

ПРОБЛЕМЫ НЕВРОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

О.В. Ковтун, О.В. Овсова, Е.Б. Николаева

СОМАТОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Введение

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. Пороки развития центральной нервной системы представляют обширную полиэтиологическую группу нарушений раннего и позднего онтогенеза. В большинстве случаев удается установить мультифакториальную природу врожденных аномалий. Недостаточно сведений, касающихся исходов ВПР ЦНС, особенностей течения и частоты выявления основных неврологических синдромов, результатов инструментального обследования детей.

Целью настоящего исследования явилось выявление клинических особенностей пороков развития центральной нервной системы у детей; определение частоты и динамики ведущих неврологических синдромов.

Материалы и методы

Работа основана на изучении результатов мониторинга и регистра врожденных пороков развития на территории Свердловской области за 7 лет. Проведен анализ стандартных извещений (форма № 025-11/у-98) и генетических карт детей с ВПР ЦНС; 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 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.

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 (НСГ, КТ и МРТ, ЭЭГ, ЭНМГ и др.), внутренних органов, консультацию окулиста с описанием глазного дна, консультации нейрохирурга, невролога, генетика и других специалистов.

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.

Результаты и обсуждение

В течение последних 7-и лет средний многолетний показатель популяционной частоты ВПР в Свердловской области составил 26 случаев на 1000 новорожденных (включая мертворожденных). В структуре врожденных пороков развития по данным мониторинга по частоте лидировали аномалии органов кровообращения – 32,5%, костно-мышечной – 21%, нервной – 10%, мочевой – 9,4% и половой систем – 8%.

Результаты пренатальной диагностики и эпидемиологического анализа доказали высокую распространенность ВПР ЦНС (2,6 на 1000). Исходы ВПР ЦНС были представлены в 53 % случаев живорожденными детьми, 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 невральнoй трубки была предотвращена – 40% (элиминированные по медицинским показаниям плоды).

В структуре врожденных пороков центральной нервной системы наибольшую долю составили изолированные формы (53,6%). К наиболее распространенным порокам относились врожденная гидроцефалия - 35,6%, пороки спинного мозга и позвоночника (преимущественно спинномозговая грыжа) - 23% и анэнцефалия – 18,5% (у элиминированных плодов). 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%.

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%.

У 58% детей (n=112) ВПР ЦНС были выявлены в роддоме. Это в основном пороки развития, легко выявляемые при внешнем осмотре – спинномозговая и черепно-мозговая грыжи, гидроцефалия и множественные пороки развития. В 23% (n=44) случаев ДНТ у детей были обнаружены в течение первого полугодия жизни, для их выявления потребовалось использование методов нейровизуализации (НСГ, КТ, МРТ головного и спинного мозга). К таким порокам относились аномалии мозолистого тела и мозжечка, арахноидальные кисты, микроцефалия, в ряде случаев гидроцефалия.

Оценивая состояние новорожденных в первые часы и дни жизни, отмечено, что в удовлетворительном состоянии находилось только 18% (n=35) детей. Тяжелое состояние регистрировалось у 17,6%, все они развили клинику отека мозга и легких, КРДС; состояние средней тяжести – у остальных 64,4% младенцев. Средняя оценка по шкале Апгар у детей на первой минуте жизни составила $5,8 \pm 0,05$ баллов, на пятой – $6,3 \pm 0,09$ баллов, что соответствует гипоксии легкой степени тяжести. 13,5% детей с ДНТ (n=26) родилось недоношенными. Инфекционные заболевания (сепсис, ВУИ) отмечались у 5% детей (n=10).

В неонатальном и в раннем детском периоде на наличие сопутствующей соматической патологии была обследована половина детей с ВПР ЦНС (n=96). На основании клинических и параклинических исследований у 58% детей были установлены и подтверждены от одного до семи сопутствующих соматических заболеваний. Отмечено, что чаще у детей было выявлено от двух до трех и четырех соматических проблем (54%). Неонатальный и ранний детский период у детей отличался полиорганностью поражения. В структуре сопутствующих заболеваний у детей с ВПР ЦНС обращает на себя внимание частое вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, органов зрения, опорно-двигательного аппарата, кровеносной системы, почек и мочевыводящих путей,

Среди патологии сердечно-сосудистой системы (35%) преобладали нарушения, отражающие гипоксическое повреждение миокарда и физиологическую незрелость. У 33% детей была выявлена функциональная кардиопатия (n=63). Электрокардиография проводилась 15,5% пациентов (n=30). При этом патологические изменения обнаружены в 80% случаев (n=24). У детей были выявлены нарушение процессов реполяризации, диффузные изменения в миокарде, блокада ножек пучка Гиса, нарушение внутрижелудочковой проводимости, синусовая аритмия и тахикардия, повышенная электрическая активность желудочков, признаки гипертрофии желудочков. Учитывая частоту выявления синдрома ВВД (45%) у обследованных детей, можно говорить о значимом вкладе патологии сердечно – сосудистой системы в соматоневрологический портрет новорожденного с ВПР ЦНС.

Патология органов зрения была представлена следующими нарушениями (21,8%): ретинопатия недоношенных 2-4 степени тяжести, очаговый хориоретинит, повлекший за собой дегенерацию сетчатки обоих глаз и глаукому; гиперметропия. У 17 детей отмечались пороки развития: врожденный горизонтальный нистагм – 8, гипоплазия зрительных нервов – 4, врожденная колобома сетчатки и зрительных нервов обоих глаз – 2, анофтальмия – 2, макророрнеа – 1. Также у 59 человек отмечалась ангиопатия сосудов сетчатки, обусловленная внутричерепной гипертензией.

Ортопедическая патология отмечалась у значительного числа пациентов и носила преимущественно вторичный характер по отношению к основному дефекту (19%). У детей были выявлены такие нарушения, как 2-сторонняя косолапость, вальгусная деформация стоп, врожденный вывих бедренной кости и тазобедренного сустава, тугоподвижность суставов (коленного, голеностопного), артрогрипоз нижних конечностей, дисплазия тазобедренных суставов, патология позвоночника – гиперлордоз поясничного отдела, врожденный сколиоз, деформация тела позвонка. Среди аномалий костно-мышечной системы выявлялись полидактилия и синдактилия пальцев кистей и стоп, косорукость, аксиальная эктромелия, гипоплазия бедренных и аплазия большеберцовых костей, аномалия окостенения ребер.

Патология органов кроветворения была представлена в основном анемией 17% (n=33). Среди болезней почек и мочевыводящих путей (16%) были выявлены двусторонняя пиелозктазия – 9, пиелонефрит – 4, хроническая инфекция МВП – 4. Также у детей регистрировались аномалии мочевой системы в 5% случаев. Среди аномалий встречались одно- и двусторонний гидронефроз, сегментарный мегауретер, парауретральная киста, гипоплазия почки, подковообразная почка, нефроптоз. Данные нарушения подтверждались соответствующими изменениями на УЗИ, в общем анализе мочи.

Изменения со стороны органов пищеварения (13,5%) были представлены как легкими транзиторными нарушениями, так и тяжелым энтероколитом, осложненным кишечным кровотечением. Наибольшее число случаев составили дисбактериоз кишечника, энтероколит, синдром раздраженного кишечника, деформация желчного пузыря.

Болезни органов дыхания чаще носили воспалительный характер или были обусловлены осложнениями, возникшими после длительного проведения искусственной вентиляции легких (12%).

Метаболические расстройства представляли значимую часть сопутствующей патологии у младенцев – 10%. У детей отмечалась гипербилирубинемия первой – третьей степени – 19. Средний показатель общего билирубина находился в пределах $136,5 \pm 13,2$ мкмоль/л. Повышение происходило за счет непрямого билирубина и было связано с большей частотой транзиторных желтух и непрямым гипербилирубинемиям в этом возрасте. В динамике, все дети

продемонстрировали нормализацию показателей билирубина в течение неонатального периода.

В 9% случаев у детей было подтверждено носительство внутриутробной инфекции (TORCH – группы): персистирующая цитомегаловирусная – 5, герпетическая инфекции – 2, токсоплазмоз – 3.

Изменения со стороны иммунной системы у детей носили транзиторный характер, и подтверждались данными УЗИ и иммунограммы.

Хирургическая патология обнаружена у 6,7% новорожденных: одно- и двусторонняя пупочная грыжа, пахово-мошоночная грыжа, киста семенного канатика, сообщающаяся водянка обоих яичек, омфалит.

Среди эндокринных нарушений (3,6%) были выявлены транзиторный гипотиреоз, врожденный и субклинический гипотиреоз, эутиреоз.

У большинства детей 63% (n=121) регистрировалось большое количество (от 3 до 7-9) малых аномалий развития (МАР). МАР (дисгенезия, дисплазия и т.д.) – это стойкое морфологическое изменение, не выходящее за пределы вариаций границ строения органа и не сопровождающееся нарушениями его функции. «Малые» аномалии могут говорить о повышенном риске наличия тяжелого порока развития. Выявление данных изменений фенотипа ребенка требует динамического наблюдения за ним и проведения цитогенетического и ультразвукового исследований (табл.1).

Таблица 1

Спектр малых аномалий развития у детей с ВПР ЦНС

Часть лица или тела	МАР	Число случаев, n
Череп	долихоцефалия, микроцефалия, акроцефалия, брахицефалия	15
Лицо	плоское, узкое, гемигипертрофия лица	4
Глаза	голубые склеры, глазной гипо- и гипертелоризм, эпикант, анти- и монголоидный разрез глаз, энофтальм, птоз и др	34
Нос	выступающая переносица, широкий кончик носа, удлинённый фильтр, короткий нос	7
Уши	низкорасположенные, диспластичные, оттопыренные ушные раковины, дизотия	13
Рот	высокое, готическое небо, ретрогения, прогнатия, микрогения, микрогнатия, рот «купилона»	17
Шея	короткая, крыловидные складки на шее, гемангиома области шеи	3
Грудь	гипертелоризм сосков, добавочный сосок, гемангиома	4
Туловище	диспропорция телосложения, каудальная	3

	ямка, участки пигментации, втяжения кожи	
Конечности	1-2 – сторонняя поперечная ладонная борозда, укорочение конечностей брахидактилия, клинодактилия патологическое положение пальцев кистей и др.	10
Кожа и ее дериваты	гипертрихоз, светлые волосы, повышенный рост волос, липома	8

Цитогенетическое исследование было проведено 16,6% детей (n=32). У большинства новорожденных выявлен нормальный кариотип: 46,XX – 16, 46,XY – 14. В 2-х случаях обнаружен естественный полимофизм - 46,X.Yqh+ - увеличение длины (размера) гетерохроматинного района в длинном плече хромосомы Y; 46,XX, 22ps+ - увеличение размера спутников на коротком плече хромосомы 22.

Неврологическая симптоматика с различной степенью тяжести наблюдалась у всех детей в исследуемой нами группе и зависела от характера врожденного дефекта. Развернутая клиническая картина поражения нервной системы у половины детей (55%) отмечалась уже с первого дня жизни (n=106). При этом быстрая декомпенсация врожденного порока нервной системы наступила у 23% детей (n=45) и у 14,5% (n=28) привела к летальному исходу в течение первого месяца жизни. У 32% новорожденных развитие неврологических нарушений выявлялось на первом месяце жизни; у 9% - в течение первых 6-и месяцев, и у 4% детей манифестация неврологических синдромов выявлялась к концу первого года.

Общемозговую симптоматику демонстрировали 55% новорожденных (n=106). У детей отмечались такие симптомы, как выраженное беспокойство, негативизм, вялая реакция на осмотр, «спонтанный» рефлекс Моро, тремор подбородка и конечностей, гиперестезия. При осмотре головы доминировали признаки, свидетельствующие о ликвородинамических нарушениях: патологическая прибавка окружности головы, превышение диастаза большого родничка и малого родничка, краниальных швов (сагиттального, венечного), расширение подкожных вен головы.

Очаговая неврологическая симптоматика преобладала над общемозговой у детей в нашем исследовании – у 80% (n=155). Изменения при обследовании черепных нервов (ЧН) зафиксированы у 63% детей (n=121). Из них наиболее часто отмечено страдание III, IV, VI пары: сходящееся и расходящееся содружественное косоглазие, горизонтальный и ротаторный нистагм, двусторонний экзофтальм, двусторонний птоз, отсутствие фиксации взгляда. Симптомы центрального пареза лицевого нерва были у 15% обследованных детей. Клиника периферической нейропатии VII пары ЧН – асимметрия лицевой мускулатуры, в покое и при плаче, лагофтальм, симптом Белла, слабое сосание, снижение рефлексов орального автоматизма отмечалась у 8% новорожденных.

Наиболее частые неврологические симптомы у детей с ВПР ЦНС связаны с поражением двигательной сферы. Двигательные нарушения были зафиксированы у 56% новорожденных (n=108). При обследовании двигательной системы отмечены отклонения во всех параметрах: тонусе, силе, сухожильных рефлексах, выполнении врожденных рефлексов спинального автоматизма. Степень тяжести двигательных нарушений напрямую зависела от имеющегося у ребенка врожденного дефекта. Так, у всех детей со спинномозговыми грыжами имелось ограничение спонтанной двигательной активности, стойкие парезы или параличи конечностей. Часто нарушения в двигательной сфере осложнялись ортопедическими изменениями в старшем возрасте – отставание в развитии мышц нижних конечностей и тазового пояса, формирование сколиоза грудного и поясничного отделов позвоночника, парез стоп типа «*pes calcaneus*» и «*pes excavatus*», укорочение конечности, контрактуры голеностопных и коленных суставов (19%).

Симптомы, отражающие недостаточность вегетативной нервной системы, отмечены у 45% детей (n=87). Были обнаружены изменения окраски кожи (мраморность, акроцианоз, периоральный цианоз), изменение температуры кожи (похолодание кистей, стоп, неустойчивая температура тела), патология потоотделения (гипергидроз ладоней и стоп), гипер- или гипосаливации. Также у 5% детей со спинномозговой грыжей выявлялись вегетотрофические изменения в виде отека нижних конечностей.

Выраженные ликвородинамические нарушения отмечались у 80% обследованных детей (n=154). Данные изменения чаще носили прогрессирующий характер, отмечались у детей с врожденной гидроцефалией, спинномозговой и черепно-мозговой грыжей, синдромом Арнольда-Киари, и были напрямую связаны с этими грубыми анатомическими дефектами. Следствием этих пороков развития являлись гиперпродукция ликвора, нарушение его резорбции и аномальное накопление в полости черепа, расширение ликворосодержащих пространств и ликворных путей, повышение внутричерепного давления. Среди клинических проявлений гипертензионно-гидроцефального синдрома у новорожденных выявлялись метеозависимость, общее беспокойство, гиперестезия, спонтанный тремор конечностей и подбородка, диссомния, частые срыгивания, не связанные с кормлением, патологические изменения при осмотре головы, наличие глазных симптомов (симптом Грефе, «заходящего солнца», страбизм, экзофтальм, нистагм). При измерении окружности головы у 27% детей отмечалось увеличение ее размера выше 2 стандартных отклонений от возрастной нормы.

Нарушение функции тазовых органов отмечались у 29% детей (n=56), имевших спинномозговую грыжу. Характер поражения зависел от локализации грыжи. Так нарушение мочеиспускания и дефекации по центральному типу (задержка мочи и кала) отмечалось у 26% обследованных детей (n=51). У 3% детей (n=5) было выявлено расстройство функции тазо-

вых органов по периферическому типу (недержание мочи, кала). Также отмечалась слабость сфинктера заднепроходного отдела прямой кишки, выпадение анального рефлекса – 5%.

Осложнения инфекционного характера были выявлены у 30% обследованных детей (n=58). В большинстве случаев воспалительные процессы сопровождали детей со спинномозговыми грыжами (54%), в том числе с открытой формой дизрафии и врожденной гидроцефалией (22%), часто после операций – грыжесечение и шунтирующего типа. Среди данных осложнений у пациентов были зарегистрированы: ликворея, менингит, менингоэнцефалит, венитрикулит, разрыв и инфицирование оболочек спинного мозга.

У 4% детей (n=8) в период новорожденности зарегистрирован судорожный синдром. Отмечались тонические, клонические и тонико-клонические судороги генерализованного характера.

У 37% детей (n=72) помимо основного дефекта отмечалось перинатальное поражение ЦНС. При этом генез поражения мозга в перинатальный период был следующим: гипоксический – в 40%, гипоксически-ишемический – в 52%, ишемически-геморрагический – в 8% случаев. Перинатальное поражение мозга являлось неблагоприятным фоном у исследуемых детей с пороками, способствовало формированию стойких неврологических нарушений, декомпенсации со стороны основного дефекта.

Среди инструментальных методов исследования детям были проведены нейросонография (n=98), компьютерная томография головного и спинного мозга (n=69), магнитно-резонансная томография головного мозга (n=19). Применение нейровизуализирующих методов диагностики позволило выявить или подтвердить врожденный дефект развития нервной системы у ребенка, оценить состояние церебральных и спинальных структур после проведенного оперативного вмешательства. Нейрофизиологические исследования использовались у детей со спинномозговой грыжей (ЭНМГ, n=13), при этом во всех случаях отмечались патологические изменения. Электроэнцефалография и ЭЭГ-видеомониторинг были проведены у 14 детей. В 70% случаев выявлялись отклонения от нормы. Офтальмологическое исследование было назначено 56 больным. На глазном дне у 84% детей наблюдалась картина, отражающая внутричерепную гипертензию.

К 12 месяцам жизни у всех обследованных детей сохранялись неврологические проблемы. 92% пациентов (n=172) сформировали функциональные и органические остаточные явления - резидуальную церебральную недостаточность (РЦОН). Из них у 45% детей (n=87) отмечалась задержка статико-моторного развития (ЗСМР) и двигательные нарушения (СДН), у 44% - ликвородинамические нарушения, у 16,6% (n=32) - задержка психического развития (ЗПР), у 14% (n=27) - задержка речевого развития (ЗРР), у 16,6% (n=32) – нарушение функции тазовых органов (преимущественно энурез, энкопрез). У 2,6% пациентов (n=5) исходом

ВПР ЦНС стала клиника ДЦП (детского церебрального паралича). В 5,2% случаев у детей развивалась симптоматическая эпилепсия (n=10). В клинике отмечались генерализованные тонико-клонические, парциальные пароксизмы с вторичной генерализацией, миоклонические, атонические абсансы, характеризовавшиеся серийным течением и резистентностью к противосудорожной терапии. У 5 детей уже в первом полугодии жизни наблюдался дебют эпилепсии, регистрировались полиморфные пароксизмы. Два ребенка сформировали клинику синдрома Веста: инфантильные спазмы, задержку нервно-психического развития, характерные изменения на электроэнцефалографии (ЭЭГ) – наличие гипсаритмии. У двух детей была диагностирована эпилептическая энцефалопатия раннего младенческого возраста (синдром Отахары). В обоих случаях отмечались тонические спазмы с 1-го месяца жизни, их серийное течение, тяжелое отставание в психомоторном развитии, паттерн «угнетение-разряд» на ЭЭГ.

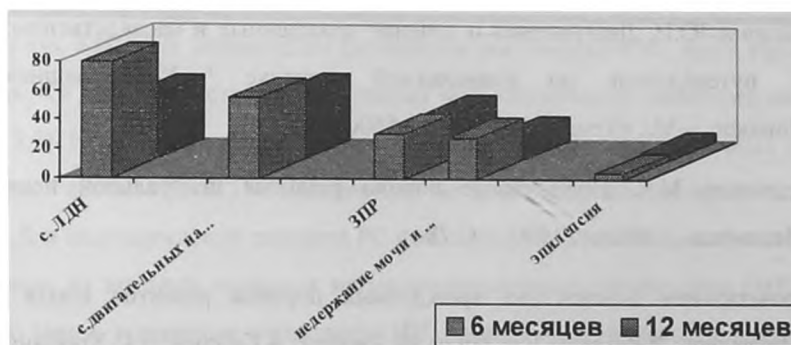


Рисунок 1. Динамика неврологических синдромов у детей с ВПР ЦНС

Заключение

Таким образом, дети с ВПР ЦНС демонстрировали частую отягощенность соматического статуса полиорганным характером. Выявлено преобладание поражения органов и систем, страдание которых вторично по отношению к основному неврологическому дефекту – органы зрения, костно-мышечная система; также чувствительных к гипоксическому воздействию – стенки ЖКТ и кардиомиоцитов, эпителий почечных канальцев. Клиническая картина у большинства пациентов характеризовалась полисиндромностью и торпидностью течения, присоединением новых синдромов в процессе заболевания. Формирование множественной патологии соматической сферы у младенцев значительно влияло на скорость и степень репаративных процессов в нервной системе и препятствовало в дальнейшем нормализации ее состояния в течение всего периода наблюдения.

Оценивая особенности неврологических синдромов у детей с ВПР ЦНС, необходимо отметить тяжелую клиническую картину, грубые изменения в различных сферах. В неврологическом статусе у обследованных детей до 6 месяцев жизни преобладали ликвородинамические нарушения – 80%, поражение ЧН -63%, грубые двигательные расстройства – 56% и общемозговая симптоматика – 55%. К 12 месяцам жизни у большинства детей (92%) отмечались стойкие неврологические нарушения резидуального характера, которые привели к формированию у них инвалидности.

Список литературы

1. Аномалии развития: иллюстрированное пособие для врачей / В.С.Баранов, В.А.Блинова, Д.К.Верлинская, Д.В.Воронин, Ю.А.Гармашов, А.Ю. Гармашов, О.В.Иванова, А.С.Иова, Т.И.Кадурина и др.: под ред. В.В.Красильникова. – СПб.: Фолиант, 2007. – 336с.
2. Барашнев Ю.И. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей: путеводитель по клинической генетике / Ю.И.Барашнев, В.А.Бахарев, П.В.Новиков. – М.: «Триада-Х», 2004. – 560с.
3. Недзьведь М.К. Врожденные пороки развития центральной нервной системы / М.К.Недзьведь. – Минск, 1990. – С.78.
4. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода / Пер. с англ. М.В.Медведева; Р.Ромеро, Дж. Пилу, Ф.Дженти, А.Гидини, Д.С.Хоббинс. – М.: Медицина, 1994. – 520с.
5. Тератология человека: руководство для врачей / Под ред. Г.И.Лазюка. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 1991. – 480с.
6. Основы перинатологии: учебник / Под ред. проф.Н.П.Шабалова, проф. Ю.В.Цвелева. – Изд.3-е. – М.: «МЕД пресс – информ». – 2004. – 640 с.
7. Congenital malformation of the brain: pathological, embryological, clinical, radiological and genetic aspects [Text] / M.Norman, B.McGillivray, D.Kalousek. - Oxford University Press, 1995. - 350 p.