

УДК 616.831–009.11–053.2–07–036.82–085.821./825:615.814.1

Надійшла 09.03.2016

О. Є. КОВАЛЕНКО¹, В. В. АБРАМЕНКО² (Київ)

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ СПАСТИЧНОЇ ФОРМИ ДИТЯЧОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛІЧУ

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика;

²ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням
нервової системи МОЗ України» <v_abramenko@yahoo.com>

Наведено результати вивчення клініко-анамнестичних даних 250 сімей: 210 (основна група), які мають дітей із спастичною формою дитячого церебрального паралічу та

40 сімей (контрольна група) з неврологічно здоровими дітьми. Групи порівнювали між собою за сімейним, акушерським анамнезом матері, пре- та постнатальними даними. Отримані результати дають можливість більш широко трактувати дані про фактори ризику, що впливають на ембріогенез, стан центральної нервової системи немовляти.

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, спастична форма, фактор ризику, центральна нервова система, відносний ризик, відношення шансів події (OR).

Актуальність. Дитячий церебральний параліч (ДЦП) – симптомокомплекс з широким клінічним поліморфізмом, що виникає в результаті ураження головного мозку. На питання про справжні причини і особливості цього захворювання немає однозначної відповіді [7, 13, 17]. Нині не існує єдиної концептуальної теорії щодо конкретних причин формування ДЦП. Захворювання практично завжди має поліетіологічний характер розвитку як наслідок впливу факторів ризику на організм матері та дитини під час вагітності, пологів і ранній післяпологовий період [4, 8, 10, 12]. В основі робочої класифікації факторів ризику розвитку ДЦП лежить часовий критерій дії тератогенного фактора: анте-, інтра- і постнатально-го [21].

Серед населення, деяких дослідників і лікарів поширена думка про те, що основною причиною ДЦП є патологічний перебіг пологів. В результаті масштабного дослідження у 80–90-х роках ХХ ст. понад 38 тис. новонароджених і їх матерів в Національному інституті неврологічних розладів та інсульту (NINDS) було виявлено, що несприятливий перебіг інтранатального періоду провокує розвиток церебральних ускладнень у вигляді ДЦП тільки в 10 % випадків [18]. Асфіксія з точки зору етіології патогенезу має два основні різновиди. Механічна асфіксія: у разі обвиття пуповини навколо ший плода, при випадінні або випинанні пуповини; при порушенні правил накладання акушерських щипців [20]; гемодинамічна асфіксія, яка супроводжує кровотечу, пов'язану з передчасним відшаруванням плаценти або її патологічним передлежанням тощо [5]. Разом з тим саме інтранатальний період до певної міри може залежати від фаховості спеціалістів (або взагалі від їх наявності у разі екстремальних пологів поза медичною установою) і тому статистично різнитися за результатами.

Співвідношення пре-, анте-, інтра- та неонатальних факторів ураження головного мозку при ДЦП, на думку різних науковців, коливається в широких межах: пренатальні форми – від 30 до 60 %, інтранатальні – від 27 до 54 %, постнатальні – від 6 до 25 % [2].

Причиною виникнення церебрального ураження в 70–80 % випадків вважають вплив на мозок комплексу шкідливих факторів [3]. Незважаючи на доведений факт негативного впливу різних чинників на розвиток нервової системи дитини, ступінь впливу, за даними різних авторів, суттєво варіює. Це спонукало нас викласти власну думку та інформаційно обґрунтувати значення різних факторів ризику в розвитку ДЦП, зокрема спастичної форми (СФ), і визначити можливі шляхи профілактики даної патології.

Мета дослідження – визначення якісних і кількісних характеристик факторів ризику формування СФ ДЦП, пов'язаних із сімейним, акушерським анамнезом, пре-, постнатальними періодами.

Матеріали і методи. Вивчали показники 250 сімей: I група (основна) – 210 сімей, які мали дітей із СФ ДЦП – 127 (60,5 %) хлопчиків та 83 (39,5 %) дівчинки, середній вік – $(27,23 \pm 1,10)$ міс, що спостерігали починаючи з часу першого їх знаходження в центрі реабілітації; II (контрольна) – 40 сімей з неврологічно здоровими дітьми; 20 (50 %) хлопчиків та 20 (50 %) дівчат, середній вік – $(33,40 \pm 0,96)$ міс, які перебували на обліку дільничної поліклініки.

Досліджували такі критерії: 1) вік батьків під час даної вагітності та наявність шкідливих звичок; 2) акушерський анамнез матері до настання даної вагітності; 3) особливості перебігу даної вагітності, пологів та постнатального періоду дитини.

Для визначення імовірності й значення впливу різних чинників проводили статистичну обробку отриманих даних за оцінкою питомої інформації, запропонованою Кл. Шенноном. Зокрема інформаційно-ентропійним шляхом обчислювали нормовану кількість інформації фактора щодо діагнозу, яку розраховували за усуненою ентропією. Фактори належності оцінювали як нормовану кількість, яка змінюється від 0 до 1 (0–100 %) [6, 19]; аналізом чотирипольних таблиць при підрахунку: χ^2 Пірсона та відношення шансів, де відношення шансів події (OR) – універсальний показник асоціювання симптом – хвороба з урахуванням 95 % (confidence interval (CI) довірчого інтервалу і відносного ризику (RR) – у скільки разів збільшується імовірність захворіти при наявності фактора.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета статистичних програм «Microsoft Office Excel 2007» та «Statistica for Windows 6.0».

Результати та їх обговорення. При кореляційному аналізі Пірсона виявлено, що в основній групі існує прямий достатньо сильний взаємозв'язок між віком батьків на час пологів ($r = 0,69$; $P \leq 0,05$), а також очікувані сильні кореляції – між віком гестації та довжиною плода ($r = 0,85$; $P \leq 0,05$), віком гестації і масою тіла немовляти ($r = 0,9$; $P \leq 0,05$), довжиною і масою тіла новонародженого ($r = 0,87$; $P \leq 0,05$).

Група з трьох показників – вік батька, вік матері та вік гестації – майже функціонально пов'язана з групою з двох показників – маса тіла немовляти і довжина його тіла – з коефіцієнтом канонічної кореляції $R_{\text{canonical}} = 0,94$ ($P < 0,05$).

При підрахунку питомої ваги прогностичної значущості факторів ризику щодо діагнозу ДЦП за Шенноном відмічено, що на фактор «вік батьків старше 30 років» припадає 11,7–15,7 % (або 0,07716–0,10394 bit).

На фактори, що впливають під час вагітності, припадає: токсикоз – 10 % (0,06104 bit); анемія – 12,4 % (0,08228 bit); підвищення артеріального тиску (АТ) – 16,9 % (0,11153 bit); загроза переривання вагітності – 25,2 % (0,16641 bit). На ускладнення даних пологів – передчасне або із запізненням відходження навколоплідних вод – припадає 17,8 % (0,11792 bit). Наслідки даних пологів, що впливають на стан дитини, розподілялися таким чином: травма в пологах – 11,6 % (0,07639 bit); довжина тіла – 32,1 % (0,21258 bit); гестаційний вік – 37,1 % (0,24526 bit); маса тіла – 42,2 % (0,27938 bit); стан дитини за шкалою Апгар – 56,1 % (0,37072 bit); гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку становило 94,6 % (0,6267 bit).

Факт недостатнього звернення для перевірки на фетальні інфекції становив 14,4 % ризику негативного діагнозу (0,09533 bit), а планування вагітності в медико-генетичних установах – 27,7 % (0,18298 bit), що вказує на важливу роль ризику щодо профілактики формування ДЦП.

Отримані нами дані в літературних джерелах практично не розглядали [15].

При аналізі фактора «вік на час пологів» встановлено, що батьків старше 30 років в основній групі у $RR = 1,41$ рази більше, ніж у контрольній ($OR = 1,87$; $CI = 0,93–3,75$), матерів старше 30 років у $RR = 2,7$ рази більше ($OR = 3,27$; $CI = 1,11–9,6$), що за критерієм χ^2 Пірсона достовірно ($P \leq 0,05$) вище за кількість у контрольній групі. Отримані результати частково узгоджуються з даними літератури, які свідчать про вік матері як фактор ризику на час вагітності, але вікова розбіжність стосувалась вікового періоду від 30 до 35 років та різнилась за питомою вагою у відсотках [1–3, 5, 15, 16, 18, 20].

Оцінка фактора «шкідливі звички» – куріння: кількість батьків, які курили, в контрольній групі була вищою від показника в основній групі ($P \leq 0,05$) у $RR = 0,8$ рази ($OR = 0,49$; $CI = 0,24–1,06$), а кількість матерів, які курили, – у $RR = 0,4$ рази ($OR = 0,29$; $CI = 0,13–0,67$). Факт зловживання спиртними напоями підтверджено практично тільки в основній групі: кількість батьків, які зловживали спиртними напоями, у $RR = 4,5$ рази вища ($OR = 4,89$; $CI = 0,64–37,34$) та кількість матерів з цією шкідливою звичкою у $RR = 0,6$ рази вища, ніж у контрольній групі ($OR = 0,58$; $CI = 0,06–5,72$) ($P \leq 0,05$).

Отримані нами результати про куріння не збігаються з даними літератури [1, 11, 12]. Однак при спостереженні за батьками було встановлено лише факт зловживання і не враховували кількості викурених цигарок (пачок) протягом дня; стажу табакокурця; кількість та якість спиртних напоїв, якими зловживали. Тому отриманий результат щодо шкідливих звичок вимагає неупередженого аналізу з точки зору достовірності самих даних, а перспективне вивчення впливу шкідливих звичок завжди має враховувати великий перелік додаткових кількісних і якісних показників, зокрема зазначених вище.

Аналіз фактора «обтяжений акушерський анамнез» показав, що в основній групі за кількістю попередніх вагітностей він був вищим у $RR = 1,2$ рази ($OR = 1,54$; $CI = 0,79-3$), а за кількістю перенесених повноцінних пологів до даної вагітності – у $RR = 1,9$ рази ($OR = 2,57$; $CI = 1,21-5,47$) і достовірно вищий за χ^2 Пірсона ($P \leq 0,05$).

Отримані результати узгоджуються з даними досліджень ряду авторів [11, 15, 18], але за кількістю пологів, зниженням репродуктивного здоров'я, затримкою збільшення плода та спричиненням розвитку ДЦП нами виявлено більш сильну залежність, ніж у авторів.

При дослідженні особливостей перебігу даної вагітності виявлено, що у вагітних основної групи був більш обтяжений перебіг даної вагітності, ніж в контрольній, за зниженням АТ у $RR = 2,3$ рази ($OR = 2,55$; $CI = 0,74-7,06$) ($P \leq 0,05$), за загрозою переривання – у $RR = 3,8$ рази ($OR = 6,36$; $CI = 1,66-8,76$), за наявністю нефропатії – у $RR = 6,7$ рази ($OR = 7,8$; $CI = 0,94-43,3$) та анемії – у $RR = 12,9$ рази ($OR = 18,3$; $CI = 1,84-90,23$) ($P \leq 0,01$).

Отримані нами результати узгоджуються з даними ряду дослідників [7, 9, 10], що свідчить про збільшення кількості передчасних пологів та передчасно народжених як наслідок вищезазначених факторів.

Показник OR – загроза переривання вагітності перевищував RR вдвічі, що вказує на значення цього фактора у формуванні СФ ДЦП.

У результаті дослідження особливостей перебігу вагітності встановлено, що жінок основної групи обстежували на фетальні інфекції рідше у $RR = 17,3$ рази ($OR = 29,16$; $CI = 2,5-120,7$) і в медико-генетичних установах – у $RR = 30,1$ рази, ніж контрольної групи ($OR = 124,8$; $CI = 4,39-211,4$) ($P \leq 0,01$).

Значна кількість сімей групи «ризик», в яких народжено дітей з ДЦП, проігнорувала цей спеціалізований вид медичної допомоги, адже показник RR був у 4,09 рази вищий за OR , що свідчить про високу частоту та є статистично достовірним фактором ризику ДЦП.

Результати дослідження особливостей пологів, їх ведення та ускладнення були такими: в основній групі кількість кесаревого розтину за екстремними показаннями була в $RR = 3,1$ рази вищою ($OR = 3,7$; $CI = 1,0-9,3$), аномалії передлежання – у $RR = 5,6$ рази ($OR = 6,4$; $CI = 0,78-40,4$) ($P \leq 0,05$), передчасне відшарування плаценти – у $RR = 8,0$ рази ($OR = 9,7$; $CI = 1,12-57,3$), передчасне або із запізненням відходження навколоплідних вод – у $RR = 8,3$ рази ($OR = 10,1$; $CI = 1,2-58,9$), дефекти пуповини – у $RR = 8,3$ рази ($OR = 10,1$; $CI = 1,16-58,9$), безводний період понад 6 год – у $RR = 11,6$ рази ($OR = 15,7$; $CI = 1,6-81,5$), ускладнення у пологах – у $RR = 19,6$ рази ($OR = 36,64$; $CI = 2,8-136,6$), ($P \leq 0,01$).

Отримані результати частково узгоджуються з даними досліджень ряду авторів [8, 9, 11, 14], згідно з якими виявлено пряму залежність вищеперахованих факторів у виникненні значної кількості передчасно народжених, гіпоксично-ішемічних ушкоджень ЦНС та пологової травми. Ми уточнили розподіл та силу впливу.

Основна група відрізнялась за особливостями ведення та ускладненнями пологів, що спричинило збільшення кількості перинатальної енцефалопатії новонароджених у $RR = 4,0$ рази ($OR = 4,4$; $CI = 0,6-29,4$) ($P \leq 0,05$), пологової травми – у $RR = 8,4$ рази ($OR = 10,31$; $CI = 1,2-59,3$), передчасно народжених – у $RR = 18,1$ рази ($OR = 32,2$; $CI = 2,6-126,0$), гіпоксично-ішемічних ушкоджень головного мозку – у $RR = 25,2$ рази ($OR = 63,8$; $CI = 3,6-175,1$) ($P \leq 0,01$).

Показники OR – ускладнення у пологах, передчасно народжені та гіпоксично-ішемічні ушкодження головного мозку – були вищими RR вдвічі, що вказує на високу частоту факторів у формуванні СФ ДЦП.

Слід звернути увагу на фактор «вроджені вади розвитку», який в групі дітей з ДЦП був у 3,6 раза вищим, ніж в контрольній (OR = 3,85; CI = 0,5–26,2) ($P \leq 0,05$). Це опосередковано вказує на дію чинників як внутрішніх (гормональні порушення, спадковість, біологічна неповноцінність статеві клітини), так і зовнішніх (вплив хімічних речовин, іонізуючого випромінювання, вірусної інфекції тощо) і недостатню кількість обстежень в медико-генетичних установах.

В результаті дослідження фактора «природні чинники» в основній групі за кількістю пологів у 3-тю та 4-ту фази місяця він перевищував показник контрольної майже вдвічі (RR = 1,8; OR = 2,2; CI = 0,97–3,34) ($P \leq 0,05$).

Звично цьому чиннику в клінічній медицині не приділяють уваги, однак отримані результати вказують на доцільність подальшого його вивчення, адже не можна виключити вплив певних фаз місяця ні на дитину, ні на стан здоров'я та/або пильність й виконання професійних обов'язків акушера.

Особливості періоду новонароджених були такими. В основній групі порівняно з контрольною: кількість дітей, на яких не звернуто увагу невролога, була вищою у RR = 4,5 раза (OR = 4,9; CI = 0,6–32,9) ($P \leq 0,05$), кількість непроведених досліджень головного мозку новонароджених прямими методами нейровізуалізації – у RR = 13,0 раза (OR = 18,6; CI = 1,9–91,0). На жаль, це була група ризику виписаних додому дітей, у яких у подальшому верифікували СФ ДЦП у RR = 5,1 раза частіше, ніж у контрольній групі (OR = 6,5; CI = 1,3–20,1) ($P \leq 0,01$). Ці дані наведено вперше.

Висновки. 1. Виявлено, що із збільшенням віку батьків на час пологів, скорочується тривалість гестації та має місце більш виражене відхилення фізичних параметрів дитини від норми (нижча маса і довжина тіла) ($P \leq 0,05$). 2. Більша кількість вагітностей та пологів в анамнезі у матері старше 30 років пов'язана з вищим ризиком ускладненого перебігу наступної вагітності та порушень ембріогенезу у плода ($P \leq 0,05$). 3. Ускладнені пологи, зокрема безводний період понад 6 год, передчасне або із запізненням відходження навколоплідних вод, дефекти пуповини, передчасне відшарування плаценти ($P \leq 0,01$), аномалії передлежання ($P \leq 0,05$), становлять високий ризик кесаревого розтину за екстремними показаннями ($P \leq 0,05$), пологової травми, передчасно народжених, гіпоксично-ішемічних ушкоджень головного мозку ($P \leq 0,01$), порівняно з контрольною групою. 4. Сім'ї, в яких народились діти із СФ ДЦП, достовірно ($P \leq 0,05$) різняться за кількістю пологів у 3-тю та 4-ту фази Місяця. 5. Виявлено, що недостатня кількість обстежень, зокрема медико-генетичних, на фетальні інфекції прямими методами нейровізуалізації ($P \leq 0,01$), оглядів дитячим неврологом новонароджених ($P \leq 0,05$), у яких мала місце мінімальна клініко-неврологічна симптоматика ураження ЦНС, а також передчасна виписка дітей із стаціонару ($P \leq 0,01$) є факторами ризику несвоечасної верифікації діагнозу та надання ранньої медичної допомоги дітям із СФ ДЦП.

Список літератури

1. Антипкін Ю. Г., Кирилова Л. Г., Авраменко Т. В., Шевченко О. А. Вроджені вади розвитку ЦНС: сучасний стан проблеми. Клініко-неврологічні особливості та питання оптимізації пренатальної діагностики // Журн. НАМН України. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 201–214.
2. Бадалян Л. О., Журба Л. Т., Тимонина О. В. Особенности неврологии детского возраста // Журн. невропатология и психиатрия. – 1987. – № 10. – С. 145–148.
3. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. – М.: Триада-X, 2001. – С. 638–639.
4. Блюм Е. Э., Блюм Н. Э., Антонов А. Р. К вопросу этиологии и патогенеза ДЦП // Вести Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Медицина. – 2004. – № 3. – С. 234.
5. Голосная Г. С. Нейрохимические аспекты патогенеза гипоксических поражений мозга у новорожденных. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 48 с.

6. Карандеев Д. Ю. Анализ перспектив использования меры неопределённости информации в целях повышения качества проектирования сложных технических систем // Инновационная наука. – 2015. – №. 12–2. – С. 65–66.
7. Клиточенко Г. В., Тонконоженко Н. Л., Кривоножкина П. С., Малюжинская Н. В. Клиника и диагностика детского церебрального паралича // Лекарств. вест. – 2015. – Т. 9, Вып. 57, № 1. – С. 21–25.
8. Клиточенко Г. В., Тонконоженко Н. Л., Малюжинская Н. В., Кривоножкина П. С. Перинатальные факторы риска развития детского церебрального паралича // Наука в современном информационном обществе: Материалы 6-й междунар. науч.-практ. конф. «North Charleston». – М., 2015. – С. 39–41.
9. Клиточенко Г. В., Тонконоженко Н. Л., Малюжинская Н. В., Кривоножкина П. С. Оценка влияния перинатальных факторов риска на развитие детского церебрального паралича // Междунар. науч. ин-т «Educatio». – 2015. – № VI (13). – С. 109–110.
10. Кривоножкина П. С., Малюжинская Н. В., Клиточенко Г. В., Тонконоженко Н. Л. Оценочная шкала прогнозирования риска развития детского церебрального паралича у новорождённых // Вестн. Волгоград. гос. мед. ун-та. – 2014. – Вып. 52, № 4. – С. 20–23.
11. Косілова С. Є. Акушерські та перинатальні ускладнення як фактори ризику затримки росту плода // Буковин. мед. вісн. – 2016. – Вип. 78, № 2. – С. 48–50.
12. Куренков А. Л., Батышева Т. Т., Виноградов А. В., Зюзяева Е. К. Спастичность у детей с детским церебральным параличом: диагностические и лечебные стратегии // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Вып. 112, № 7. – С. 24–28.
13. Малюжинская Н. В., Клиточенко Г. В., Тонконоженко Н. Л., Кривоножкина П. С. Сравнительная характеристика перинатальных факторов развития детского церебрального паралича // Соврем. концепции науч. исследований. – 2014. – № 7. – С. 85–89.
14. Ортеменко Є. П. Перинатальні фактори ризику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених із нормальною та низькою масою тіла // Міжнар. неврол. журн. – 2015. – Вип. 74, № 4. – С. 46–50.
15. Сакаева Д. Р., Хайретдинова Т. Б., Цыпина Л. Г. Факторы риска и прогнозирование задержки нервно-психического развития детей с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы и врождёнными пороками сердца // Перм. мед. журн. – 2013. – Т. 30. – №. 1. – С. 34–38.
16. Соколовская Т. А., Армашевская О. В., Чучалина Л. Ю. Проблема репродуктивного здоровья с позиции перинатологии // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 55–58.
17. Тонконоженко Н. Л., Клиточенко Г. В., Кривоножкина П. С., Малюжинская Н. В. Детский церебральный паралич: клинические рекомендации по лечению и прогноз // Лекарств. вест. – 2015. – Т. 9, Вып. 57, № 1. – С. 26–30.
18. Kavcic A., Vodusek D. B. A historical perspective on cerebral palsy as a concept and a diagnosis // Eur. J. of Neurology. – 2005. – N 12. – P. 582–587.
19. Lombardi O., Holik F., Vanni L. What is Shannon information? // Synthese. – 2016. – Vol. 193, N 7. – P. 1983–2012.
20. Volpe J. J., du Plessis A. J. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn // Curr. Opin. Neurol. – 2002. – Vol. 15, N 2. – P. 151–155.
21. Wong V., Chung B., Hui S. et al. Cerebral palsy: correlation of risk factors and functional performance using the Functional Independence Measure for Children // Child. Neurol. – 2004. – Vol. 19. – P. 887–893.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ СПАСТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

О. Е. Коваленко, В. В. Абраменко (Киев)

Приведены результаты клиничко-анамнестических данных 250 семей: 210 семей (основная группа), у которых родились дети со спастической формой детского церебрального паралича, и 40 семей (контрольная группа) – с неврологически здоровыми детьми. Группы сравнивали между собой по семейному, акушерскому анамнезу матери, пре- и постнатальным данным. Полученные результаты дают возможность более широко трактовать данные о факторах риска, которые влияют на эмбриогенез, центральную нервную систему ребёнка.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, спастическая форма, фактор риска, центральная нервная система, относительный риск (RR), отношение шансов события (OR).

RISK FACTORS AND PREDICTION OF SPASTIC FORMS OF CEREBRAL PALSY

O. E. Kovalenko¹, V. V. Abramenko²

¹National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupyk;

²Ukrainian medical rehabilitation center for children with organic injuring of nervous system of Ministry of Public Health of Ukraine

The results are presented the observation of clinico-anamnestic information of 250 families: 210 families (main gr.) having children with spastic forms of cerebral palsy (CP) and 40 families (control gr.) with neurologically healthy children. The groups were compared with each other for the family, mother's obstetric history and (pre-, post-, natal) showings. The results obtained make it possible to interpret data on risk factors that affect the embryogenesis, central nervous system (CNS) of suckling.

Key words. Cerebral palsy (CP), spastic form (SF), risk factor (RF), central nervous system (CNS), relative risk (RR), odds relations of the events (OR).