

Литература

1. Бережанская С. Б., Писарева А. А., Майорова Е. В., Литвинова Г. В. Типы центральной гемодинамики в ранний неонатальный период. Сборник материалов XI конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 5-8 февраля 2007, 75-76.
2. Кельмансон И. А. Отсроченный риск кардиоваскулярной патологии, ассоциированный с малой массой тела при рождении. Рос. вестник перинат. и педиатр. 1999. №2. 12-172.
3. Макарова Е. Е. Перинатальные исходы и состояние новорожденных при многоплодных родах: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. М.,2003. 23с.
4. Маслянюк Н. А. Состояние новорожденных детей от многоплодной беременности после экстракорпораль-ного оплодотворения. Автореф.дис. ... канд.мед.наук. М., 2005. 22с.
5. Леонтьева И. В. Лекции по кардиологии детского возраста, М: ИД Медпрактика-М, 2005, 536 с.
6. Федерякина О. В., Виноградов А. Ф. Особенности течения периода ранней неонатальной адаптации в зависимости от типа зиготности. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1998. № 2. 34-36.
7. Черкасов Н. С. Заболевания сердца у новорожденных и детей раннего возраста. Ростов-на-Дону, Феникс, 2006, 192 с.
8. Campbell S. Opinion: twin-twin transfusion syndrome: debates on the etiology, natural history and management. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2000. Vol.16: 210-213.

Клинические особенности перинатальных поражений ЦНС при недифференцированной соединительнотканной дисплазии у детей

Е. В. Загребина, Г. А. Черданцева, О. А. Краева, И. А. Газиева, Г. Н. Чистякова

Отделение по изучению физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста, ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Clinic features perinatal damages central nervous system by undifferentiated connective tissue dysplasia of children

E. V. Zagrebina, G. A. Cherdantseva, O. A. Kraeva, I. A. Gazieva, G. N. Chistjakova

Federal Agency of High-Tech Medicine, Ural Research Institute of Maternity and Infancy Welfare, Ekaterinburg, Russia

Резюме

Цель работы: выявление клинико-неврологических особенностей течения перинатальных повреждений ЦНС у доношенных новорожденных и детей первого года жизни с недифференцированной соединительнотканной дисплазией после проведенного анализа ante-интранатального периодов развития, оценки по шкале Л. Н. Фоминой, определению индексов долихостеномии, определения гиалуроновой кислоты, продуктов деградации коллагена и антиядерных антител. Обследовано 90 доношенных детей в периоде новорожденности и в возрасте 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Оценивалось клиническое состояние и неврологический статус ребенка, генеалогический анамнез, состояние здоровья матери, особенности течения беременности. Для выявления фенотипических признаков НСТД использовалась шкала Л. Н. Фоминой (2000 г.). Кроме общепринятых лабораторных методов (общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, уровень сахара крови, АСТ, АЛТ, общий белок, кальций и фосфор крови) в сыворотке крови определяли содержание гиалуроновой кислоты, антиядерные антитела и продукты деградации коллагена. В возрасте 6 и 12 месяцев проводилось УЗИ внутренних органов и ЭХО-КГ, НСГ. Выводы. У детей с СТД в 1,5 раза имело осложненный характер по сравнению с детьми без признаков таковой. При оценке НСТД по шкале Фоминой у детей основной группы показатели превышали контрольное значение (менее 12 баллов). Клинически дети с НСТД характеризовались задержкой становления статических функций и вегето-сосудистыми нарушениями. УЗ-исследование выявило у детей основной группы признаки СТД сердца в 100% и в 36% микроаномалии развития внутренних органов. **Ключевые слова:** дети первого года жизни, соединительнотканная дисплазия, перинатальное повреждение ЦНС, двигательные нарушения.

Resume

The purpose of work: revealing of clinico-neurologic features of current perinatal damages central nervous system at full-term newborns and children of the first year of a life with a undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) after the lead analysis ante-intranatal the periods of development, an estimation on L.N.Fominoj's scale, definition of indexes of an arachnodactyly, definition of a hyaluronic acid, products of degradation of a collagen and antinuclear antibodies. 90 full-term children in the period newborn and in the age of 1, 3, 6, 9 and 12 months are surveyed. The clinical condition and the neurologic status of the child, the genealogical

Е. В. Загребина — очный аспирант;

Г. А. Черданцева — д. м. н., профессор, рук. научного отдела МЦ «Бонум»;

О. А. Краева — к. м. н., рук. научного отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста;

И. А. Газиева — к. б. н., старший научный сотрудник отделения иммунологии и микробиологии;

Г. Н. Чистякова — д. м. н., доцент, руководитель отделения иммунологии и микробиологии.

anamnesis, a state of health of mother, feature of current of pregnancy was estimated. For revealing fenotypic attributes UCTD L.N.Fominoj's scale (2000.) was used. Except for the standard laboratory methods (the general analysis of a blood, the general analysis wet, coprogramm, a level of saccharum of a blood, AST, ALT, the general fiber, a calcium and phosphorus of a blood) in Serum of a blood determined the contents of a hyaluronic acid, antinuclear antibodies and products of degradation of a collagen. In the age of 6 and 12 months it was spent US of internal organs and the ECHO-KG, ultrasonic research of a brain.

Conclusions. At children with СТД in 1.5 times had the complicated character in comparison with children without attributes those. At estimation UCTD on scale L.N.Fominoj's at children of the basic group parameters exceeded control value (less than 12 points). Clinically children with UCTD were characterized by a delay of a becoming of static functions and vegetative-vascular disturbances. Ultrasonic research has taped at children of the basic group attributes СТД of heart in 100 % and in 36 % of microanomaly of development of internal organs.

Введение

В настоящее время под термином «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) понимают аномалию тканевой структуры с уменьшением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения, что приводит к снижению прочности соединительной ткани органов и систем. Следствием этого является расстройство гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, которое сопровождается различными морфофункциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем с прогрессивным течением [7, 5].

Различные факторы могут вызывать мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, ответственных за формирование компонентов матрикса, а так же ферментов, принимающих участие в процессах фибриллогенеза, что может обусловить диспластические изменения у плода [4, 8].

Изучение ДСТ проводится в двух аспектах: молекулярно-генетическом и клинико-патоморфологическом. Синдром соединительнотканной дисплазии определяется как нозологически самостоятельный синдром полигенно-мультифакториальной природы. Диспластические изменения и клинически значимую дисфункцию соединительной ткани связывают с неблагоприятными воздействиями в период онтогенеза: ухудшением экологической обстановки, плохим питанием и стрессами [1].

В последние годы перинатальные повреждения нервной системы становятся одной из ключевых проблем не только неврологии, но и педиатрии [2, 3]. Одним из проявлений является синдром двигательных нарушений, который встречается у каждого четвертого новорожденного.

По мнению большинства неврологов и неонатологов к числу ведущих причин возникновения перинатальных поражений ЦНС относятся гипоксия, инфекции, метаболические и токсические воздействия, травматические факторы, врожденные мальформации [3, 6]. Остается неясным вклад недифференцированной соединительнотканной дисплазии (НСТД) в реализацию различных форм двигательных нарушений.

Материал и методы исследования

Обследованы 90 доношенных детей в периоде новорожденности и в возрасте 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев, которые были разделены на 2 группы сравнения:

I группа — 66 детей с фенотипическими признаками НСТД,

II группа — 24 ребенка без фенотипических признаков НСТД.

Оценивалось клиническое состояние и неврологический статус ребенка, генеалогический анамнез, состояние здоровья матери, особенности течения беременности. Для выявления фенотипических признаков НСТД использовалась шкала Л. Н. Фоминой (2000 г.). Определены степени выраженности НСТД проводилось по сумме баллов. При первой степени НСТД (вариант нормы) сумма баллов не должна превышать 12. При умеренной степени выраженности НСТД сумма баллов может быть больше 12, но меньше 23. У детей с выраженной степенью НСТД сумма баллов всегда больше 23. Кроме общепринятых лабораторных методов (общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, уровень сахара крови, АСТ, АЛТ, общий белок, кальций и фосфор крови) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа уровень гиалуриновой кислоты (набор реагентов Corgenix Hyaluronic Acid BCM Diagnostics USA), содержание продуктов деградации коллагена (набор реагентов для определения содержания концевых тепlopeптидов Serum Cross Laps «Elisa» Nordic Bioscience Diagnostics Дания), методом иммуноферментного анализа скрининг-тест на определение в сыворотке крови антиядерных антител проводили с помощью набора реагентов ANA Combi ORGENTEC Германия, методом иммуноферментного анализа определение антител к белку RNP-70 в сыворотке крови проводили с помощью набора реагентов ANTI-RNP 70 ORGENTEC Германия. В возрасте 6 и 12 месяцев проводилось УЗИ внутренних органов и ЭХО-КГ, НСГ. Ультразвуковой аппарат «Алока-650» (Япония). Датчик с частотой 5,0 мГц. (Номер в Гос.реестре мед. изделий 89/62, Москва, 1996 г.). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с применением пакета прикладных программ STATISTICA

6,0 (StatSoft, USA) — Basis Statistics and Taibls (Distriptive statistics — Advenced), Nonparametric Statistics (Comparing two independent samples). Достоверность результатов оценивалась с применением параметрических критериев.

Результаты

Анализ генеалогического анамнеза показал, что в I группе обследованных детей в 30% случаев матери страдали миопией, причем в половине семей, данная патология выявлялась и у бабушки со стороны матери. Во II группе миопия у матерей встречалась также в 30% случаев, но лишь в 1 случае (4%) выявлялась и у бабушки. Вторым по частоте встречаемости был остеохондроз, которым страдали 11% отцов детей I группы и дедушек со стороны отца. Во II группе данная патология встречалась в 8% случаев только у отцов наблюдаемых детей ($p < 0,05$).

Практически у всех детей I группы (90%) матери имели нарушения осанки в различной степени выраженности. У отцов этот показатель был в два раза ниже (52%). В группе сравнения (II) осанка была нарушена у 16% матерей и отцов ($p < 0,05$).

Нами отмечено, что в I группе в 5 случаях (7,6%) у sibсов обследованных детей выявлен синдром соединительнотканной дисплазии сердца, во II группе все братья и сестры были здоровы.

Проанализированы особенности течения настоящей беременности. У подавляющего большинства матерей беременность протекала с осложнениями в виде гестоза (70% в группе детей с дисплазией и 56% в группе детей не имеющих признаков дисплазии). В I группе в два раза чаще, чем во II женщины переносили острые заболевания во время беременности (31%).

Достоверными были и различия в массе тела при рождении у детей сравниваемых групп: в I группе масса тела равнялась 3560 ± 120 г, во II группе — 3856 ± 95 г. Длина тела при рождении не имела достоверной разницы: у детей I группы составляла 54 ± 4 см, во II группе — 53 ± 3 см.

Тяжесть перинатальных поражений у новорожденных определялась данными нейросонографии (НСГ), как наиболее информативным показателем [5, 6]. Церебральная ишемия I степени выявлялась у 18% и II степени у 9% детей I группы. Во второй группе церебральная ишемия I степени выявлялась чаще и составила 25% детей ($p < 0,05$). Геморрагических поражений не было ни у одного ребенка. Легкая дилатация наружных ликворных пространств обнаружена у 21% детей I группы, и у 41% детей II группы ($p < 0,05$); псевдокисты — у 12% и 25% детей соответственно ($p < 0,05$). НСГ без

патологии была зафиксирована у 22 детей I группы (33%), и у 5 детей II группы (20%) ($p < 0,05$).

При оценке индексов долихостеномелии было выявлено, что соотношение размах рук/рост у всех детей I группы составляло $> 1,03$ ($p < 0,05$). У детей II группы этот показатель был менее единицы. Оценка НСТД по шкале Л.Н.Фоминой (2000) I группа находилась в диапазоне от 12 до 23 баллов. Во II группе — сумма баллов у каждого ребенка составляла менее 12 баллов ($p < 0,05$), что оценивается как вариант нормы.

У всех детей II группы по данным ЭХО-КГ выявлены дополнительные хорды, в 9% случаев пролапс митрального клапана I степени. Во II группе по данным ЭХО-КГ патологии не обнаружено.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, проведенное у детей в возрасте 6 месяцев, выявило в I группе наличие пиелозктазии и/или утолщение стенок лоханок (26% случаев), аномалии формы желчного пузыря (10% случаев). Данная патология во II группе не встречалась.

У всех детей в возрасте 6 месяцев проведено биохимическое исследование сыворотки крови: определение концентрации гиалуриновой кислоты, обнаружение С (концевых) телопептидов (продукты деградации коллагена I типа), скрининг-тест на антиядерные антитела. Антиядерные антитела не обнаружены ни у одного ребенка. Концентрация гиалуриновой кислоты в I группе была выше и составила $24,206 \pm 3,2$ нг/мг, во II группе — $15,105 \pm 3,4$ нг/мг ($p > 0,05$); уровень продуктов деградации коллагена в I группе также превосходил таковой во второй группе и равнялся $2,490 \pm 0,49$ нг/мл, во II группе — $1,670 \pm 0,12$ нг/мл ($p > 0,05$).

Неврологический статус характеризовался некоторыми особенностями клинических проявлений в обеих группах. Двухсторонняя пирамидная недостаточность диагностирована одинаково часто (85%) в обеих группах, но в I группе выявлено снижение тонуса мышц спины, в отличие от детей II группы, где такого не наблюдалось. Отмечалась задержка двигательных навыков. Так в 6 месяцев установлено, что в I группе самостоятельно не сидели 83% детей (55 пациентов), 13% детей сидели с «круглой» спиной и лишь 3% (2 ребенка) сидели самостоятельно. Во II группе данным навыком овладели 70,8% детей (17 пациентов), лишь треть детей приобрела этот навык позднее 6 месяцев ($p < 0,05$).

Синдром вегето-сосудистых дисфункций встречался у третьей части всех детей в 3 и 6 месяцев (частота 31% в обеих группах), но в I группе симптоматика была более богатой и

проявлялась в виде: метеозависимости, похолодании конечностей, положительного симптома Арлекина, мраморности кожного покрова, красного дермографизма. В группе сравнения отмечалось лишь изменение дермографизма (по типу симпатикогонии).

Гипертензионный и/или гидроцефальный синдром трансформировался к 1 году в гидроцефалию в I группе у 25 детей (в том числе у 5 пациентов на фоне персистирующей ЦМВ-инфекции), что составило 37,8%, во II группе гидроцефалия сформировалась лишь у 3 человек (12,5%), во всех случаях выявлялась персистенция ЦМВ ($p < 0,05$).

Всем детям проводилась реабилитация, включающая курсы сосудистых и ноотропных препаратов, физиолечение (массаж, тепловые процедуры, электролечение, лечебная физкультура, по показаниям иглорефлексотерапия). Четверть пациентов посещала бассейн, их родители обучались проведению лечебной физкультуры в домашних условиях. Двигательные нарушения у пациентов к 1-му году купировались в 100% случаев во II группе детей, и в 70% случаев в I группе. Дети, которым не проводилась ЛФК в полном объеме в возрасте 12 месяцев, по-прежнему оставались на учете у невролога (таблица).

Обсуждение

Результаты исследования, проведенные в двух сравнительных группах детей с перинатальными поражениями ЦНС, показали неоднозначность влияния клинических признаков НСТД на течение и исход заболевания. Прежде всего, необходимо отметить достоверные отличия в уровне концентрации гиалуроновой кислоты и продуктов деградации коллагена в обеих подгруппах, определенных в возрасте 6 месяцев. Большие значения указанных показателей свидетельствует о неполноценности соединительной ткани и более быстром ее обновлении. Клиническим подтверждением этого являются следующие признаки у детей I группы доминирует мышечная гипотония и выраженные вегето-сосудистые нарушения, гидроцефальный синдром реализуется в гидроцефалию, несмотря на комплексную терапию в течение первого года жизни.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Перинатальные поражения ЦНС в сочетании с клиническими признаками НСТД проявляются выраженным миотоническим и

Таблица Исходы перинатальных поражений ЦНС в детей в возрасте 12 месяцев

Признаки	1 группа (n=66)		2 группа (n=24)	
	абс.	%	абс.	%
Здоров	12	18	6	25
Пирамидная недостаточность	31	47**	11	46**
Миотонический синдром	7	11*	0	0
Задержка моторного развития	8	12*	4	17*
Задержка речевого развития	4	6	2	8
Вегето-сосудистая дисфункция	4	6	1	4
Гидроцефалия	25	38*	3	12,5*

Примечание. * — суммарное количество признаков превышает 100%, т.к. в части случаев было их сочетание, ** — $p < 0,05$ достоверность различий между группами детей.

гидроцефальным синдромами, вегето-сосудистыми дисфункциями и задержкой становления двигательных навыков на первом году жизни.

2. Клинически выраженные фенотипические признаки НСТД, как правило, сопровождаются мальформациями внутренних органов: сердце (100%), почки (26%), желчного пузыря (10%).

3. Наличие в крови повышенных уровней гиалуроновой кислоты и продуктов деградации коллагена подтверждает наличие НСТД у детей с перинатальными поражениями ЦНС.

4. Общепринятые комплексы терапии, включая активную физиотерапию, массаж, гимнастику в первой группе (НСТД) не привели к желаемым результатам и требуют разработки дополнительных методов реабилитации.

Литература

1. Абакумова (Фомина) Л. Н. Клинические формы соединительнотканной дисплазии у детей. Учебное пособие. 2000 г.
2. Барашнев Ю. И. Неонатальная неврология: действительность, иллюзии и надежды. Акушерство и гинекология. 1993. 2. 14-18.
3. Барашнев Ю. И. Перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных. В кн.: Руководство по безопасному материнству. М.: Триада-Х, 1998. 35-39.
4. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). СПб: «Невский диалект», 2000. 271с.
5. Нечаева Г. И., Конев В. П., Викторова И. А., Шилова М. А., Друк И. В., Вершинина М. В. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти. Росмединские вестн. 2004. 3. 25-32.
6. Сидорова И. С., Аснис Н. П., Макаров И. О. Ультразвуковая диагностика перинатальных повреждений центральной нервной системы у плода и новорожденного. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1995. 3. 15-18.
7. Шилев Р. Р., Шальнова С. Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. Вопросы современной педиатрии. 2003. 2: 5: 61-67.
8. Paape A., Devereux R. B., Dietz H. C., Hennekam R. C. M., Pyeritz R. E. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genetics. 1996; 62: 417-426.