

На правах рукописи

ЗАГРЕБИНА

Елена Владимировна

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ НА ФОНЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2011

Работа выполнена в Федеральном Государственном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор

Черданцева Галина Афанасьевна

Официальные оппоненты

Доктор медицинских наук, профессор

Санникова Наталья Евгеньевна

Доктор медицинских наук, профессор

Аверьянова Наталья Ивановна

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации».

Защита диссертации состоится «20» июня 2011 г. в 14 часов на заседании диссертационного Совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с текстом автореферата - на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «16» мая 2011 г.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор



Гришина И. Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Последнее десятилетие в России характеризуется ростом патологии у детей с периода раннего онтогенеза. В частности, на протяжении ряда лет более 20% детей рождаются с перинатальным поражением центральной нервной системы (ППЦНС), и этот показатель продолжает неуклонно расти (Барашнев Ю.И., Баранов А.А.).

Возникновение и интенсивное развитие перинатальной неврологии как самостоятельной клинической дисциплины тесно связаны с углублением представлений о патофизиологических и патобиохимических механизмах повреждения головного мозга плода и новорожденного при перинатальной гипоксии. Известно, что роль данного периода онтогенеза в формировании полного спектра патологии нервной системы, определяющей дальнейшее качество жизни, чрезвычайно велика (Аронскинд Е.В., Ковтун О.П., Львова О.А.). Внедрение новых методов выхаживания и комплексной патогенетической терапии новорожденных с перинатальной патологией позволило существенно улучшить показатели младенческой смертности – с 19,9‰ в 1993 г. до 9,2‰ в 2009 г. Однако последствия перенесенной гипоксии-ишемии продолжают оставаться одной из ведущих причин неонатальной смертности и определяют неблагоприятный отдаленный прогноз. В структуре детской инвалидности заболевания нервной системы и органов чувств занимают одну из лидирующих позиций, переводя проблему из плоскости медицинской в медико-социальную (Володин Н.Н, Баранов А.А. 2009).

Одним из проявлений ППЦНС является синдром двигательных нарушений, который встречается по данным ряда авторов (Ковтун О.П., Львова О.А. 2008), у каждого четвертого новорожденного. Часто он сопровождается задержкой статико-моторного развития: такие дети несколько позднее начинают держать голову, сидеть, ходить, овладевать навыками крупной и мелкой моторики.

Роль повреждающих факторов, их связь с уровнем нейроспецифических белков уже хорошо освещена в литературе последних лет, много работ посвящено изучению патогенеза перинатальных поражений. В то же время, мало данных и

в отечественной, и в зарубежной медицинской литературе о связи неврологической симптоматики и соединительнотканной дисплазии.

Термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ), прочно вошёл в отечественную медицинскую литературу в конце 80-х годов. В настоящее время отмечается увеличение числа случаев этого заболевания. Частота данной патологии в популяции людей варьирует от 20 до 80% по данным различных авторов, эпидемиологических данных по распространению данной патологии нет (Викторова И.А., Земцовский Э.В., Кадурина Т.И. 2008).

Наиболее изученным при соединительнотканной дисплазии представляется состояние сердечно-сосудистой системы. Ряд авторов занимается выявлением связей данного синдрома с дисфункциями бронхо-легочной системы и желудочно-кишечного тракта. Остается неясным вопрос о частоте и клинической значимости отдельных «малых аномалий» развития, а также о сочетании внешних проявлений диспластического синдрома с характером и степенью вовлеченности центральной и вегетативной нервной систем.

Разработана технология диагностики ДСТ у детей первого года жизни. Л.А.Фоминой (2000) представлена оценка фенотипических признаков для детей старшего возраста, характерных для соединительнотканной дисплазии. Но нет четкого представления об особенностях развития нервной системы у детей первого года жизни на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), особого диспансерного наблюдения детей с данной патологией. Исходя из изложенного выше, представляется необходимым дальнейшее изучение роли дисплазии соединительной ткани в формировании заболеваний нервной системы с целью ранней ее диагностики, клинической оценки, профилактики и лечения, связанных с нею состояний.

Цель работы

Оценить роль НДСТ в генезе нарушений состояния здоровья и течения восстановительного периода ППЦНС у детей первого года жизни. Определить возможности ранней диагностики НДСТ у детей.

Задачи исследования

1. Определить частоту выявления признаков НДСТ среди детей первого месяца жизни с ППЦНС.

2. Провести анализ состояния здоровья родителей, особенности течения ante-, intra- и неонатального периода у детей первого года жизни с ППЦНС на фоне НДСТ и без неё.

3. Провести оценку физического, нервно-психического развития, структуры заболеваемости у детей первого года жизни с ППЦНС на фоне НДСТ и без неё.

4. Провести лабораторно-инструментальное обследование наблюдаемых больных.

5. Оценить информативные признаки, позволяющие диагностировать НДСТ у детей первых месяцев жизни, разработать алгоритм наблюдения за детьми с ППЦНС, ассоциированных с НДСТ.

Научная новизна

В результате проведенных исследований показано, что у детей младенческого возраста с НДСТ течение восстановительного периода ППЦНС сопровождается возрастанием частоты миотонического синдрома, замедлением темпов статико-моторного развития, отставанием формирования мелкой моторики и активной речи. Показано, что наличие признаков НДСТ сопровождается повышением содержания в сыворотке крови продуктов метаболизма соединительной ткани – гиалуроновой кислоты и С-концевых телопептидов.

Впервые проведено сравнительное исследование значимости лабораторных и диагностических тестов наличия НДСТ у детей с ППЦНС и оценена их корреляция с клиническими признаками. Установлено, что у детей первого года жизни диагностически значимым является уровень С-концевых телопептидов. Между уровнем последних и количеством фенотипических признаков установлена прямая корреляционная связь.

Методом дискриминантного анализа разработано решающее правило ранней диагностики НДСТ у детей первого года жизни с ППЦНС.

Практическая значимость

Результаты проведенных исследований позволили выявить особенности течения восстановительного периода ППЦНС у детей младенческого возраста с признаками НДСТ. Практическому здравоохранению предложены схемы

диспансерного наблюдения и информативные признаки, позволяющие участковому педиатру и неврологу диагностировать наличие НДСТ у детей с ППЦНС в возрасте 1 месяц жизни.

По материалам диссертации подана заявка на патент «Способ ранней диагностики недифференцированной соединительнотканной дисплазии (НСТД) у детей первого года жизни» (приоритетная справка № 2010154555/14 от 30.12.2010).

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены на Первом конгрессе педиатров Урала (Екатеринбург 2008), на итоговой научной сессии кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» и ФГУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздравсоцразвития России» (Екатеринбург, декабрь, 2010).

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 1 – в рецензируемом журнале.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в практической работе клинико-диагностического отделения ФГУ «УНИИ ОММ» и отделения сочетанной патологии новорожденных МУ ДГБ №11. Основные положения диссертации используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре педиатрии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У детей с ППЦНС фенотипические признаки НДСТ выявляются в 51,1% наблюдений. При ассоциации ППЦНС и НДСТ характерно раннее появление и стойкое сохранение мышечной гипотонии, отставание в становлении моторных и речевых функций.
2. Ранняя клиническая оценка ППЦНС, ассоциированного с НДСТ возможна на основе единого диагностического алгоритма, включающего расчетную формулу решающего правила, смоделированного на основе дискриминантного анализа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов работы, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, приложения. Текст иллюстрирован 30 таблицами, 3 рисунками. Список литературы включает 169 отечественных и 63 иностранных источников.

Материалы и методы исследования

Обследованы 120 детей первого года жизни, среди которых основную группу составили 90 детей с перинатальным поражением ЦНС средней степени тяжести, контрольную – 30 пациентов, выписанных из родильного дома с диагнозом «здоров» и не имеющим неврологической симптоматики на первом году жизни. Основная группа детей была разделена по шкале Фоминой в возрасте 1 месяц жизни на две подгруппы: 46 детей с признаками НДСТ (сумма баллов свыше 12) и 44 ребенка без признаков НДСТ (сумма баллов менее 12).

Критерии включения в исследование: гестационный возраст 38-40 недель, отсутствие критических состояний в раннем неонатальном периоде, наличие клинических признаков ППЦНС, возраст ребенка 1 месяц.

Критерии исключения: наличие у детей врождённых пороков развития, генетических заболеваний и болезней обмена веществ, TORCH-ассоциированных заболеваний, церебральной ишемии тяжелой степени, геморрагических поражений ЦНС, задержки внутриутробного развития, недоношенности, а так же дети из многоплодной беременности.

При физикальном обследовании учитывалось количество и характер внешних малых аномалий развития. Степень тяжести дисплазии соединительной ткани оценивалась по шкале Фоминой Л.Н. (2000 г).

Таблица 1.

Значимость фенотипических признаков, характерных для дисплазии соединительной ткани

Признаки	Баллы	Признаки	Баллы
Эпикант	2	Воронкообразная грудная клетка	6
Плоская грудная клетка	2	Легкое вдавление на груди	2
Гипертелоризм глаз	1	Астеническое телосложение	4
Патология зрения	4	Легкое возникновение синяков	3
Голубые склеры	1	Широкое переносье	1

Признаки	Баллы	Признаки	Баллы
Кифоз	4	Седловидный нос	2
Сколиоз	4	Оттопыренные уши	2
Изогнутые мизинцы	1	Приросшие мочки	1
Грыжи	3	Асимметрия носовой перегородки	2
Высокое нёбо	3	Слабость мышц живота	3
Бледность кожи	2	Поперечная исчерченность стоп	3
Плоскостопие	3	Повышенная растяжимость кожи	3
Кожа как «замша»	2	Неполная синдактилия 1 и 2 п. стопы	2
«Натоптыши»	2	Выраженный венозный рисунок кожи	3
Нежная кожа	2	Выраженная гипермобильность суставов	4
Сандалевидная щель	2	Расширенные капилляры кожи лица, спины	2
Морщинистость кожи	2	Наличие рубчиков на коже	2
Hallux valgus	3	Килевидная грудная клетка	5
Пигментные пятна	1	Полая стопа	3

Вариант нормы – сумма баллов меньше 12;

Умеренная степень дисплазии – от 12 до 23 баллов;

Тяжелая степень – более 23.

На протяжении первого года жизни, взятые под наблюдение дети, осматривались ежеквартально в 3, 6, 9 и 12 месяцев с оценкой физического, нервно-психического развития, неврологического статуса, структуры заболеваний.

У всех детей, взятых под наблюдение, были проанализированы жалобы в соответствии с разработанной нами формализованной статистической карты и карты индивидуального развития ребенка (форма 112).

Для оценки физического развития использовались региональные нормативы и центильные таблицы («Оценка развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет» Екатеринбург 2001, Бабина Р.Т., Санникова Н.Е., Вахлова И.В.).

Нервно-психическое и статико-моторное развитие оценивалось с помощью Денверского скрининг-теста (1989), по шкале Мастюковой-Журбы(1981) и стандартным таблицам нервно-психического развития детей раннего возраста (Пантюхина Г.В., Печора К.Л., Фрухт Э.Л. 1996 г.). Оценивались следующие параметры: состояние сенсорной, двигательной активности (грубые моторные навыки и тонкая моторно-адаптивная деятельность), речевого развития, эмоциональной сферы, навыки,

поведенческая и социальная адаптация. В возрасте 12 месяцев проводилось тестирование мышечной силы по 5-балльной шкале MRC (Медицинского научно-исследовательского совета Великобритании) (2002)

В нашем исследовании путем опроса проводилось изучение состояния здоровья отцов и матерей наблюдаемых больных, а так же родственников отцов и матерей на предмет заболеваний, сопряженных с наличием НДСТ. Матери наблюдаемых детей оценивались на предмет гипермобильности суставов с использованием шкалы Бейтона (1998).

Наблюдаемым больным проводилось и лабораторно-инструментальное обследование.

Биофизические методы проводились на ультразвуковом аппарате «Pantera» Type 2002 фирмы Medical B& K (Япония).

- 1) Нейросонографическое исследование проводилось в возрасте 1 месяц, 6 месяцев и в 12 месяцев (при наличии открытого родничка) по стандартной методике.
- 2) Эхокардиографическое исследование проводили в 6 месяцев по стандартной методике с целью обнаружения различных анатомических особенностей сердца и наличия особенностей функционирования клапанов сердца датчиком с частотой 5,0 мГц.
- 3) Ультразвуковое обследование органов брюшной полости проводили в возрасте 6 месяцев по стандартной методике с целью обнаружения различных анатомических особенностей внутренних органов.
- 4) Ультразвуковое обследование тазобедренных суставов проводили по стандартной методике с целью выявления дисплазии.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) проводилась по стандартной методике (международная система «10-20», модифицированная Гиббсом 1950г.) на 12 электродах в положении сидя с закрытыми глазами, т.е. состоянии расслабленного бодрствования или во сне.

Проведено исследование уровней продуктов обмена соединительной ткани в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа:

- 1) определение уровня гиалуроновой кислоты с помощью набора реагентов Corgenix Hyaluronic Acid BCM Diagnostics USA.

- 2) определение содержания продуктов деградации коллагена с помощью набора реагентов для определения содержания концевых телопептидов Serum Cross Laps «Elisa» Nordic Bioscience Diagnostics Дания.

Таблица 2

Перечень инструментальных и лабораторных методов исследования, использованных для обследования больных

Наименование метода	Наименование аппаратуры, набор реагентов	Количество исследований
Эхокардиография	Аппарат «Pantera» Type 2002 фирмы Medical B& K (Япония).	120
Электроэнцефалография	Аппарат «Галилед- 200», страна производитель- Италия	32
Нейросонография	Аппарат «Pantera» Type 2002 фирмы Medical B& K (Япония).	305
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	Аппарат «Pantera» Type 2002 фирмы Medical B& K (Япония).	120
Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов	Аппарат «Pantera» Type 2002 фирмы Medical B& K (Япония).	45
Всего		622
Определение продуктов деградации коллагена	Serum Cross Laps «Elisa» Nordic Bioscience Diagnostics Дания	109
Определение уровня гиалуроновой кислоты	Corgenix Hyaluronic Acid BCM Diagnostics USA	109
Всего		218

Статистическую обработку материала осуществляли на IBM персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ STATISTICA версии 6.0. Для описания переменных были вычислены выборочные средние значения (M), выборочные стандартные отклонения, стандартные ошибки средних (m). Для оценки статистической значимости различий двух выборок использовали параметрический критерий (t-критерий Стьюдента). Сравнение качественных признаков с помощью критерия согласия хи-квадрат с поправкой Йетса, непараметрический критерий Манна-Уитни для оценки обоснованности применения параметрических методов оценивания. Для выявления взаимосвязи между переменными использовался коэффициент парной корреляции Пирсона, для непараметрических и качественных показателей применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Использовался метод дискриминантного анализа (распознавания образов). Для

проведения процедуры дискриминантного анализа был использован оригинальный пакет прикладных программ КВАЗАР и КВАЗАР-ПЛЮС.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проведено клинико-инструментальное обследование 120 доношенных новорожденных, из них 90 детей с перинатальным поражением ЦНС, 30 детей без неврологической симптоматики.

Проанализирована частота и характер заболеваний у родственников по материнской и отцовской линиям. Так достоверно чаще у родственников этих детей регистрировались нейроциркуляторная дистония ($p=0,008$), болезни глаз, связанные с расстройством рефракции, аккомодации ($p<0,001$), болезни костно-мышечной системы (остеохондрозы) ($p<0,001$), варикозная болезнь ($p<0,001$).

Анализ состояния здоровья родителей показал, что и у родителей детей с признаками НДСТ достоверно чаще выявлялись заболевания, связанные с наличием у них НДСТ. Так нейроциркуляторная дистония выявлялась достоверно чаще и у матерей и у отцов ($p=0,02$), расстройства зрительных функций – у матерей ($p<0,001$), болезни костно-мышечной системы и у матерей ($p<0,001$) и у отцов ($p<0,001$). Таким образом, мы установили, что у детей, имеющих признаки НДСТ, прослеживается «накопление» признаков НДСТ из поколения в поколение.

Всем матерям проводилась оценка выраженности гипермобильности суставов по Бейтону (табл. 3).

Таблица 3

Оценка степени гипермобильности суставов у матерей обследованных детей

Степень гипермобильности	Матери новорожденных n=90				Матери новорожд. контр. группы n=30		p
	Дети с НДСТ n = 46		Дети без НДСТ n = 44		абс.	%	
	абс.	%	абс.	%			
Легкая (3-4 балла)	24	52,18	9	20,46	5	16,67	1:2,1:3 $p<0,001$; 2:3 $p>0,05$
Тяжелая (5-9 баллов)	16	34,78	4	9,09	0	0	1:2, 1:3 $p<0,001$; 2:3 $p>0,05$
Отсутствие гипермобильности	6	13,04	31	70,45	25	83,33	1:2,1:3 $p<0,001$, 2:3 $p>0,05$

В группе детей, с признаками дисплазии соединительной ткани у матерей достоверно чаще встречалась легкая и тяжелая гипермобильность ($p<0,001$).

При анализе течения беременности у женщин обследованных детей достоверных различий обнаружено не было. Наиболее частыми осложнениями беременности являлись гестозы различной степени тяжести и хроническая фетоплацентарная недостаточность. Регистрировалась угроза невынашивания беременности. Более чем у половины женщин беременность протекала на фоне анемии, обострения очагов хронической инфекции, острых заболеваний. Достоверно значимые различия получены по частоте проведения лечения в условиях стационара по поводу осложнений беременности у матерей детей с признаками НДСТ ($p < 0,001$). Возможно, это явилось эффективной профилактикой гестозов тяжелой степени и декомпенсации плацентарной недостаточности.

На течение интранатального периода, вероятно, оказали влияние и экстрагенитальная патология матерей, и наличие у них диспластического синдрома.

Интранатальный период имел следующие особенности: в группе детей с признаками НДСТ роды достоверно чаще заканчивались оперативным путем, в связи с развитием аномалий родовой деятельности ($p < 0,001$). Установлена прямая корреляционная связь между частотой выявления слабости родовой деятельности и частотой гипермобильного синдрома у матерей ($r = 0,29$).

Оценка по шкале Апгар (как критерий перенесенной гипоксии) на 1 и 5 минуте жизни у детей основной и контрольной групп отличалась ($p < 0,001$), а между группами с признаками НДСТ и без них достоверных отличий не имела ($p > 0,05$).

Мы проанализировали показатели физического развития при рождении у наблюдаемых детей. Большинство наблюдаемых детей имели среднее пропорциональное гармоничное физическое развитие. Достоверных различий по массе и росту между основной и контрольной, а так же между подгруппами сравнения не было.

Структура заболеваемости детей, в дальнейшем взятых нами под наблюдение в раннем неонатальном периоде выглядела следующим образом (рис. 1)

Из представленных данных следует, что в структуре заболеваний пациентов основной группы лидировали асфиксия легкой и средней тяжести,

связанная с ней церебральная ишемия I и II степени, что явилось причиной формирования ППЦНС. Дети контрольной группы были здоровы.

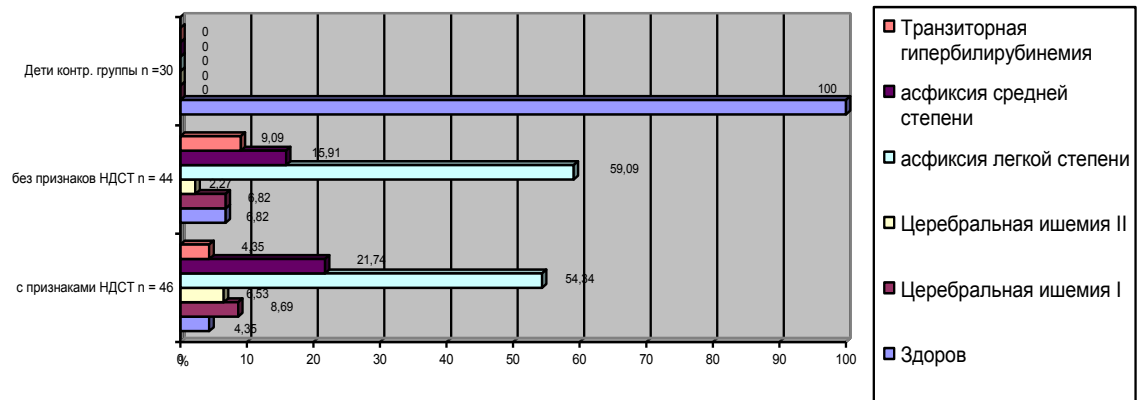


Рис. 1 Структура заболеваемости у наблюдаемых детей в раннем неонатальном периоде

После пребывания в родильном доме в связи с неврологической симптоматикой (церебральная ишемия I и II) часть детей основной группы потребовали дальнейшей реабилитации в отделении патологии новорожденных, остальные выписаны домой.

В возрасте 1 месяц дети оценивались по шкале Фоминой. В группе детей с признаками НДСТ достоверно чаще встречались такие фенотипические признаки НДСТ как, эпикант ($p=0,04$), гипертелоризм глаз ($p<0,001$), грыжи ($p<0,001$), слабость мышц живота ($p<0,001$), выраженная гипермобильность суставов ($p<0,001$).

Средние значения (оценка по шкале Фоминой) в подгруппе с признаками НДСТ составили $16,82 \pm 0,61$ (умеренной степени выраженности ДСТ), в подгруппе без признаков НДСТ $5,06 \pm 0,39$ баллов, а в контрольной группе $4,1 \pm 0,37$. Детей с выраженной степенью ДСТ (сумма баллов больше 23) в нашем исследовании не встретилось.

Все дети осматривались неврологом в возрасте 1 месяц. Дети контрольной группы не имели неврологической симптоматики. Результаты клинического неврологического осмотра детей основной группы не выявили достоверных различий между подгруппами. С одинаковой частотой встречались синдром вегето-висцеральных дисфункций, гипертензионно-гидроцефальный, синдром двигательных нарушений в виде пирамидной недостаточности, нижнего спастического пареза, миотонического синдрома.

Нами проанализированы показатели физического развития наблюдаемых детей. Показатели физического развития детей на первом году жизни соответствовали возрастным нормам и не были достоверно отличимыми в группах сравнения и контрольной группе.

Оценены структура и частота заболеваемости у наблюдаемых детей в возрасте 1 года жизни (табл.4).

Таблица 4

Структура и частота заболеваемости у наблюдаемых детей в возрасте 1 года жизни

Характер соматической патологии	Наблюдаемые дети n=120						P
	Основная группа				Контрольная Группа n=30		
	Дети с НДСТ n=46		Дети без НДСТ n=44				
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Рахит	8	17,3	6	13,6	4	13,3	
Анемия 1 степени	20	43,4	17	38,6	13	43,3	
Функциональные расстройства ЖКТ	16	34,7	7	15,9	6	20	
Аллергический дерматит	11	23,9	8	18,2	6	20	
Инфекция мочевых путей	9	19,5	4	9,1	2	6,6	
Паратрофия	2	4,3	2	4,5	1	3,3	
Кардиоваскулярные нарушения	12	26,1	1	2,3	0	0	P1:2 0,05, p1:3 0,04
Рецидивирующие респираторные заболевания	7	15,2	7	15,9	5	16,6	
Соматически здоровые дети	7	15,2	9	20,4	10	33,3	

Примечание: *-в ряде наблюдений отмечалось сочетание видов соматической патологии.

У детей всех сопоставляемых групп был диагностирован рахит с одинаковой частотой. Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний у наблюдаемых детей была анемия. У наблюдаемых младенцев выявлялись дисфункции желудочно-кишечного тракта. Симптоматика функциональных расстройств ЖКТ чаще выявлялась у младенцев, имеющих признаки НДСТ, чем у детей без признаков НДСТ и у детей контрольной группы, но статистически эти данные оказались недостоверны.

Кардиоваскулярные нарушения достоверно чаще встречались у детей признаками НДСТ ($p=0,04$).

Наряду с анализом физического развития младенцев и оценки состояния здоровья была прослежена динамика неврологических синдромов (табл.5 и 6).

Таблица 5

Клинические неврологические синдромы у наблюдаемых пациентов, в возрасте 6 месяцев

Неврологические синдромы	Основная группа n =90				p
	Возраст 6 месяцев				
	Дети с НДСТ		Дети без НДСТ		
	n =46		n =44		
	Абс.	%	Абс.	%	
Вегето-висцеральные дисфункции	15	32,6	15	34,09	0,98
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	28	60,86	19	43,18	0,46
Синдром двигательных нарушений:					
Пирамидная недостаточность в ножках	25	54,34	28	63,63	0,89
Нижний спастический парализ	13	28,26	14	31,81	0,99
Миотонический синдром	8	17,39	4	9,09	0,85

* - в ряде наблюдений имело место сочетание нескольких неврологических синдромов.

Таблица 6

Клинические неврологические синдромы у наблюдаемых детей в возрасте 1 года

Неврологические синдромы	Основная группа n =90				p
	Возраст 1 год				
	Группа с НДСТ		Группа без НДСТ		
	n =46		n =44		
	Абс.	%	Абс.	%	
Вегето-висцеральные дисфункции	11	23,91	6	13,63	0,80
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	10	21,73	6	13,63	0,96
Синдром двигательных нарушений					
Пирамидная недостаточность в ножках	11	23,91	12	27,27	0,89
Нижний спастический парализ	2	4,35	3	6,81	0,98
Миотонический синдром	16	34,78	3	6,81	0,028

* - в ряде наблюдений имело место сочетание нескольких неврологических синдромов.

При клиническом неврологическом осмотре детей в возрасте 1 год зафиксировано нарушение мышечного тонуса в виде гипотонии у 34,78% пациентов с признаками НДСТ, в группе без признаков НДСТ лишь у 6,81% и ни у одного пациента контрольной группы ($p_{1:2}=0,02$, $p_{1:3}=0,03$).

Исследование моторного и психо-речевого развития обследованных детей показало следующее: в основной группе становление навыков шло с задержкой более выраженной у детей первой подгруппы (в среднем задержка составила 1-2 месяца) ($p<0,001$).

В первые 2-4 месяца жизни статико-моторное развитие в сравниваемых группах не различаются. Отчетливое отставание наблюдаются после 4-месячного возраста, когда ребенок должен освоить навык переворачивания,

сидения, ползания, вставания, ходьбы, что связано со сниженной силой мышц. Сроки становления навыков указаны в таблице 7.

Таблица 7
Средние сроки становления основных моторных навыков (недели жизни). (M \pm m)

Навыки	Основная группа n=90		Контрольная группа n=30	P
	n=46	n=44		
Держит голову	8 \pm 0,08	8 \pm 0,09	4 \pm 0,09	P1:2=0,5, p 1:3<0,001
Поворот головы за движущимся предметом	14 \pm 0,10	14 \pm 0,09	8 \pm 0,09	P1:2=0,5, p 1:3<0,001
Опирается на ручки в положении на животе	16 \pm 0,10	15,9 \pm 0,09	12 \pm 0,08	P1:2=0,43, p1:3<0,001
Переворачивается	21 \pm 0,08	18 \pm 0,11	16 \pm 0,11	P1:2, 1:3<0,001
Сидит	32 \pm 0,09	28 \pm 0,11	23,9 \pm 0,11	P1:2, 1:3<0,001
Ползает	40 \pm 0,24	36 \pm 0,10	31,9 \pm 0,10	P1:2, 1:3<0,001
Стоит при опоре	44 \pm 0,08	40 \pm 0,11	36 \pm 0,10	P1:2, 1:3<0,001
Встает	44 \pm 0,08	40 \pm 0,11	38 \pm 0,10	P1:2, 1:3<0,001
Ходит у опоры	48 \pm 0,09	44 \pm 0,09	40 \pm 0,08	P1:2, 1:3<0,001
Первые самостоятельные шаги	48 \pm 0,09	45 \pm 0,09	42 \pm 0,10	P1:2, 1:3<0,001
Ходит самостоятельно	52 \pm 0,10	49 \pm 0,07	48 \pm 0,09	P1:2, 1:3<0,001

Показатели нервно-психического развития детей оценивались в возрасте 12 месяцев по следующим параметрам: состоянию сенсорной, двигательной активности, речевого развития, эмоциональной сферы, владение навыками, поведенческой и социальной адаптации детей и представлены на рисунке (рис. 2) (указан процент детей, развитие которых соответствовало норме).

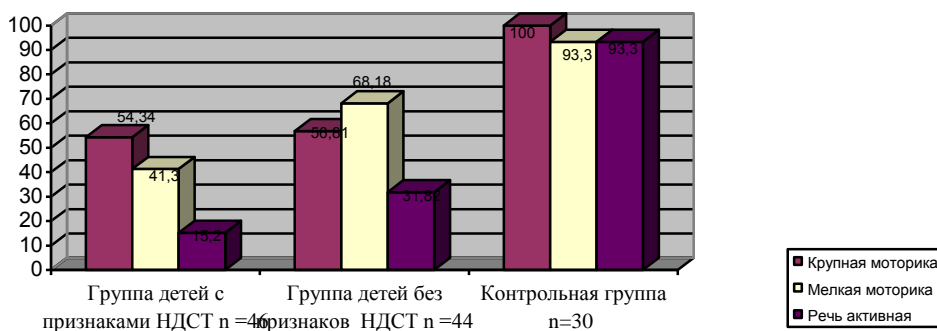


Рис. 2 Показатели нервно-психического развития наблюдаемых больных в возрасте 12 месяцев

Показатели сенсорного развития (зрение, слух) у детей основной и контрольной групп не различались. Такие же данные были получены в

отношении пассивной речи, то есть способности к пониманию ребенком речи взрослого.

Становление навыков крупной моторики происходило с отставанием у детей с ППЦНС по сравнению с детьми контрольной группы. Достоверные различия получены при анализе состояния навыков мелкой моторики, и активной речи (то есть артикуляции и звукопроизношения). У детей с признаками НДСТ достоверно чаще наблюдалось запаздывание становления перечисленных навыков.

Структура неврологической патологии у детей в возрасте 12 месяцев представлена на рисунке (рис. 3).

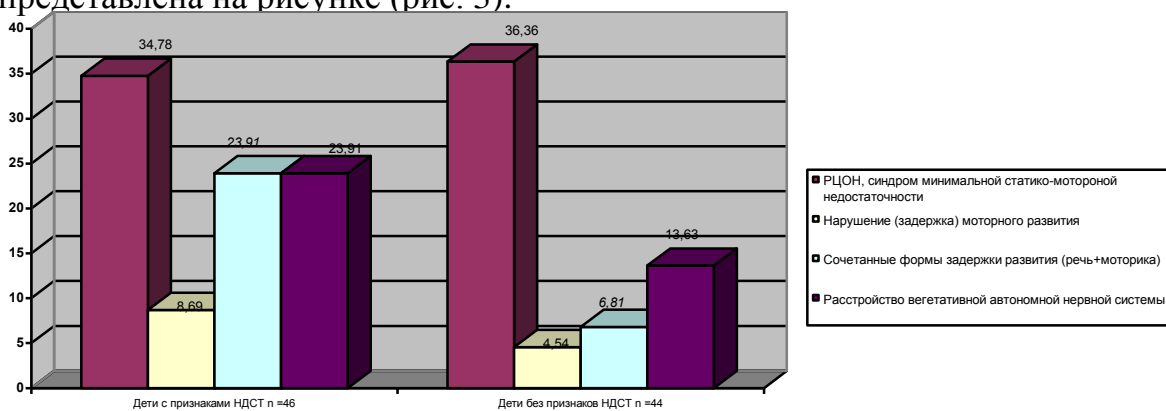


Рис. 3 Структура неврологической патологии у детей основной группы в возрасте 1 год

В возрасте 12 месяцев задержка в развитии отмечалась в группе детей с признаками НДСТ у третьей части пациентов (23,91% сочетанные формы и 8,69% только моторное развитие), в группе пациентов без признаков НДСТ лишь у каждого десятого пациента (6,81% и 4,54%) ($p < 0,001$).

При повторной оценке детей по шкале Фоминой зарегистрировано следующее: контрольная группа и группа без НДСТ сумма баллов осталась прежней; а среди детей с признаками НДСТ количество баллов возросло у части пациентов. Слабость мышц живота и гипермобильность суставов стала встречаться чаще у детей с признаками НДСТ ($p = 0,05$).

Всем наблюдаемым детям проводилось и лабораторно-инструментальное обследование.

При проведении ультразвукового обследования внутренних органов и сердца обнаружены следующие особенности (рис.4).

В группе детей с признаками НДСТ по сравнению с остальными пациентами достоверно чаще встречаются перетяжки или перегиб желчного

пузыря ($p=0,04$), дополнительные хорды левого желудочка ($p=0,02$), признаки дисплазии тазобедренных суставов ($p<0,001$).

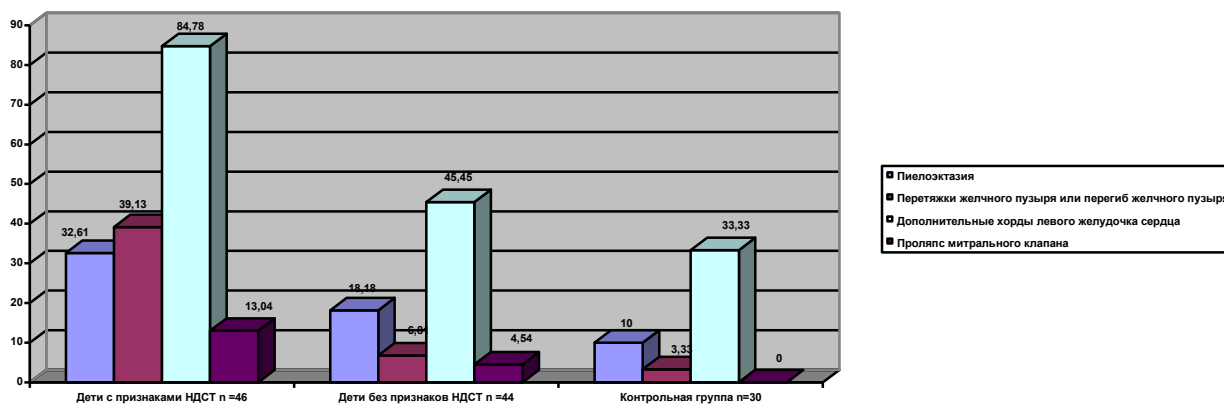


Рис. 4 Частота «малых аномалий» развития внутренних органов и сердца у наблюдаемых детей

В возрасте 8 месяцев жизни у всех обследованных детей определялся уровень гиалуроновой кислоты, С-концевых телопептидов. Исследование не проводилось в более раннем возрасте в связи тем, что, по данным литературы (Zanze M and al., 1999, И.Н. Цветная, 2006), для попыток обнаружения продуктов деградации коллагена в крови необходимо не менее 6 месяцев для их накопления. Результаты указаны в таблице (табл. 8).

Таблица 8

Показатели лабораторных данных ($M \pm m$)

Показатель	Дети с НДСТ (n=46)	Дети без НДСТ (n=44)	Контрольная группа (n=30)	p
Гиалуроновая кислота, нг/мл	$21,88 \pm 1,09^*$	$13,91 \pm 0,46$	$15,37 \pm 0,19$	1:2, 1:3<0,001,
С-концевые телопептиды, нг/мл	$1,75 \pm 0,16^*$	$0,73 \pm 0,11$	$0,75 \pm 0,11$	1:2, 1:3<0,001, 2:3=0,45

Примечание: * - достоверные различия между сравниваемыми группами ($p < 0,05$)

В ходе проведенного лабораторного обследования выявлено (табл. 10), что в группе с признаками НДСТ содержание гиалуроновой кислоты и продуктов деградации коллагена (С-концевые телопептиды) оказалось достоверно выше ($p<0,001$). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем содержания С-концевых телопептидов и количеством признаков НДСТ ($r=0,2$).

С целью определения возможности раннего выявления признаков НДСТ у наблюдаемых больных с ППЦНС проанализирована информативность 138

диагностических признаков. Выделено 11 наиболее информативных, позволяющих диагностировать НДСТ у детей с ППЦНС, начиная с возраста 1 месяц жизни (табл. 9).

Таблица 9

Информативные признаки для ранней диагностики НДСТ у детей раннего возраста

Признаки (П)	Баллы (Б)
<u>Наследственные факторы:</u>	
1. Заболевания, связанные с наличием НДСТ у родственников матери	0,44420
2. Заболевания, связанные с наличием НДСТ у родственников отца	0,32908
3. Заболевания, связанные с наличием НДСТ у матери ребенка	0,59195
4. Заболевания, связанные с наличием НДСТ у отца ребенка	0,48578
5. Отец и мать здоровы	-0,11918
<u>Социальные факторы:</u>	
6. Наличие вредных привычек у матери	0,01886
<u>Акушерский анамнез, особенности течения беременности и родов:</u>	
7. Оперативные роды в связи с аномалиями родовой деятельности	0,36688
<u>Наличие фенотипических признаков НДСТ у ребенка:</u>	
8. Эпикант и /или гипертелоризм глаз	0,07532
9. Повышенная растяжимость кожи	3,19832
10. Грыжи и слабость мышц живота	0,73051
11. Гипермобильность суставов	0,77330
Constant	-2,32650
Формирование НДСТ	$S > 0$

Все имеющиеся у ребенка выше перечисленные признаки суммируются в баллах. Наличие НДСТ для возраста 28 суток – 12 месяцев вычисляется по формуле:

$$S = (\Pi_1 \times B_1) + (\Pi_2 \times B_2) + \dots + (\Pi_{11} \times B_{11}) + \text{Constant}(-2,32650)$$

Где Π – признак, указанный в 1 столбце таблицы диагностики; 1,2,3....11 – номер параметра.

$B_1, B_2 \dots B_{11}$ – число баллов, указанное в столбце для возраста 28 дней – 12 месяцев.

Если $S < 0$, у данного ребенка НДСТ не будет.

Если $S > 0$, у ребенка диагностируют НДСТ.

Чувствительность метода 91,3%.

Специфичность метода составила 93,02%.

Эффективность диагностики НДСТ, проведенной в соответствии с заявленным способом, составила— 92,1%.

Предлагаемый способ позволяет выделить группу с НДСТ для более углубленного обследования и диспансерного наблюдения с достижением стабильной ремиссии клинических проявлений на фоне комплексной терапии.

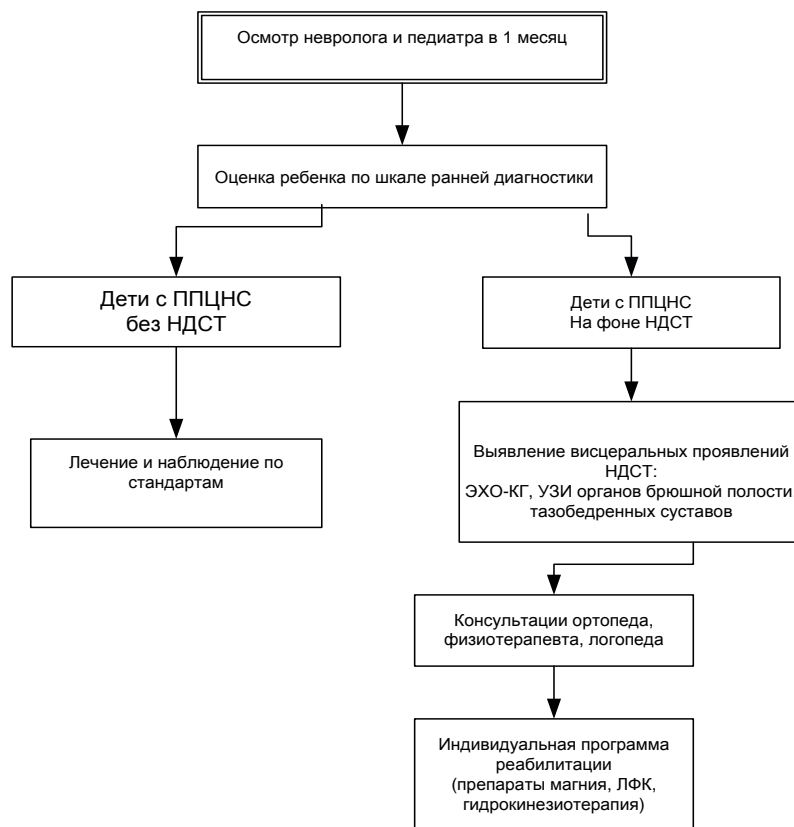


Рис.5 Алгоритм наблюдения детей первого года жизни с ППЦНС.

Учитывая принятую РФ систему организации диспансерного наблюдения детей раннего возраста (Приказ №307 МЗ и СР РФ от 28.04.2007г. «О стандарте диспансерного наблюдения ребенка в течение первого года жизни» и Приказ №254-п МЗСО от 29.05.2001г. «О стандартах амбулаторно-поликлинической помощи в условиях эксперимента») в том числе детей, перенесших церебральную ишемию, нами предлагается дополнение к стандартному алгоритму обследования таких детей, включающий способ ранней диагностики НДСТ (Рис. 5).

ВЫВОДЫ

1 Фенотипические признаки НДСТ регистрируются у 51,1% детей с ППЦНС с первых месяцев жизни. Достоверно чаще у наблюдаемых больных выявляется эпикант, гипертелоризм глаз, грыжи, слабость мышц живота, выраженная гипермобильность суставов.

2 Дети с ППЦНС на фоне НДСТ, как правило, рождаются в семьях, имеющих отягощенность по заболеваниям, ассоциированным с НДСТ, как со стороны матери (нейроциркуляторная дистония, расстройства зрительных функций, болезни костно-мышечной системы), так и со стороны отца (нейроциркуляторная дистония, болезни костно-мышечной системы).

3 В течение первого года жизни у детей с ППЦНС на фоне НДСТ наблюдаются отклонения в состоянии здоровья в виде высокой частоты сердечно-сосудистых нарушений ($p=0,04$), а так же увеличение частоты миотонического синдрома ($p=0,02$).

4 У детей с ППЦНС на фоне НДСТ наблюдается замедление темпов статико-моторного развития, начиная с 4-5 месячного возраста, а так же нервно-психического развития в виде отставания формирования мелкой моторики и активной речи.

5 У детей с ППЦНС на фоне НДСТ с высокой частотой выявляются висцеральные признаки НДСТ (перетяжки или перегиб желчного пузыря), со стороны сердца (дополнительные хорды левого желудочка), а так же повышение в сыворотке крови продуктов метаболизма соединительной ткани (уровень гиалуроновой кислоты, количество С-концевых телопептидов). Между уровнем содержания С-концевых телопептидов и количеством фенотипических признаков найдена прямая корреляционная связь ($r=0,2$).

6 Предложен способ диагностики наличия НДСТ у детей первых месяцев жизни. Эффективность диагностики составляет 92,1%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети с ППЦНС в первые месяцы жизни должны быть оценены на предмет наличия НДСТ

2. К наблюдению за детьми с ППЦНС, сопровождающимися НДСТ, помимо педиатра и невролога необходимо привлекать детского кардиолога, хирурга-ортопеда, логопеда

3. Детям первых месяцев жизни с ППЦНС на фоне НДСТ должно проводиться дополнительное обследование, включающее выявление висцеральных проявлений НДСТ (ЭХО-КГ, УЗИ органов брюшной полости, тазобедренных суставов), а так же возможно определение содержания в сыворотке крови продуктов обмена соединительной ткани

4. Используя информативные признаки и алгоритм, необходимо раннее выявление НДСТ с целью своевременного составления индивидуального плана диспансерного наблюдения и назначения коррекционных мероприятий.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВНС – вегетативная нервная система

ВСД – вегето-сосудистые дисфункции

ГГС – гипертензионно-гидроцефальный синдром

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЛФК – лечебная физкультура

НСГ – нейросонография

НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЭХО-КГ – эхокардиография

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Загребина Е.В. Клинико-морфологические особенности сердца у новорожденных с соединительнотканной дисплазией/ Е.В. Загребина, О.А. Краева, Г.А. Черданцева// Материалы Республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в охране репродуктивного здоровья женщины». Екатеринбург.- 2007.- С. 161-162.

2. Загребина Е.В. Особенности перинатальных поражений ЦНС при соединительнотканной дисплазии у детей/ Е.В. Загребина, Г.А. Черданцева// Материалы Первого конгресса педиатров Урала.- Екатеринбург.-2008.- С. 104.
3. Загребина Е.В. Клинические особенности перинатальных поражений ЦНС при недифференцированной соединительнотканной дисплазии у детей / Е.В. Загребина, Г.А. Черданцева, О.А. Краева и др.//Уральский медицинский журнал. - 2008.- №12.- С.96-99.
4. Загребина Е.В. Состояние здоровья детей первого года жизни с перинатальным поражением центральной нервной системы на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.В. Загребина, С.Ю. Захарова// Материалы итоговой научной сессии кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» и ФГУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздравсоцразвития России».- Екатеринбург. - 2010. - С.57.
5. Загребина Е.В. Состояние здоровья детей младенческого возраста с ППЦНС на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани/ Е.В. Загребина, С.Ю. Захарова// Сборник материалов XV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии».- М.- 2011. -С.301.

Загребина

Елена Владимировна

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ НА ФОНЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии ГОУ ВПО УГМА
Минздравсоцразвития России от 6.05.2011 г.

Подписано в печать 10.05.2011г. Формат 60x84 1/16 Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.
Заказ №_59_. Отпечатано в типографии ФГАОУ ВПО «УрФУ имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина»
г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19.