

На правах рукописи

Овсова Ольга Викторовна

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И
ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННЫХ
ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
У ДЕТЕЙ**

Специальность 14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе Свердловского областного центра планирования семьи и репродукции, Областной детской клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Ковтун Ольга Петровна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Вахлова Ирина Вениаминовна,
доктор медицинских наук, профессор
Черданцева Галина Афанасьевна,

Ведущая организация: Московский НИИ педиатрии и детской хирургии,
Росмедтехнологий, г. Москва

Защита состоится 16 октября 2007 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.208.102.02. при ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава (620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17).

Автореферат разослан «__» _____ 2007 г.

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

Рождественская Е.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Врожденные пороки развития представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему. Актуальность их изучения обусловлена значительным удельным весом данной патологии в структуре младенческой, перинатальной смертности и детской инвалидности (Бочков Н.П., Лазюк Г.И., 1991; Кулешов Н.П., Мутовин Г.Р., 2000, Демикова Н.С., 2005).

Популяционная частота врожденных пороков развития по данным Комитета экспертов ВОЗ колеблется в различных странах от 2,7 до 16,3%, составляя в среднем 4-6%. Дефекты невральной трубки занимают одно из лидирующих мест среди всех выявляемых врожденных аномалий человека -10-30% (Huidi S., Dixian J., 1980; Ромеро Р., Пилу Дж., Дженти Ф. и др., 1994). Истинная частота пороков развития, в том числе центральной нервной системы, остается неуточненной, это связано с трудностями диагностики и различными подходами к их регистрации. Поэтому одной из важных задач медицины является объективизация сбора, учета сведений и верификация полученных данных.

Пороки развития центральной нервной системы представляют обширную полиэтиологическую группу нарушений раннего и позднего онтогенеза. В большинстве случаев удается установить мультифакториальную природу врожденных аномалий. В связи с этим, остается актуальным поиск наиболее информативных факторов риска их формирования, позволяющих прогнозировать вероятность данной патологии и планировать профилактические мероприятия по предотвращению рождения детей с врожденными дефектами. В качестве ведущих причин могут выступать различные сочетанные действия множества факторов. Доказано, что значительный вклад в возникновение врожденных пороков развития у детей вносит исходное состояние здоровья родителей, неблагоприятное воздействие

окружающей среды, инфекции, наследственная отягощенность. До настоящего времени в Свердловской области не проводилось комплексного анализа антенатальных факторов риска и выявления среди них приоритетных.

В рамках общероссийской программы мониторинга ВПР в последние годы стали появляться сведения о частоте и структуре пороков развития в различных регионах России, но результаты исследований, представленные по данной проблеме в литературе немногочисленны и противоречивы. Недостаточно сведений, касающихся исходов ВПР ЦНС, особенностей течения и частоты выявления основных неврологических синдромов, результатов инструментального обследования детей. Нет единой точки зрения относительно применения комплексной диагностики пороков ЦНС в пренатальный и постнатальный периоды.

Таким образом, необходимость клинико-эпидемиологических исследований, объективные трудности прогнозирования и диагностики ВПР ЦНС, а также отсутствие достоверной информации о перинатальных исходах, особенностях течения и катамнестического наблюдения детей, страдающих дефектами невральнoй трубки, послужили основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования

Выявить клинико-эпидемиологические особенности врожденных пороков развития центральной нервной системы у детей и определить прогностическую значимость факторов риска их формирования.

Задачи исследования

1. Установить популяционную частоту и структуру пороков развития по данным регистра врожденной и наследственной патологии Свердловской области.

2. Оценить распространенность, спектр нозологических форм и исходы врожденных пороков развития центральной нервной системы.

3. . Представить клинико-инструментальную характеристику ВПР ЦНС и сопутствующей соматической патологии у детей.

4. Провести катamnестическое наблюдение за детьми с дефектами невральнoй трубки в течение первого года жизни; определить частоту и динамику ведущих неврологических синдромов.

5. . Выделить факторы риска в состоянии здоровья родителей и определить степень их влияния на развитие ВПР ЦНС.

6. Разработать критерии прогноза относительного риска формирования врожденных пороков развития центральной нервной системы у детей.

Научная новизна

Впервые проведено клинико-эпидемиологическое исследование врожденных пороков развития ЦНС у детей Свердловской области. В работе представлены перинатальные исходы дефектов невральнoй трубки и их последствия. Показана взаимосвязь распространенности ряда пороков ЦНС с принадлежностью к полу, возрасту матери. Установлена сезонность колебаний частоты регистрации дефектов невральнoй трубки.

Впервые прослежен катamnез детей с врожденными пороками развития ЦНС в течение первого года жизни. На основании проведенных исследований показана клинико-инструментальная характеристика дефектов, динамика неврологических синдромов и сопутствующей соматической патологии. Указана связь особенностей клинической картины с характером и локализацией врожденного порока.

В отличие от ранее проведенных работ представлен многосторонний анализ факторов риска перинатального периода развития, выявлены наиболее информативные признаки, на основании которых разработано математическое правило прогнозирования относительного риска формирования врожденных пороков развития центральной нервной системы.

Практическая значимость

Полученные в работе результаты эпидемиологических исследований могут быть использованы при планировании необходимого объема медицинской помощи детям с врожденными пороками развития (расчет количества детей, нуждающихся в стационарном и амбулаторном лечении, хирургической коррекции и социальной реабилитации).

Представленные данные о частоте и структуре пороков центральной нервной системы необходимы для врачей пренатальной диагностики при работе с семьями группы риска по ВПР; для разработки тактики ведения беременности и родов при выявлении у плода дефекта невральнoй трубки. Сведения об особенностях течения и частоте неврологических синдромов у детей с ВПР ЦНС позволяют практическим врачам (неврологам, педиатрам, неонатологам) определиться с методами лечения и динамикой наблюдения таких больных.

Разработанное правило прогноза риска возникновения врожденного порока развития ЦНС по наличию неблагоприятных антенатальных факторов у родителей дает основание врачам-генетикам, акушерам-гинекологам прогнозировать исход беременности на этапах планирования деторождения и дородовой диагностики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пороки развития центральной нервной системы являются распространенными врожденными аномалиями детского возраста, в структуре которых преобладают гидроцефалия, анэнцефалия, спинномозговая грыжа и синдром Арнольда-Киари II типа.
2. Врожденные пороки центральной нервной системы характеризуются полисиндромностью клинических проявлений, стойкими неврологическими нарушениями и приводят к формированию инвалидности у подавляющего большинства детей.

3. Совокупность неблагоприятных факторов в анамнезе родителей таких, как наличие соматической и гинекологической патологии, урогенитальных инфекций, наследственной отягощенности влияет на развитие ВПР ЦНС.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделений патологии и хирургии новорожденных, консультативно-диагностической поликлиники Областной детской клинической больницы №1, отделения планирования семьи и медико-генетического консультирования Свердловского областного центра планирования семьи и репродукции г. Екатеринбурга.

Основные положения работы используются при обучении курсантов ФУВ, ординаторов, интернов и студентов педиатрического, лечебно-профилактического и медико-профилактического факультетов на кафедре неврологии детского возраста и неонатологии ГОУ ВПО УГМА.

Апробация материалов диссертации

Основные положения работы доложены и обсуждены на Областной научно-практической конференции «Врожденная и наследственная патология у детей Свердловской области», посвященной 15-летию Свердловского областного центра планирования семьи и репродукции (Екатеринбург, 2005); на научно-практической конференции областного научного общества неврологов и нейрохирургов (Екатеринбург, 2007); на Международном Научном Конгрессе «В.М. Бехтерев – основоположник нейронаук: творческое наследие, история и современность» (Казань, 2007); на II Всероссийской конференции «Детская нейрохирургия» (Екатеринбург, 2007).

Работа апробирована на заседании проблемной комиссии по педиатрии ГОУ ВПО УГМА 13 июня 2007 года.

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 2 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, внедрения результатов в практику здравоохранения и практических рекомендаций. Работа изложена на 174 страницах машинописного текста, включает библиографический список из 195 источников (в том числе 68 зарубежных), 36 рисунков и 24 таблицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на изучении результатов мониторинга и регистра врожденных пороков развития на территории Свердловской области за 2000-2006 гг. Проведен анализ стандартных извещений (форма № 025-11/у-98) и генетических карт детей с врожденными пороками развития центральной нервной системы; историй беременных женщин, находившихся под наблюдением в Свердловском областном центре планирования семьи и репродукции г. Екатеринбурга (главврач – Николаева Е.Б.), у которых в ходе пренатальной эхографии плода выявлен порок ЦНС. Катамнестическое обследование детей осуществлено на базе консультативно-диагностической поликлиники и отделений патологии и хирургии новорожденных Областной детской клинической больницы № 1 (главврач – к.м.н. Боярский С.Н.) и отделения медико-генетического консультирования СОЦПСИР (зав. отделением – к.м.н. Никитина Н.В.). В работе также использованы сведения роддомов (форма № 096у), и патологоанатомических служб г. Екатеринбурга и Свердловской области (форма № 013/у).

Настоящая работа содержит результаты выборочного про- и ретроспективного исследования 362 случаев выявления врожденных пороков развития ЦНС. Нами было выделено 2 группы исследуемых: группа 1 – живорожденные дети (ЖРД) с пороками нервной системы (n=193); группа 2 – мертворожденные (МРД) с пороками ЦНС и элиминированные плоды (ЭП) с выявленными в ходе ультразвукового скрининга дефектами невральнoй трубки (n=169).

В качестве контрольной группы были выбраны новорожденные дети с перинатальным поражением нервной системы, не имевшие врожденных пороков ЦНС (n=100), находившиеся на стационарном лечении в отделениях патологии новорожденных МУ «Детская больница № 5».

Катамнестическое наблюдение детей проводилось в динамике до 6 и в 12 месяцев жизни. Протокол исследования включал сбор перинатального анамнеза, клинико-генеалогический анализ, данные пренатальной диагностики, цитогенетическое исследование, оценку неврологического статуса, инструментальные методы с исследованием функционального и морфологического состояния церебральных и спинальных структур, внутренних органов, консультацию окулиста с описанием глазного дна, консультации нейрохирурга, невролога, генетика и других специалистов.

Пренатальная диагностика проводилась на базе СОЦПСИР в отделении пренатальной диагностики (зав. отделением – Шаманская Е.Ф.) и включала ультразвуковое исследование состояния плода, проводимое на аппарате HDI 5000 (Philips), с использованием трансабдоминального С4-7 МГц и трансвагинального С5-9 МГц датчиков.

В ряде случаев проводился селективный биохимический скрининг беременных группы риска I и II триместра (сывороточные маркеры - ассоциированный с беременностью плазменный белок – А, свободный и общий хорионический гонадотропин человека, альфа-фетопротеин, неконъюгированный эстриол) с применением многофункционального анализатора «Victor» в лаборатории скрининговых программ (зав. лабораторным отделением – Ворошнин В.В., зав. лабораторией – Беляева Т.И.). По медицинским показаниям беременным женщинам назначалась инвазивная диагностика для хромосомного анализа плода - кордоцентез абдоминальным доступом. Материалом для хромосомного анализа служили лимфоциты пуповинной крови плода на стадии метафазы. Осуществлялась дифференциальная окраска хромосом красителем Гимза (G-окраска) на базе цитогенетической лаборатории СОЦПСИР (зав. лабораторией – Сорокина В.А.).

Для объективной оценки состояния органов и систем у детей с ВПР ЦНС на базе ОДКБ № 1 применялись: ультразвуковое исследование головного мозга (НСГ), органов брюшной полости и малого таза, сердца – на аппарате “Карис плюс” FD570A, рентгенография различных отделов позвоночника и черепа. Использовались нейрофизиологические методы исследования: электроэнцефалография (ЭЭГ) – на 8-канальном энцефалографе EEG8S (Венгрия) с нейрокартированием, электронейромиография (ЭНМГ) – на нейромиоанализаторе «НЕЙРОМИАН» (Москва 2000). Электрокардиография (ЭКГ) проводилась на 3-х-канальном электрокардиографе FUKUDA DENSTEL CARDIMAX FX-326 U. Методы нейровизуализации – компьютерная томография (КТ) на томографе «SOMATOM EMOTION» («Siemens», Германия) и магнитно-резонансная томография (МРТ) на томографе Cyroscan T5 («Philips Medical Systems») 40 ГКБ.

Таблица 1.

Объем и методы проведенных исследований

Методы исследования	Объем, n
Клинические осмотры детей, работа с учетной документацией (формы № 096у, № 025-11/у-98, № 013/у, № 112)	612
Пренатальное УЗИ (выявлены пороки развития)	207
Биохимический скрининг сывороточных маркеров беременных	32
Инвазивная пренатальная диагностика (кордоцентез)	59
УЗИ головного мозга (НСГ)	98
МРТ головного и спинного мозга	20
КТ головного и спинного мозга	69
ЭЭГ, ЭЭГ ВМ	14
ЭНМГ	13
ЭКГ	30
УЗИ внутренних органов	56

«Продолжение табл.1.»

УЗИ сердца	17
Офтальмологическое обследование (глазное дно)	56
Цитогенетическое исследование детей	32
Цитогенетическое исследование родителей	37
Всего выполнено исследований	1352

Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики с использованием программы Microsoft Excel, пакета программ STATISTICA for Windows, версия 6.0, Microsoft office Excel 2003 for Windows. Достоверность полученных результатов оценивалась парным методом по t - критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для анализа данных, полученных при обработке протоколов исследования, применялись методы суммарных статистик, графического, корреляционного анализа, в необходимых случаях использовался непараметрический критерий согласия «ХИ-КВАДРАТ» (χ^2) и были приведены соответствующие значения. Для построения правила прогноза относительного риска формирования врожденных пороков развития были привлечены математические методы распознавания образов (дискриминантного анализа), реализованные в пакетах прикладных программ «Statgraphics», «КВАЗАР» (Комплекс Вычислительных Алгоритмов Задач Расознавания) института механики и математики УрО РАН.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение 2000-2006 гг. врожденные аномалии были зарегистрированы у 7593 пробандов, это 88% от всех сведений регистра за этот период. Популяционная частота ВПР в Свердловской области составила в 2000 г. – 27 на 1000 новорожденных (родившихся живыми и мертвыми), 2001г. – 28:1000, 2002г. – 2003 г. – 25:1000, 2004 г. – 26:1000, 2005 г. – 26:1000, 2006 г. – 24:1000.

Первое место по распространенности занимали врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы - 32,5%. На втором месте находились пороки развития костно-мышечной системы - 21%. Третье ранговое место в течение последних семи лет стабильно занимали пороки центральной нервной системы – 10%. Далее регистрировались пороки мочевой – 9,4%, половой системы – 8%. Одинаково часто были представлены множественные врожденные пороки развития и пороки лица и шеи - по 6,7%. Пороки органов пищеварения составили 6,3%.

Результаты мониторинга ВПР показали, что на фоне постепенного увеличения рождаемости наметилась тенденция к снижению частоты регистрируемых пороков развития.

При сравнении полученных результатов распространенности пороков ЦНС «строгого» учета (анэнцефалия, гидроцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле) с данными различных регионов России и международного регистра (EUROCAT) нами отмечено, что в Свердловской области эти показатели были одними из самых высоких в России (рис.1).

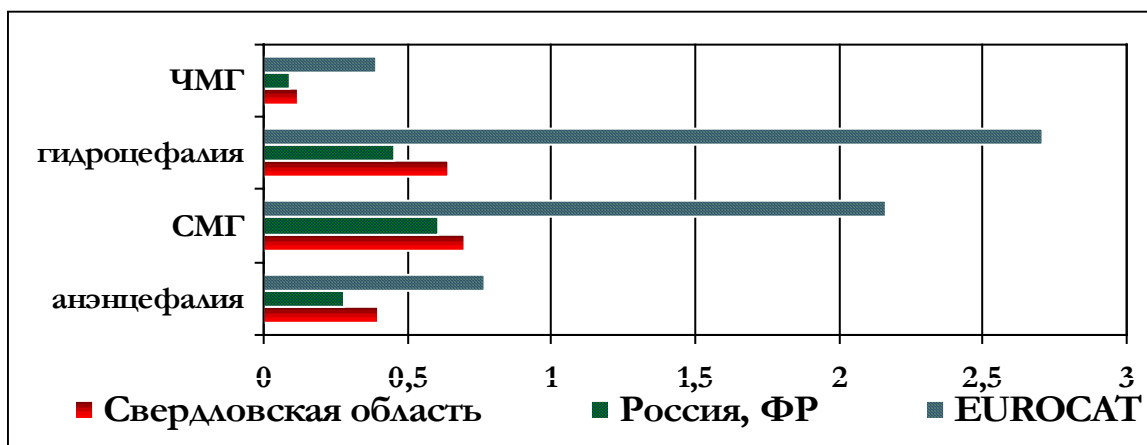


Рис. 1. Частота ВПР ЦНС по данным Свердловской области, российского регистра и EUROCAT (на 1000 рождений)

В структуре врожденных пороков центральной нервной системы наибольшую долю составили изолированные формы, как среди живорожденных детей, так и среди мертворожденных и элиминированных плодов - 53,6%. Одинаково часто регистрировались сочетанные аномалии нервной системы и дефекты невральнoй трубки, входившие в симптомокомплекс множественных врожденных пороков развития – соответственно 23 и 23,4%. При этом в группе 1 преобладали сочетанные пороки нервной системы, а в группе 2 превалировали множественные пороки развития ($p < 0,05$).

Нозологический спектр ВПР ЦНС был представлен разнообразными формами (табл. 2).

Таблица 2.

Частота и нозологический спектр ВПР ЦНС в Свердловской области

Нозологическая форма ВПР ЦНС (код МКБ-10)	Годы						Частота		
	2002		2003		2004		абс.	на 1000	ПЧ
	жрд	мрд, эп	жрд	мрд, эп	жрд	мрд, эп			
Гидроцефалия (Q039)*	21	11	30	25	26	16	129	1,02	1:983
Анэнцефалия (Q000)*	0	25	0	26	0	16	67	0,53	1:1892
Микроцефалия (Q02)*	5	0	2	1	3	0	11	0,09	1:11522
СМГ (Q050- Q059)*	22	9	13	7	9	9	69	0,54	1:1891
ЧМГ (энцефалоцеле) (Q011- Q012, Q018)	7	2	5	0	2	2	18	0,14	1:7042
С.Арнольда-Киари (Q070)	7	10	6	1	6	7	37	0,29	1:3426
С.Денди-Уокера (Q0310)*	3	0	2	0	2	2	7	0,05	1:18107

«Продолжение табл. 2».

Голопрозэнцефалия (Q042)	3	0	3	0	2	2	10	0,07	1:12674
Иниэнцефалия (Q002)*	0	2	0	0	0	3	5	0,04	1:25350
Вр.аномалии мозолистого тела (Q040)*	12	0	11	1	15	1	40	0,32	1:3169

Где * $p < 0,05$ в сравниваемых группах

К наиболее распространенным порокам относились врожденная гидроцефалия - 35,6%, пороки спинного мозга и позвоночника (преимущественно спинномозговая грыжа) - 23% и анэнцефалия - 18,5%. К умеренно частым врожденным аномалиям можно отнести синдром Арнольда-Киари II типа - 10,2%, аномалии мозолистого тела (агенезия, гипоплазия) - 11% и черепно-мозговую грыжу (энцефалоцеле) - 5% (рис.2).

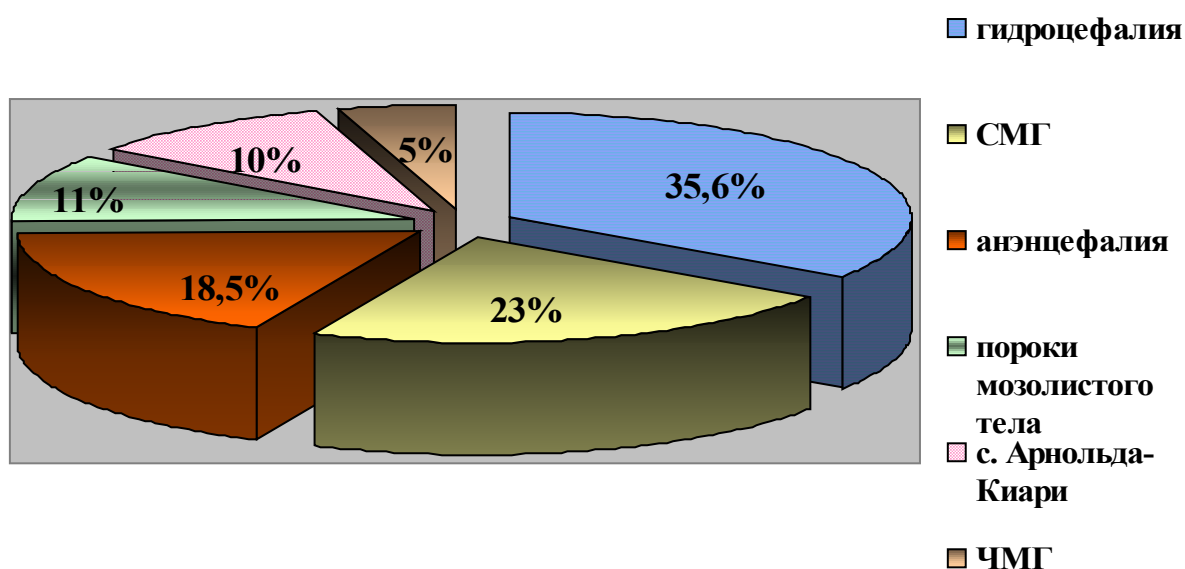


Рис.2. Структура диагноза ВПР ЦНС.

Сочетанные аномалии были представлены комбинацией из 2-х - 31,3%, 3-х - 44,5% и большего количества дефектов центральной нервной системы. - 24,2%. Пороки внутренних органов, сочетавшиеся с пороками центральной нервной системы, затрагивали практически все системы организма. Наибольший удельный вес составили аномалии костно-мышечной - 42%, мочевой системы -

30,5%, а также пороки органов пищеварения -27%, сердца – 24,7%, лица и шеи – 22,4%.

Исходы ВПР ЦНС были представлены следующим образом: 53% - живорожденные дети, из них каждый пятый ребенок погиб в течение первого года жизни. Основной причиной гибели детей стала декомпенсация основного дефекта и присоединение осложнений инфекционного характера. Мертворожденные составили 7%. Значительная доля случаев рождения детей с дефектами невральной трубки была предотвращена – 40%.

Практически одинаково было соотношение плодов и детей с ВПР центральной нервной системы по полу: 54% - женский, 44% - мужской, 2% - пол не известен. Статистически значимые половые различия были получены только для гидроцефалии, которая чаще встречалась среди плодов и детей мужского пола и анэнцефалии, иниэнцефалии, преобладавших в женской популяции.

Нами проведен графический анализ влияния сезонности на частоту пороков центральной нервной системы. Наибольшее количество ДНТ зафиксировано в начале года (январь, февраль). Соответственно максимальное число аномальных зачатий пришлось на весенние месяцы (апрель, май). Не исключается, что данный факт может быть связан с явлением гиповитаминоза, в том числе дефицитом фолиевой кислоты, и сопряжен с увеличением риска возникновения фолат-зависимых дефектов невральной трубки.

При анализе неблагоприятных факторов антенатального периода нами установлено, что плоды с анэнцефалией чаще встречались у женщин юного возраста, моложе 19 лет. Пик приходился на возраст матери - 15 лет. Гидроцефалия, наоборот, чаще регистрировалась у детей и плодов от женщин старше 35 лет. Для других ДНТ нами не выявлено риска в зависимости от возраста родителей (средний возраст матерей - $25,9 \pm 0,3$ лет, отцов – $29,2 \pm 0,5$ лет).

Отягощенный акушерский анамнез установлен у 46% матерей, патологическое течение настоящей беременности имели 95% исследуемых женщин. У половины женщин обнаружены заболевания гинекологической сферы.

Среди преморбидных факторов риска значительную долю составила экстрагенитальная патология матерей (80%). Необходимо отметить, что соматические болезни в большинстве случаев имели различные сочетания. Так, два и более заболеваний выявлено у 42%, три и более – у 18% женщин. В структуре экстрагенитальной патологии у матерей преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (25%), органов зрения (23%), эндокринной и мочевыделительной систем (по 22% соответственно).

Не менее важная роль среди факторов риска принадлежала урогенитальным инфекциям, в том числе входящим в TORCH – комплекс, выявленным у 74 % женщин. Среди возбудителей наиболее часто были обнаружены уреоплазмоз - 13,5%, герпетическая - 15% и цитомегаловирусная инфекции – 11%.

Клинико-генеалогический анализ показал отягощенность по врожденной и наследственной патологии у 9,7% семей. Из них у 4,7% родителей обнаружены пороки развития, в том числе нервной системы. Хромосомная и моногенная патология зарегистрирована в анамнезе, соответственно у 0,8% и 0,3% семей. Инбридинг родителей установлен в одном случае.

Среди социальных факторов риска необходимо отметить профессиональную деятельность родителей, связанную с производственными «вредностями» (16,3%) такими, как радиоактивное, ультразвуковое и электромагнитное излучение, контакт с химическими соединениями. Нами обнаружена взаимосвязь частоты возникновения лиссэнцефалии (агирии) у ребенка с воздействием радиоактивного излучения на отца в анамнезе ($r = + 0,58$); между работой мамы с лаками и врожденным пороком развития плода в анамнезе ($r = +0,7$). Полученные коэффициенты корреляции указывают на достаточно тесную связь прогноза и указанных патологических состояний. Это также

подчеркивает мультифакториальную природу большинства пороков развития центральной нервной системы.

Для оценки степени влияния антенатальных факторов на формирование пороков нервной системы мы провели сравнительный анализ между основной группой (плоды и дети с ВПР ЦНС, $n=362$) и контрольной группой (дети с ППЦНС, без дефектов невральной трубки, $n=100$). Для сравнения нами были выделены наиболее распространенные и информативные признаки (21 признак). В основной группе среди факторов риска преобладали соматические болезни, гинекологическая патология, наличие урогенитальных инфекций у матери, угроза выкидыша в I и II триместре в течение настоящей беременности отягощенный наследственный анамнез ($p<0,05$, рис.3).

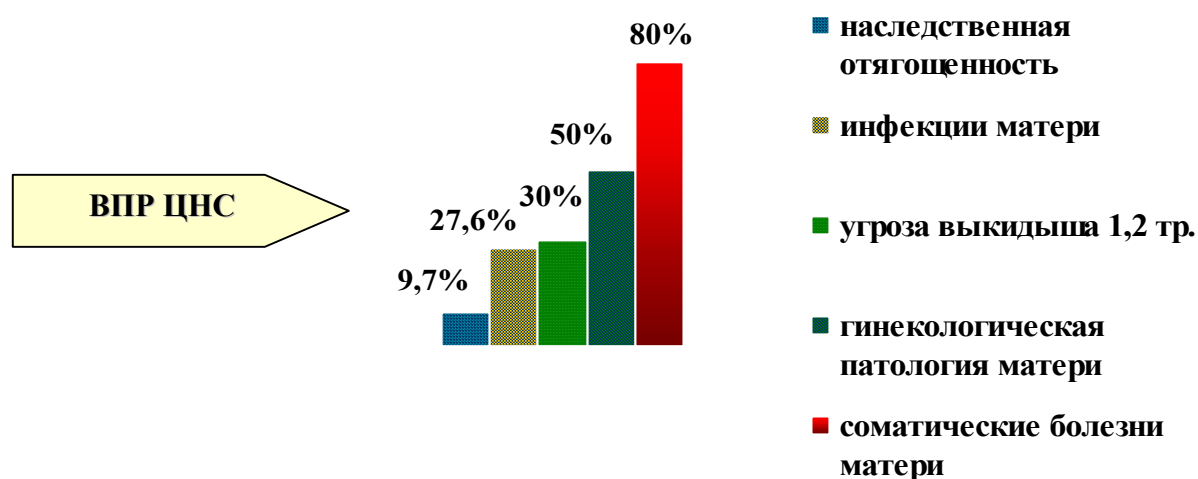


Рис. 3. Ведущие факторы риска по формированию ВПР ЦНС у детей

В контрольной группе достоверно чаще регистрировалось наличие у родителей вредных привычек, анемии матери до и в течение настоящей беременности, гестоза в I,II триместре, хронической фетоплацентарной недостаточности. Очевидно, перечисленные факторы играют ключевую роль в перинатальном поражении ЦНС у детей ($p<0,05$, рис.4).

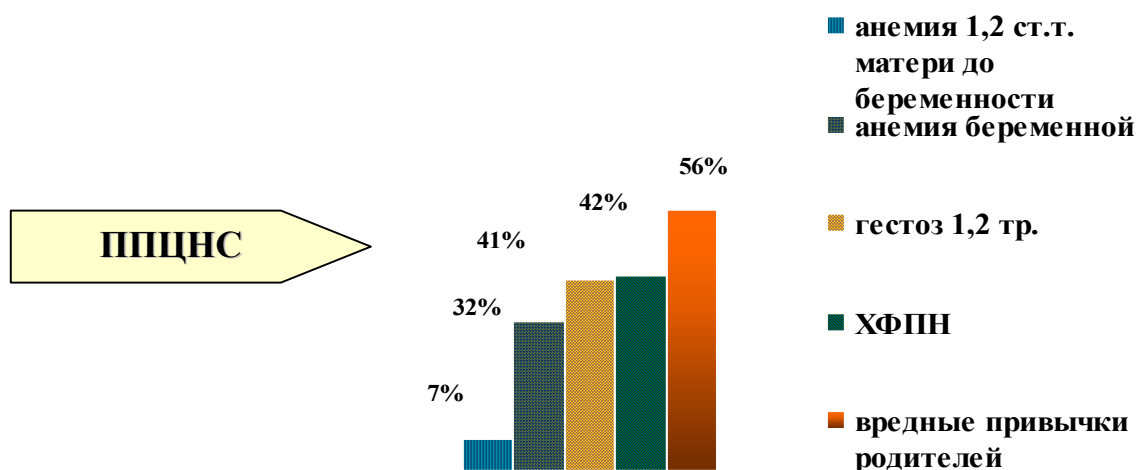


Рис. 4. Ведущие факторы риска по формированию ПП ЦНС у детей

С помощью математического метода дискриминантного анализа нами проведено прогнозирование относительного риска возникновения врожденных пороков ЦНС и перинатального поражения ЦНС по наличию неблагоприятных антенальных факторов. Нами сформирована группа признаков в анамнезе родителей в сравниваемых группах (21 признак) и составлен рейтинг их информативной значимости. На основании выделенных информативных признаков составлен диагностический тест для прогнозирования относительного риска формирования ВПР центральной нервной системы. Интегративный прогностический индекс (ИПИ) рассчитывается по формуле: сумма произведения фактора риска в анамнезе и коэффициента веса, пропорционального значению информативности признака, вычисленного программой распознавания, и константы, составляющей ($- 0,31$). Если рассчитанный по прогностическому правилу результат будет укладываться в числовой промежуток меньше нуля ($S < 0$), то наличие имеющихся факторов соответствует относительному риску формирования врожденного порока развития центральной нервной системы. Если результат будет укладываться в числовой промежуток больше нуля ($S > 0$), то имеющиеся неблагоприятные факторы определяют возникновение у ребенка перинатального поражения ЦНС. Полученное правило прогноза имеет уровень чувствительности - 83,7%, специфичности - 70,7% и эффективности - 80,9%. Данный тест можно

использовать на этапе дородовой диагностики и для медико-генетического консультирования семей при планировании деторождения.

Оценивая состояние новорожденного в первые часы и дни жизни, отмечено, что в удовлетворительном состоянии находилось только 18% детей. Тяжелое состояние регистрировалось у 17,6%, средне тяжелое – у 64,4% младенцев. Все они в первые часы жизни развили клинику отека мозга и легких, КРДС. Недоношенными I - III степени родилось 13,5% детей.

При клинической характеристики детей с пороками ЦНС выявлено, что неврологическая симптоматика определялась характером врожденного дефекта. Необходимо также отметить, как правило, тяжелую клиническую картину у больных. В неврологическом статусе у обследованных детей в возрасте до 6 месяцев преобладали ликвородинамические нарушения (80%), изменения со стороны черепных нервов (III, IV, VI, VII, IX, XII пары ЧН; 63%), общемозговая симптоматика (55%). Одним из наиболее частых неврологических нарушений у детей с пороками развития ЦНС являлось поражение двигательной сферы. Грубые двигательные расстройства в виде парезов и параличей отмечались у 56% новорожденных. Двигательные нарушения нередко осложнялись ортопедическими изменениями у детей (19%), которые проявлялись в старшем возрасте (двусторонняя косолапость, укорочение конечности, контрактура голеностопных и коленных суставов и другие). При наблюдении детей в течение первого года жизни, у трети из них выявлены осложнения инфекционного характера такие, как менингит, менингоэнцефалит, вентрикулит, разрыв и инфицирование оболочек мозга. Нарушение функции тазовых органов регистрировалось у 29% новорожденных со спинномозговыми грыжами, как по центральному, так и по периферическому типу. Судороги наблюдались у 4% детей, характеризовались серийным течением и резистентностью припадков к антиэпилептической терапии.

К 12 месяцам жизни в клинической картине у 45% детей сохранялись стойкие изменения двигательной сферы (парезы, параличи), у 44% - ликвородинамические нарушения (в том числе субкомпенсированная гидроцефалия), у 16,6% - расстройства тазовых функций. Задержка психического и речевого развития выявлена соответственно у 16,6% и 14% обследованных с ВПР ЦНС. У 5,2% детей диагностирована симптоматическая эпилепсия, у 2,6% больных сформировался детский церебральный паралич.

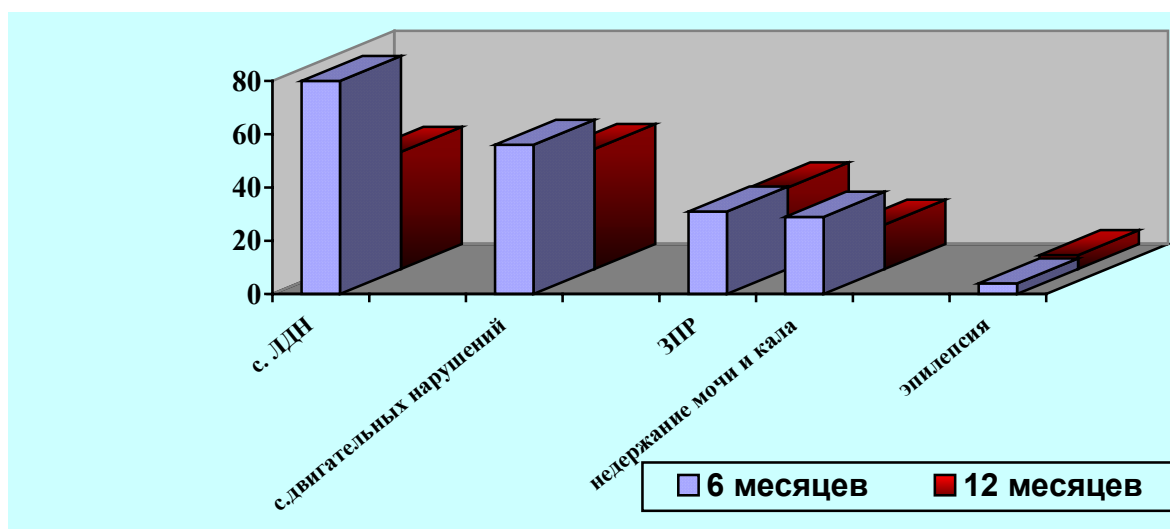


Рис.5. Динамика ведущих неврологических синдромов у детей (%).

Сопутствующая соматическая патология была выявлена у 96 детей (53%). Обследованная группа отличалась полиорганностью поражения. У 54% детей регистрировалось от двух до четырех заболеваний. Обращает на себя внимание частое вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой (35%), костно-мышечной системы (19%) и органов зрения (21,8%). Нередко основному дефекту у детей сопутствовали анемия (17%), патология почек и мочевыводящих путей (16%). Фенотипические особенности наблюдались у 63% обследованных детей. У них выявлялось от 3-х до 7-9-и малых аномалий развития, что являлось показанием для динамического наблюдения за ребенком, проведения кариотипирования и ультразвукового исследования внутренних органов.

Хромосомный анализ проводился у 16,6% детей (n=32). У 30 детей был выявлен нормальный кариотип, у 2-х – естественный полиморфизм.

Хирургическая коррекция была проведена 73 детям с ВПР ЦНС. Основную долю составили операции шунтирующего типа (вентрикуло-субгалеальное и вентрикуло-перитонеальное шунтирование, n=31), грыжесечение СМГ и ЧМГ, с дальнейшей пластикой дефекта невральной трубки (n=34). У всех детей отмечена компенсация состояния после хирургического лечения.

Таким образом, врожденные пороки центральной нервной системы занимают одно из лидирующих мест по частоте среди врожденных аномалий развития в Свердловской области. Представленные в работе результаты подчеркивают важность совершенствования профилактических мероприятий, организация которых зависит от взаимного сотрудничества медико-генетической, акушерско-гинекологической, педиатрической служб здравоохранения. В результате проведенного исследования исходного состояния здоровья родителей нами разработано правило прогноза относительного риска формирования врожденных пороков развития центральной нервной системы на основании анамнестических данных, которое можно использовать на этапе планирования деторождения и дородовой диагностики.

ВЫВОДЫ

1. В структуре врожденных пороков развития по данным мониторинга Свердловской области по частоте лидируют аномалии органов кровообращения – 32,5%, костно-мышечной – 21%, нервной – 10%, мочевой – 9,4% и половой систем – 8%.
2. Результаты пренатальной диагностики и эпидемиологического анализа доказали высокую распространенность ВПР ЦНС, в структуре диагноза которых преобладали врожденная гидроцефалия, спинномозговая грыжа, анэнцефалия и мальформация Арнольда-Киари II типа.

3. Исходы ВПР ЦНС были представлены в 53 % случаев живорожденными детьми, в 7% - мертворожденными. В 40% случаев дефекты невральнoй трубки выявлены у плодов в ходе ультразвукового скрининга и рождение детей с пороками ЦНС предотвращено.
4. В клинической картине в неонатальном периоде у детей с ВПР ЦНС доминировали ликвородинамические нарушения, поражение черепных нервов, двигательные расстройства, нарушение функции тазовых органов. К 12 месяцам жизни 92% обследованных детей сформировали резидуальную цереброспинальную органическую недостаточность за счет нарушений двигательной сферы, гидроцефалии, задержки психо-речевого развития.
5. Приоритетными факторами риска формирования ВПР ЦНС являются следующие: наличие соматической и гинекологической патологии, урогенитальных инфекций, угрозы прерывания беременности в I, II триместрах и отягощенного наследственного анамнеза у матери.
6. Риск возникновения врожденных пороков развития ЦНС зависит от исходного состояния здоровья родителей. На основании совокупности неблагоприятных факторов в анамнезе родителей с помощью методов математической обработки данных (дискриминантный анализ) возможно прогнозирование относительного риска формирования ВПР ЦНС и ППЦНС у детей с чувствительностью 83,7%, специфичностью 70,7%, эффективностью 80,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети с ВПР ЦНС требуют динамического наблюдения педиатра с участием генетика, невролога, нейрохирурга и окулиста.
2. Для объективной оценки состояния здоровья ребенка с ВПР ЦНС необходим комплекс диагностических мероприятий, включающий сбор семейного

анамнеза, клиническое обследование, методы нейровизуализации (КТ, МРТ головного и спинного мозга), НСГ, ЭЭГ, ЭНМГ, ультразвуковое исследование внутренних органов, при множественном характере поражения – кариотипирование.

3. Полученные в ходе исследования данные об особенностях течения, динамики неврологических синдромов и исходах ВПР ЦНС, можно использовать в работе пренатального консилиума для информирования супружеских пар о прогнозе жизни и здоровья ребенка, родившегося с дефектом невральнoй трубки.

4. Семьям, где родился ребенок с пороком развития, необходимо проведение медико-генетического консультирования по прогнозу здоровья потомства, проведение периконцепционной профилактики при планировании повторного деторождения.

5. Анализ анамнестических данных об исходном состоянии здоровья родителей необходим для прогнозирования относительного риска врожденных пороков развития ЦНС у плода и будущего ребенка.

6. Беременные женщины, страдающие соматической патологией, с отягощенным акушерско-гинекологическим и наследственным анамнезом подлежат наблюдению в центре планирования семьи и репродукции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ковтун О.П. Анализ структуры врожденных пороков развития ЦНС на основании данных пренатального ультразвукового скрининга [Текст] / О.П.Ковтун, О.В.Овсова // Актуальные вопросы перинатальной неврологии: сб. матер. Приволжской окружной научно-практической конференции. Пермь, 22-23 октября, 2003г. – Пермь, 2003. - С.128-130.
2. Ковтун О.П. Оценка использования пренатального ультразвукового метода для выявления врожденных пороков центральной нервной системы

- [Текст] / О.П.Ковтун, Е.Б.Николаева, О.В. Овсова //Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2003. - №2. - С.46-48.
3. Ковтун О.П. Основы медицинской генетики [Текст]: методические рекомендации для студентов и врачей постдипломной подготовки /О.П.Ковтун, О.В.Овсова, Е.Б.Николаева; УГМА. – Екатеринбург: Издательство ООО «Рекламное агенство «АртМедиа», 2003. – 74 с.
 4. Овсова О.В. Наследственные болезни с поражением нервной системы [Текст] / О.В.Овсова // Павлов Г.В. Введение в медицинскую генетику: руководство / Г.В.Павлов, О.П.Ковтун, Н.В.Никитина. – Екатеринбург: Изд-во «Академкнига», 2004. – С.147-189.
 5. Ковтун О.П. Анализ врожденных аномалий ЦНС по данным мониторинга ВПР на территории Свердловской области за 2002-2003 гг. [Текст] / О.П.Ковтун, О.В.Овсова // Сб. матер. IX Всероссийского съезда неврологов. Ярославль, 29 мая-2 июня, 2006. – Ярославль, 2006. - С.187.
 6. Ковтун О.П. Особенности структуры диагноза, клинической картины у детей с ВПР ЦНС [Текст] / О.П.Ковтун, О.В.Овсова // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: сб. матер. V Российского Конгресса. Москва, 24-26 октября, 2006 г. – М., 2006. - С.208.
 7. Овсова О.В.Врожденные аномалии развития центральной нервной системы [Текст]: / О.В.Овсова // Подростковая медицина: руководство для врачей / Под ред. А.М. Чередниченко, А.И. Ястребова – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2006. – С.429-441.
 8. Ковтун О.П. Мониторинг врожденных пороков развития нервной системы в Свердловской области [Текст] / О.П.Ковтун, О.В.Овсова // Актуальные проблемы педиатрии: сб. матер. XI Конгресса педиатров России. - Москва, 5-8 февраля, 2007. – М., 2007. - С.314-315.
 9. Овсова О.В. Популяционно-эпидемиологическая и клиничко-анамнестическая характеристика врожденных пороков развития центральной нервной системы на территории Свердловской области [Текст]

/ О.В.Овсова, О.П.Ковтун // Уральский Медицинский Журнал. – 2007. - №3 (31). - С.54-58.

10. Ковтун О.П. Эпидемиология врожденных пороков развития центральной нервной системы в Свердловской области [Текст] / О.П.Ковтун, О.В.Овсова // Детская нейрохирургия: сб. матер. II Всероссийской Конференции. Екатеринбург, 27-29 июня, 2007. – Екатеринбург, 2007. - С.58

11. Ковтун О.П. Распространенность и нозологический спектр врожденных пороков развития ЦНС на территории Свердловской области за 2002-2004 гг. [Текст] / О.П.Ковтун, О.В.Овсова // Неврологический вестник. Журнал имени В.М. Бехтерева. - 2007. – Т.XXXIX, Выпуск 3. – С.140-144.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПР – врожденный порок развития

ВУИ – внутриутробная инфекция

ДНТ – дефект невральной трубки

ЖРД - живорожденные

КРДС – кардиореспираторный дистресс - синдром

КТ – компьютерная томография

ЛДН – ликвородинамические нарушения

МРД - мертворожденные

МРТ – магнитно-резонансная томография

НСГ – нейросонография

ППЦНС – перинатальная патология центральной нервной системы

ПЧ – популяционная частота

СМГ – спинномозговая грыжа

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность

ЧМГ – черепно-мозговая грыжа

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМГ – электронейромиография

ЭП – элиминированные плоды

ЭЭГ – электроэнцефалография

TORCH – комплекс – основные возбудители внутриутробных инфекций (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, хламидиоз, уреаплазмоз)