

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ НАРУШЕНИЙ МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ЦНС

**Созаева Д.И.¹, Афонин А.А.¹, Бережанская С.Б.¹, Лебеденко А.А.¹, Вострых Н.Н.¹,
Логинава И.Г.¹, Бабиянц А.Я.¹, Манукян М.Р.¹, Афонина Т.А.¹, Папшева Е.А.¹**

¹ *ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет (Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии) Минздрава России», Ростов-на-Дону, e-mail: D.Sozaeva@rambler.ru*

С целью выявления прогностических критериев формирования тяжелых нарушений произвольных двигательных функций у детей раннего возраста, перенесших перинатальные гипоксически-ишемические поражения ЦНС, был проведен ретроспективный анализ 179 историй болезни детей с различными исходами церебральной гипоксии-ишемии, находившихся на лечении в отделении детей младшего возраста НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ в 2012–2016 гг. Оценивались состояние здоровья, течение беременности и родов матерей с определением роли отдельных факторов риска, а также клинические проявления церебральных нарушений, параметры мозговой гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга у детей первых 3 месяцев жизни. В результате проведенных исследований и полученных данных на основе логистического регрессионного анализа с использованием методов математического моделирования предложен алгоритм прогнозирования возникновения тяжелых нарушений произвольных двигательных функций у детей первых 3 месяцев жизни. Использование предложенного алгоритма прогнозирования возникновения тяжелого двигательного дефицита даст возможность разработать индивидуальную тактику лечебно-реабилитационных мероприятий, что в свою очередь позволит снизить частоту и тяжесть инвалидизирующих нарушений у данного контингента детей.

Ключевые слова: дети, церебральная гипоксия-ишемия, тяжелые формы нарушения моторного развития, алгоритм прогнозирования.

FORECASTING OF FORMATION OF HEAVY DISTURBANCES OF MOTOR DEVELOPMENT IN CHILDREN OF EARLY AGE, TRANSFERRED PERINATAL HYPOXICALLY-ISCHEMIC DAMAGE OF THE CNS

**Sozaeva D.I.¹, Afonin A.A.¹, Berezhanskaya S.B.¹, Lebedenko A.A.¹, Vostrykh N.N.¹,
Loginova I.G.¹, Babiants A.Ya.¹, Manukyan M.R.¹, Afonina T.A.¹, Papsheva E.A.¹**

¹ *Rostov State Medical University (Research Institute of Obstetrics and Pediatrics) of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: Sozaeva@rambler.ru*

In order to identify prognostic criteria for the formation of severe impaired voluntary motor functions in young children who underwent perinatal hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system, a retrospective analysis of 179 case histories of children with different outcomes of cerebral hypoxia-ischemia who were treated in the department of young children at the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics FSBEI HE Rostov State Medical University for the period from 2012 to 2016 We evaluated the state of health, the course of pregnancy and childbirth with the definition of the role of individual risk factors, as well as the clinical manifestations of cerebral disorders, parameters of cerebral hemodynamics and bioelectric activity of the brain in children of the first 3 months of life. As a result of the studies and the data obtained on the basis of logistic regression analysis using mathematical modeling methods, an algorithm is proposed for predicting the occurrence of severe violations of voluntary motor functions in children of the first 3 months of life. Using the proposed algorithm for predicting the occurrence of severe motor deficiency will make it possible to develop individual tactics of treatment and rehabilitation measures, which in turn will reduce the frequency and severity of disabling disorders in this contingent of children.

Keywords: children, cerebral hypoxia-ischemia, severe forms of impaired motor development, prediction algorithm.

Проблема церебрального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных и у детей в последующие возрастные периоды до настоящего времени остается одной из наиболее актуальных в неонатологии и педиатрии в

связи с высокой частотой и большой значимостью перинатальной церебральной патологии для дальнейшей жизни [1, 2]. При этом неоднозначность исходов церебральной ишемии у детей раннего возраста определяется степенью функциональной зрелости головного мозга и пластичностью нервной системы [3–5].

Не до конца решенными остаются вопросы определения влияния роли отдельных неблагоприятных факторов в механизмах возникновения перинатальных гипоксически-ишемических поражений ЦНС [6–8], а также поиск достоверных критериев прогноза формирования отдаленных неврологических нарушений и оптимальных терапевтических подходов к тактике ведения данного контингента детей [9–11].

В этих условиях тяжелые формы нарушений моторного развития, возникающие вследствие церебральных мозговых катастроф, рассматриваются не только как резидуальные органические изменения, но и как проградентный патологический процесс на фоне нейроиммунного конфликта в системе «мать – плод» и неспецифического воспаления иммунной природы [12, 13].

Цель исследования: выявление прогностических критериев формирования тяжелых нарушений произвольных двигательных функций у детей раннего возраста с последствиями перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Материалы и методы исследования

Мы ретроспективно проанализировали 179 историй болезни детей с различными исходами гипоксически-ишемических поражений ЦНС, находившихся на лечении в отделении детей младшего возраста НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ в 2012–2016 гг. Оценивались состояние здоровья, течение беременности и родов матерей с определением роли отдельных факторов риска, а также клинические проявления церебральных нарушений, параметры мозговой гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга у детей первых 3 месяцев жизни.

Критериями включения в исследование являлись доношенные дети с массой тела от 2850,0 до 4100,0 г.

Критерии исключения: гестационный возраст менее 37 недель, многоплодная беременность, наличие диагностированной хромосомной или моногенной патологии, изолированных пороков и аномалий развития ЦНС, врожденных эндокринных заболеваний, внутриутробных инфекций, гнойно-септических заболеваний.

С учетом выраженности и характера неврологической симптоматики были сформированы 3 группы: 1-я группа – 81 (45,3%) ребенок с клиническими проявлениями синдрома минимальной мозговой дисфункции (ММД); 2-ю группу составили 45 детей (25,1%) со структурной эпилепсией; 3-ю группу – 53 ребенка (29,6%) с различными

тяжелыми формами нарушения моторного развития.

Всем наблюдаемым детям проводилось электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) с помощью программно-аппаратного комплекса ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03». ЭЭГ регистрировалась по схеме «10–20» в лобных, височных, центральных отведениях в состоянии естественного сна в течение 15–30 минут с визуальной оценкой записи и применением спектрального анализа. Проводились оценка выраженности диффузных и локальных изменений биоэлектрической активности мозга, степени формирования и характеристика основных ритмов ЭЭГ.

Мозговой кровоток оценивался методом транскраниальной доплерографии по стандартной методике при помощи ультразвукового доплерографического прибора «Multi-Dop» T2 DWL – 2.55 MDT фирмы «ElektronischeSystemeGmbH» с набором датчиков частотой 2, 4 и 8 МГц. При этом исследовались средняя скорость кровотока в систолу, индекс резистентности (IR) в русле среднемозговой артерии (СМА), скорость кровотока по прямому синусу (ПС) в см/сек.

Результаты исследования были статистически обработаны с помощью программного пакета STATISTICA 6.0. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью параметрических и непараметрических критериев (различия в группах считались достоверными, если уровень значимости не превышал 0,05). На основе логистического регрессионного анализа данных была построена прогностическая модель, позволяющая прогнозировать возникновение тяжелых форм нарушений моторного развития.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ данных медицинской документации был направлен на выявление ведущих перинатальных факторов риска формирования последствий церебральной гипоксии-ишемии различной степени тяжести (табл. 1).

Таблица 1

Состояние здоровья, особенности течения беременности и родов у матерей детей обследованных групп

Факторы риска	ММД (n=81)		Структурная эпилепсия (n=45)		Тяжелые формы нарушения моторного развития (n=53)	
	Абс / %	Уровень статистической значимости	Абс / %	Уровень статистической значимости	Абс / %	Уровень статистической значимости
1. Экстрагенитальная патология						
Патология щитовидной железы	2/2,5*	p=0,046	5/11,1***	p=0,3335	3/5,7**	p=0,3431
Избыток массы тела 1–2-й степени	12/14,8*	p=0,904	7/15,6***	p=0,3532	5/9,4**	p=0,3597

Нарушение функции сердечно-сосудистой системы	1/1,2*	p=0,094	3/6,7***	p=0,8784	4/7,5**	p=0,0608
Хронические инфекции почек	3/3,7*	p=0,105	5/11,1***	p=0,1700	2/3,8**	p=0,9762
Респираторно-вирусные инфекции во время беременности	10/12,3*	p=0,604	7/15,6***	p=0,8946	9/17**	p=0,4468
2. Осложнения беременности						
Анемия	6/7,4*	p=0,038	9/20,0***	p=0,1255	18/34,0**	p=0,0001
Преэклампсия легкой степени	17/21*	p=0,214	14/31,1***	p=0,6030	19/35,9**	p=0,0578
Преэклампсия средне-тяжелой степени	5/6,1*	p=0,0003	15/33,3***	p=0,9170	18/34**	p=0,0001
Фетоплацентарная недостаточность (ФПН)	10/12,3*	p=0,000	21/46,7***	p=0,6924	23/43,4**	p=0,0001
Много- или маловодие	5/6,2*	p=0,0016	12/26,7***	p=0,2335	9/17**	p=0,0479
Угроза прерывания	17/21*	p=0,0136	19/42,2***	p=0,7660	24/45,3**	p=0,6834
Преждевременное созревание плаценты	3/3,7*	p=0,0007	11/24,4***	p=0,5078	16/30,2**	p=0,0000
3. Осложнения родов						
Стремительные роды	3/3,7*	p=0,047	6/13,3***	p=0,2997	11/20,8**	p=0,0018
Затяжные роды	7/8,6*	p=0,036	10/22,2***	p=0,5334	9/17**	p=0,1447
Кесарево сечение	18/22,2*	p=0,1795	15/33,3***	p=0,0195	30/56,6**	p=0,0001
Тугое обвитие пуповины	0	0	5/11,1***	p=0,5498	4/7,5**	p=0,0613
Внутричерепные кровоизлияния	4/4,9*	p=0,0085	9/20***	p=0,3663	7/13,2**	p=0,0953

Примечание: проценты даны по отношению к числу детей в группе

* Отличие между группами детей с ММД и структурной эпилепсией

** Отличие между группами детей с ММД и тяжелыми формами нарушения моторного развития

*** Отличие между группами детей со структурной эпилепсией и тяжелыми формами нарушения моторного развития

Установлено, что наиболее высокая отягощенность по экстрагенитальной патологии отмечалась у матерей в группе детей со структурной эпилепсией. Вместе с тем при анализе факторов осложнений беременности и родов почти с одинаковой частотой встречались: анемия, преэклампсия легкой степени, фетоплацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности у матерей в группах детей со структурной эпилепсией и тяжелыми формами нарушений моторного развития, что в свою очередь обусловило высокую частоту встречаемости осложнений родового акта в обследуемых группах. При анализе факторов интранатального периода обращают на себя внимание достоверные отличия – более низкий процент выявления осложнений родового акта у детей с ММД по сравнению с группой детей со структурной эпилепсией и тяжелыми формами нарушений моторного развития.

Представляет определенный интерес наличие четкой взаимосвязи между оценкой по шкале Апгар как при рождении, так и на 5-й минуте жизни с тяжестью церебральной

патологии у детей обследованных групп (табл. 2). При этом установлено, что в группе детей со структурной эпилепсией и тяжелыми формами нарушения моторного развития отмечались наиболее низкие их значения в указанный временной промежуток.

Таблица 2

Оценка по шкале Апгар у новорожденных обследованных групп

Группы детей Оценка по шкале Апгар	ММД (n=81)		Структурная эпилепсия (n=45)		Тяжелые формы нарушения моторного развития (n=53)	
	на 1-й минуте абс (%)	на 5-й минуте абс (%)	на 1-й минуте абс (%)	на 5-й минуте абс (%)	на 1-й минуте абс (%)	на 5-й минуте абс (%)
7–9 баллов	72 (88,9)* p=0,0000	75 (93)* p=0,0000	8 (9,87)*** p=0,0208	21 (17,8)*** p=0,0497	15 (28,3)** p=0,0000	19 (35,8)** p=0,0000
4–6 баллов	9 (11,1)* p=0,0000	6 (7,4)* p=0,0000	35 (77,8)*** p=0,0594	24 (53,3)*** p=0,3307	32 (60,3)** p=0,0000	23 (43,4)** p=0,0000
<4 баллов	0	0	2 (4,4)*** p=0,2160	0	6 (11,3)** p=0,0654	11 (20,8)** p=0,0598

Примечание: проценты даны по отношению к числу детей в группе

* Отличие между группами детей с ММД и структурной эпилепсией

** Отличие между группами детей с ММД и тяжелыми формами нарушения моторного развития

*** Отличие между группами детей со структурной эпилепсией и тяжелыми формами нарушения моторного развития

Анализ данных ЭЭГ выявил закономерное увеличение частоты встречаемости признаков эпилептиформной активности в группе детей со структурной эпилепсией. Вместе с тем обращала на себя внимание высокая частота регистрации эпилептиформных графоэлементов у детей с тяжелыми формами нарушения моторного развития, что позволило отнести указанный контингент в группу риска возникновения эпилептических приступов в более поздние возрастные периоды детства (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительные особенности параметров ЭЭГ в изучаемых группах

Группа Параметры	ММД (n=81)		Структурная эпилепсия (n=45)		Тяжелые формы нарушения моторного развития (n=53)	
	Абс /%	Уровень статистической значимости	Абс /%	Уровень статистической значимости	Абс /%	Уровень статистической значимости
Вариант возрастной нормы	31/38,3*	p=0,0041	6/13,3***	p=0,8472	22,6/12**	p=0,0012
Задержка формирования основного ритма ЭЭГ	50/61,7*	p=0,0393	36/80***	p=0,0001	73,4/39**	p=0,0102

Фокальная медленно-волновая активность	4/4,9*	p=0,0000	18/40***	p=0,0324	37,7/20**	p=0,0069
Генерализованная и фокальная эпилептическая активность	0	0	21/46,7***	p=0,0000	8/15,1**	p=0,0546
Изменения биоэлектрической активности головного мозга диффузного характера						
Легкие диффузные изменения	62/76,5	p=0,0000	4/8,9***	p=0,3601	15/28,3**	p=0,0000
Умеренные диффузные изменения	3/3,7*	p=0,0000	29/64,4***	p=0,0013	31/58,5**	p=0,0000
Значительные диффузные изменения	9/35,8	p=0,0000	14/31,1***	p=0,0067	7/13,2**	p=0,0000

Примечание: проценты даны по отношению к числу детей в группе

* Отличие между группами детей с ММД и структурной эпилепсией

** Отличие между группами детей с ММД и тяжелыми формами нарушения моторного развития

*** Отличие между группами детей со структурной эпилепсией и тяжелыми формами нарушения моторного развития

Согласно результатам транскраниальной доплерографии (табл. 4) нарушение мозгового кровотока в той или иной степени было выявлено во всех группах обследованных детей. Однако наиболее выраженные изменения отмечены у детей с тяжелыми формами нарушения моторного развития и структурной эпилепсией, при этом наиболее часто определялся гипокинетически-гипертонический тип кровотока, характеризовавшийся снижением средней систолической скорости в совокупности с повышением параметров периферического сосудистого сопротивления (IR) в русле СМА, сочетавшийся с явлениями церебральной венозной дисгемии по интракраниально-ликвородинамическому типу с акцентом на уровень мезодизэнцефальных структур головного мозга. Вместе с тем при анализе изучаемых параметров имеют место достоверные отличия между показателями линейной скорости кровотока во всех изучаемых группах, в то время как IR и скорость кровотока по ПС имели достоверные отличия только в группах детей с ММД и тяжелыми формами нарушений моторного развития, что свидетельствует о значимости гемодинамических нарушений в патогенезе формирования тяжелых форм двигательных расстройств.

Таблица 4

Параметры мозгового кровотока у детей обследованных групп ($M \pm m$)

Группа Параметры	ММД (n=81)		Структурная эпилепсия (n=45)		Тяжелые формы нарушения моторного развития (n=53)	
Средняя скорость кровотока в систоле по СМА, см/с	77,6 ± 5,8	*p=0,0000	67 ± 8,7	**p=0,0000	59,2 ± 5,7	***p=0,0000
IR-индекса резистентности в русле СМА	0,71 ± 0,06	**p=0,0000	0,76 ± 0,08	***p=0,0185	0,73 ± 0,04	*p=0,0846 **p=0,0000
Скорость кровотока по ПС, см/с	25,6 ± 5,5	*p=0,0000	39,7 ± 7,9	**p=0,1237	38,3 ± 3,2	***p=0,1237

Примечание: * отличие между группами детей с ММД и структурной эпилепсией

** отличие между группами детей с ММД и тяжелыми формами нарушения моторного развития

*** отличие между группами детей со структурной эпилепсией и тяжелыми формами нарушения моторного развития

В настоящее время при постановке диагноза врач-невролог опирается на данные анамнеза жизни, заболевания, общего и неврологического статуса, а также результаты современных методов нейровизуализации, нейрофизиологических и лабораторных исследований, характеризующих структурно-функциональное состояние нейронов и нейроглии. Комплексное использование этих методов определяет высокую точность диагностики, однако их широкое использование затруднено из-за необходимости наличия специальной дорогостоящей аппаратуры, а существенным недостатком является отсутствие возможности спрогнозировать возникновение неврологических нарушений на раннем этапе их возникновения, что позволяет получить лишь отдельные представления об определенных патофизиологических изменениях в ЦНС в ответ на гипоксию без учета фазности, устойчивости и особенностей течения ее последствий в постнатальном онтогенезе [14].

С целью совершенствования оказания медицинской помощи детям раннего возраста с последствиями церебрального гипоксически-ишемического поражения ЦНС различной степени тяжести нами предложена модель прогнозирования возникновения тяжелых форм нарушения моторного развития у детей первых 3 месяцев жизни. Данная модель основана на логистическом регрессионном анализе с использованием ROC-анализа [15]. Результатом исследования является расчет регрессионных коэффициентов в уравнении логит-преобразования:

$$y = F + 5,90 * A - 9,99 * \text{Э} + 0,82 * C_1 - 1,11 * C_2,$$

где F = - 60,61 – константа;

A – оценка по шкале Апгар на 5-й минуте в баллах;

Э – степень выраженности изменений биоэлектрической активности (по данным рутинной

ЭЭГ, выполняемой по стандартной методике по схеме «10–20») в баллах: 0 баллов – умеренно выраженные общемозговые изменения, 1 балл – выраженные общемозговые изменения;

S_1 – средняя скорость кровотока в систоле по СМА, измеряемая в см/с;

S_2 – скорость кровотока по ПС, измеряемая в см/с (указанные показатели регистрируются методом транскраниальной доплерографии по стандартной методике).

Значение объяснимого признака z определяется по формуле $z = \frac{e^y}{1 + e^y}$, где e – основание натурального логарифма, что при $z \leq 0,5$ прогнозирует развитие тяжелых нарушений произвольных двигательных функций, в том числе ДЦП, у доношенного ребенка.

Преимуществом данного метода являются: возможность раннего прогнозирования нарушения моторного развития у детей первых 3 месяцев жизни, перенесших гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, с использованием специфических нейрофизиологических показателей, малоинвазивных и доступных в клинической практике методов исследования, не требующих специальной подготовки ребенка, с длительностью проведения диагностического процесса около 20 минут; высокой точностью – 99 %, чувствительностью – 98% и специфичностью – 100%.

Заключение

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что для предупреждения тяжелых исходов неврологических нарушений необходимо проводить тщательный анализ анамнестических данных, включающий учет особенностей течения беременности, родов и раннего неонатального периода, дополнительных методов исследований (ЭЭГ и УЗДГ церебральной гемодинамики), это позволит выработать персонифицированный подход к лечебно-реабилитационным мероприятиям и будет способствовать предотвращению дальнейшего прогрессирования патологического церебрального процесса с частичной редукцией или восстановлением.

Список литературы

1. Баранов А.А. Педиатрия: Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 768 с.
2. Федеральное руководство по детской неврологии / под ред. В.И. Гузевой. М.: ООО «МК», 2016. 656 с.
3. Leinonen E., Gissler M., Haataja L., Andersson S., Rahkonen P., Rahkonen L., Metsäranta

- M. Umbilical artery pH and base excess at birth are poor predictors of neurodevelopmental morbidity in early childhood. *Acta Paediatr.* 2019. Apr 7. DOI: 10.1111/apa.14812.
4. Baburamani A.A., EkC. J., Walker D.W., Castillo-Melendez M. Vulnerability of the developing brain to hypox-ischemic damage: contribution of the cerebral vasculature to injury and repair. *Front. Physiol.* 2012. no 3. P. 424.
 5. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 228 с.
 6. Власюк В.В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. СПб.: Нестор-История. 2009. 252 с.
 7. Бережанская С.Б., Лукьянова Е.А., Жаворонкова Т.Э., Каушанская Е.Я., Созаева Д.И. Современная концепция структурно-функциональной организации гематоэнцефалического барьера и основные механизмы нарушения его резистентности // *Педиатрия.* 2017. №1. С.135-141.
 8. Ледяйкина Л.В., Балыкова Л.А., Гарина С.В, Солдатова О.Н, Толкунова А.А., Страдина А.А., Герасименко А.В. Некоторые аспекты патогенеза ишемически-гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных // *Самарский научный вестник.* 2015. №11. P. 112-115.
 9. Студеникин В.М., Букш А.А., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л. Детский церебральный паралич и эпилепсия: эпидемиология и этиология // *Лечащий врач.* 2016. №3. С.68-72.
 10. Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с.
 11. Volpe J.J. *Neurology of the Newborn.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. 1120 p.
 12. Афонин А.А., Друккер Н.А., Гунько В.О., Логинова И.Г., Афолина Т.А. Агматин: спектр активности в мозге, диагностический и терапевтический потенциал при заболеваниях ЦНС (обзор литературы) // *Современные проблемы науки и образования.* 2018. №4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27917> (дата обращения: 06.08.2019).
 13. Кривоножкина П.С. Особенности нервной системы и диапазон нейропластичности у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича: дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2015. 178 с.
 14. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю., Чадаев В.А., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. М.: Бином, 2018. 608 с.
 15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.