Chengdu // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* – 2016, Sep; 47(5). – P.772 – 776
12. Nelson Karin B., Sartwelle Thomas P., Rouse Dwight J. Electronic fetal monitoring, cerebral palsy, and caesarean section: assumptions versus evidence // *BMJ* – 2016, Dec; 355:i6405

13. Seo S.Y., Shim G.H., Chey M.J., You S.J. Prognostic factors of neurological outcomes in late-preterm and term infants with perinatal asphyxia // *Korean J Pediatr* – 2016, Nov; 59(11). – P.440 – 445
14. Gilles F., Gressens P., Dammann O., Leviton A. Hypoxia-ischemia is not an antecedent of most preterm brain damage: the illusion of validity // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2018, Feb; 60(2). – P.120 – 125
15. Strouss L., Goldstein N.D., Locke R., Paul D.A. Vascular placental pathology and the relationship between hypertensive disorders of pregnancy and neonatal outcomes in very low birth weight infants // *J Perinatol* – 2018, Jan; doi: 10.1038/s41372-017-0032-4. [Epub ahead of print]
16. Graham E.M., Holcroft C.J., Rai K.K. et al. Neonatal cerebral white matter injury in preterm infants is associated with culture positive infections and only rarely with metabolic acidosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004, Oct; 191(4). – P.1305 – 1310
17. Юсупова Э.Ф., Гайнетдинова Д.Д. Перивентрикулярная лейкомаляция: этиология, патогенез, клиника, исходы // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010. — №.4. — С.68 – 72.