МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ им. И. К. АХУНБАЕВА

Диссертационный совет Д 14.20.609

На правах рукописи

УДК 616.-071+616-053.2+616.-056.52

ЖИХАРЕВА ВЛАДА ВИКТОРОВНА

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ: ПОСЛЕДСТВИЯ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек – 2025

Работа выполнена на базе отделения патологии перинатального периода Национального центра охраны материнства и детства.

Научный руководитель: **Узакбаев Камчибек Аскарбекович**

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ведущая организация: КГМА им. И. К. Ахунбаева (720054, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 90)

Защита диссертации состоится .. апреля 2025 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.20.609 по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева и Национального центра охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, в конференц-зале. Идентификатор конференции в режиме онлайн защиты диссертации в **Zoomwebinar:** 93321963779, код доступа – 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Национального центра охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720038, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 190) и на сайте http://kgma.kg.

Автореферат разослан апреля 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Врожденные пороки развития (ВПР) представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему. Актуальность их изучения обусловлена значительным удельным весом данной патологии в структуре младенческой, перинатальной смертности и детской инвалидности [1].

Популяционная частота ВПР по данным Комитета экспертов ВОЗ колеблется в различных странах от 2,7 до 16,3%, составляя в среднем 4-6% Дефекты нервной трубки занимают одно из лидирующих мест среди всех выявляемых врожденных аномалий ребенка -10-30% [2]. 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 ВПР у детей вносит исходное состояние здоровья родителей, неблагоприятное воздействие окружающей среды, инфекции, наследственная отягощенность.

Недостаточно сведений, касающихся особенностей течения и частоты выявления основных неврологических синдромов, результатов инструментального обследования детей и исходах ВПР ЦНС, их хирургической коррекции, что очень важно для планирования реабилитационных мероприятий. Нет единой точки зрения относительно применения комплексной диагностики пороков ЦНС в пренатальный и постнатальный периоды.

Осуществление первичной и вторичной профилактики ВПР невозможно также без оценки состояния здоровья матери, качества её жизни и среды. Течение беременности и роды являются решающими факторами формирования здоровья ребёнка.

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

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями или основными научно-исследовательским работами

Диссертация выполнялось в рамках комплексной темы НЦОМиД «Медицинская реабилитация, качество жизни и социальная адаптация детей при некоторых патологических состояниях с высокой вероятностью неблагоприятных исходов и инвалидизации» № гос. Регистрации _____

Цель исследования: представить структуру клинико-неврологических синдромов врожденных пороков развития нервной системы у детей для разработки критериев прогнозирования исходов и обоснования путей оптимизации ранней диагностики и программ реабилитации.

Задачи исследования:

1. Оценить возможности прогнозирования формирования ВПР нервной системы у детей с учетом факторов риска в Кыргызской Республике.
2. Изучить частоту и структуру врожденной патологии нервной системы у детей.
3. Изучить возрастную динамику клинических проявлений, и исходы неврологических синдромов у детей с различными формами врожденной патологии нервной системы.
4. Изучить ведущие клинические синдромы и разработать посиндромный алгоритм ранней диагностики ВПР ЦНС
5. Изучить клиническую и функциональную эффективность программы Раннего Вмешательства при у детей с ВПР нервной системы.

Новизна исследования:

- Впервые в КР разработана и научно обоснована концепция этапного выявления ВПР ЦНС. Показана значимость и сила влияния на разных сроках антенатального периода факторов риска на развитие ВПР ЦНС.
- Впервые в КР установлено что в структуре факторов, определяющих риск формирование ВПР ЦНС у плода, по прогностической значимости доминировали медицинские риски отягощенного акушерского анамнеза **(**Σ ПК=350,9), далее в порядке убывания –здоровье родителей (УГИ)

(Σ ПК=96,75), бытовые и экологические (Σ ПК=23.96), социальные и биологические факторы (отягощенная наследственность, родственный брак) (Σ ПК=7,29).

- Установлено преобладание в структуре ВПР ЦНС у детей врожденной гидроцефалии (34,02%), спинномозговой дизрафия (20,8%), дисмиелинизациии (15,97%), реже - агенезия мозолистого тела (7,6%), прозэнцефалия (7,6%), аномалия Денди Уокера (5,5%), мультикистозная энцефаломаляция (4,86%), септооптическая дисплазия (4,16%), микроцефалия (1,3%).
- Впервые в КР установлено, что у детей с ВПР ЦНС, выявленными в неонатальном периоде, чаще встречаются ликвородинамические нарушения (92,8) с тенденцией к снижению их частоты к трем годам жизни (48,07). В 3-х летнем возрасте в 2 раза снижается вероятность выявленных у новорожденных двигательных нарушений (67,8% против 28,8%), в 3 раза - нарушений функций тазовых органов (57,14% против 15,38%). Относительно стойкие изменения со стороны черепно-мозговых нервов, судорожный синдром, симптомы задержки психомоторного развития, предопределяли тяжелые исходы ВПР ЦНС: ДЦП (27,08), эпилепсия (8,33%), гидроцефалия (20,13%), которые чаще выявлялись у детей в 3 года и старше.
- Впервые в КР была разработана система клинико-функциональной диагностики ВПР ЦНС в зависимости от возрастных особенностей их выявления и течения ведущего клинического синдрома.
- Установлено, что качественное выполнение реабилитационных и абилитационных мероприятий среди детей с ВПР ЦНС способствует снижению риска формирования тяжелых последствий (симптоматической эпилепсии с 9,72% до 4,87% , ДЦП с 34,02% до 18,29%, вторичной гидроцефалии с 22,2% до 13,1%) и улучшению качества жизни пациентов по всем параметрам психоневрологичесого статуса и социальной адаптации**.**

Практическая значимость исследования:

Выявленная ранговая значимость факторов риска формирования ВПР ЦНС плода позволит предотвратить формирование тяжелых последствий врожденных пороков развития нервной системы плода путем формирования групп повышенного риска и разработки системы профилактики рождения детей с ВПР нервной системы.

Использование алгоритма клинико-функциональной диагностики ВПР ЦНС у детей различного возраста в практике врача могут способствовать своевременной диагностике, сузить спектр дифференцированной патологии и определить дальнейший ход обследования пациента.

Внедрение модели прогнозирования формирования тяжелых последствий при ВПР ЦНС и программы реабилитационных мероприятий у детей с ВПР

нервной системы позволит улучшить исходы, и повысить качество жизни детей.

Результаты исследования могут быть использованы при разработке программ подготовки и повышения квалификации врачей.

Положения, выносимые на защиту

1. Исследование факторов риска позволяет прогнозировать формирование ВПР ЦНС н антенатальном периоде (несвоевременность и неполноценность профилактических мероприятий, приема витаминов и микроэлементов (OR=2,64, 95% CI: 1,76-3,98), приема препаратов, содержащих фолиевую кислоту OR=0,49, 95% CI: 0,27-0,88), ОРВИ во время беременности, УГИ, соматические заболевания женщины, наследственная отягощенность, родственный брак).

2. Выявленные возрастные особенности проявлений ведущих неврологических синдромов, имеющих высокий уровень информативности при различных структурных поражениях нервной системы, позволяют улучшить диагностику ВПР ЦНС у детей.

3. Прогностически значимыми признаками формирования тяжелых последствий при ВПР ЦНС являются стойкие ликвородинамические нарушения (ПК=24,09), изменения со стороны черепных нервов (ПК=16,81), стойкие двигательные расстройства (ПК=55,53), поражение мозговых оболочек (ПК=15,22), нарушения функции тазовых органах (ПК=21,97), стойкий судорожный синдром (ПК= 42,01), задержка психического и речевого развития (ПК=27,93).

4. Полный спектр медицинских, реабилитационных и абилитационных мероприятий среди детей с неврологическими проявлениями ВПР ЦНС способствует достоверному снижению риска формирования тяжелых последствий (ДЦП с 34,02% до 18,29%, симптоматической эпилепсии с 9,72% до 4,87% , вторичной гидроцефалии с 22,2% до 13,1%) и улучшению качества жизни пациентов по всем параметрам психоневрологичесого статуса и социальной адаптации**.**

Личный вклад соискателя. Участие автора охватывает все разделы планирования и выполнения общеклинических, инструментальных и статистических методов исследования. На основании полученных данных сформулированы выводы и заключения. Инструментально–функциональные и лабораторные исследования выполнены на базе Национального центра охраны материнства и детства совместно с врачами отделения патологии перинатального периода, функциональной диагностики и сотрудниками лаборатории.

Апробация результатов диссертации. Результаты исследования были доложены и обсуждены на: конференциях Национального центра охраны материнства и детства (Бишкек, 2021, 2022, 2023), Днях науки Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (Бишкек, 2021, 2022, 2023, 2024), в РФ: на Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования 16-18 ноября 2023 г., в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. Академика Ю.Е.Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России 4-6 апреля 2024г., в Азербайджане: Г. Баку, 9-11 октября 2024г, в Республике Казахстан 2024г.

Полнота отражения результатов исследования в публикациях. Результаты исследования опубликованы в 26 печатных работах, из них 20 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК КР, 4 - зарубежных изданиях, индексируемых системой РИНЦ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 143 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, главы по результатам собственных исследований и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 30 рисунками. Библиографический указатель включает 150 источников, из них 84 - русскоязычных и 66 - иностранных авторов.

Основное содержание диссертации

Во введении представлены актуальность темы исследования, обоснование необходимости его выполнения, цель, задачи, научная новизна, практическая значимость работы и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Глава 1. Обзор литературы. Данные анализа системных обзоров, публикаций, освещающих основные причины и современное состояние проблемы ВПР ЦНС у детей в мире и в Кыргызской Республике. Проанализированы результаты научных исследований, посвящённых проблеме врожденных пороков развития нервной системы у детей до 3х лет, научные направления которые требуют дальнейшего изучения этой проблемы.

Глава 2. Материал и методы исследования. Исследования проводились на базе отделения патологии перинатального периода НЦОМиД за период 2018 – 2022 гг. Объектом исследования явились 224 ребенка с врожденными пороками развития ЦНС.

Включение пациентов в исследование сопровождалось обязательным выполнением всех международных требований к проведению научных исследований: родителями или законными представителями пациентов было подписано информированное согласие на участие в исследовании и гарантирована конфиденциальность данных согласно Декларации Всемирной Медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (№266 с поправками 2000 г.)

Критериями включения в клинические группы являлись:

1. Наличие подписанного и датированного информированного согласия законным представителем ребенка, указывающее на то, что он был проинформирован обо всех аспектах клинического исследования;
2. Установленный неврологом диагноз врожденный порок развития ЦНС;
3. Дети раннего возраста;
4. Дети, не имеющие ВПР других органов и систем;
5. Дети, которым проведена диагностическая магнитно-резонансная томография.

Критериями исключения из групп исследования являлись:

1. Наличие противопоказаний к проведению, а также невозможность проведения МРТ;
2. Опухолевые образования головного мозга;
3. Наличие эпилептической активности по данным электроэнцефалографии.

Клинический диагноз у обследуемых детей верифицировался на основании анамнестических данных, определения неврологического статуса, проведения исследования с помощью МРТ диагностики.

В работе использовались следующие методы исследования:

- Анкетирование матерей, которое включало: анамнез перинатального периода, клинико-генеалогический анализ, результаты пренатальной диагностики;
- Определение неврологического и психомоторного статуса;
- Магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга;
- Ультразвуковое исследование внутренних органов;
- Офтальмологическое исследование глазного дна;
- Консультация узких специалистов (окулиста, кардиолога, нейрохирурга, невролога, ортопеда, генетика);
- Унифицированные гематологические и биохимические методы исследования;
- Статистические методы.

Клинический диагноз у обследуемых детей верифицировался на основании анамнестических данных, определения неврологического статуса, проведения исследования с помощью МРТ и других методов функциональной и клинико-биохимической диагностики.

Дизайн исследования.

1 Этап исследования. Для изучения влияния факторов на вероятность формирования врожденного порока развития нервной системы плода были проанализированы данные 120 женщин, которые поделены в зависимости от наличия признаков ВПР НС плода и новорожденного на две группы – основную и контрольную. В основную вошли 80 женщин, у которых был диагностирован ВПР НС плода во время беременности или у новорожденного в раннем постнатальном периоде, в контрольную - 40 женщин, у детей которых не были выявлены признаки ВПР НС.

Проанализирована и установлена прогностическая значимость выделенных факторов риска формирования ВПР.

Для изучения медико-социальных, семейных и некоторых вне семейных факторов риска формирования ВПР НС в анализ включены сведения о медико-биологических, социально-гигиенических и некоторых производственных факторах воздействия в семье. Проанализированы данные о состоянии здоровья родителей и ближайших родственников, социальный статус родителей и семьи, условия проживания семьи, предыдущий акушерский анамнез, наследственные факторы, течение беременности.

2 Этап исследования. Проспективное исследование отобранных 144 детей до 3 лет с последствиями врожденных пороков развития нервной системы, включающее комплексное клинико-функциональное и динамическое

наблюдение за детьми в катамнезе. Исходы неврологических последствий оценивались у 144 детей.

3 Этап исследования посвящен изучению клинической и функциональной эффективности программы Раннего Вмешательства при различных вариантах нарушений функций нервной системы детей с ВПР нервной системы.

Катамнестическое наблюдение проводилось в динамике у детей до 3х лет.

Протокол исследования включал в себя сбор перинатального анамнеза, клинико-генеалогический анализ, данные пренатальной диагностики, цитогенетическое исследование (по показаниям), оценку неврологического статуса, рентгенографию, инструментальные методы с исследованием функционального и морфологического состояния ЦНС, внутренних органов; консультацию окулиста с описанием глазного дна, консультации невролога, нейрохирурга, генетика и других специалистов.

Для оценки поражения нервной системы использовали методику Н.Н.Володина (2004). При оценке психомоторного развития ребенка учитывались симптомы внутричерепной гипертензии, наличие жалоб на отклонение поведения, нарушение сна, пароксизмальные состояния, снижение двигательной активности, срыгивание, необоснованное беспокойство, возбуждение, метеозависимость, уровень эмоционального развития.

Оценка состояния высших корковых функций проводилась по общепринятым нейропсихологическим методикам. Уровень сенсорного развития, гнозиса, праксиса, восприятия, речи определялся по карте логопедического и дефектологического обследования, мелкая моторика - по карте трудотерапевта, используемого в НЦОМиД.

При обследовании больных детей заводилась индивидуальная карта, в которой отмечались все данные анамнеза, жалобы, показатели клинического осмотра, данные лабораторных, функциональных, инструментальных исследований.

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка материалов исследования выполнялась на персональном компьютере с использованием пакета программ прикладного статистического анализа (Statistic for Windows v 6.0; SPSS). Для оценки достоверности межгрупповых различий признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Код достоверности при P равной 95%, или P<0,05 (*), при P равной 99%, или P< 0,01 (**), при P равной 99,9%, или P< 0,001 (***). Для определения чувствительности (Se) и специфичности (Sp) методов использована специализированная методика Р.Флетчера (1998).). Прогностический коэффициент (мера информативности клинических признаков проводилась по формуле ПК= 100 log Se/Sp (Е.В.Гублер, 1970).

В исследовании было проведено статистическое моделирование с применением регрессивного анализа, позволяющего определить и спрогнозировать вероятный уровень функциональных нарушений ЦНС в исследуемых популяциях. При построении прогностической модели использовали линейную аппроксимацию, так как показатель измеряется с постоянной скоростью. При значениях R^2, равных 0,60 и меньше, доли объясненной дисперсии считались недостаточными для признания построенной модели. X – период времени, для которого необходим прогноз заболеваемости; R^2 - степень достоверности аппроксимации.

В главе 3 представлены **результаты собственных исследований и их обсуждение.**

3.1. Прогнозирование формирования ВПР нервной системы у детей в Кыргызской Республике с учетом факторов риска.

В результате проведенного исследования был определен и ранжирован по значимости перечень факторов, имеющих статистически достоверную связь с риском возникновения ВПР ЦНС плода, представленный в таблице 11.

По результатам наших исследований, наибольший риск формирования ВПР ЦНС плода отмечался у женщин, которые не принимали или начали прием препаратов фолиевой кислоты (OR=6,49), ПВМ (OR=5,64) на сроке после 12 недель, злоупотребляли алкогольными напитками и курили (OR=5,56 и OR=4,58), имели место психологический стресс (OR= 4,99) и инфекционный фактор (OR=4,84). Остальные признаки имели невысокий риск формирования ВПР ЦНС.

Для прогнозирование риска формирования и рождения ребенка с ВПР ЦНС изучена степень влияния вышеперечисленных медицинских, социальных, средовых факторов на риск формирования ВПР ЦНС методом дискриминантного анализа. Сформирована группа признаков в изучаемых группах и составлен рейтинг их информативной значимости. На основании выделенных информативных признаков составлен тест прогнозирования относительного риска формирования ВПР плода и рождения ребенка с ВПР ЦНС.

Таблица 1. – Перечень факторов, имеющих статистически значимую связь с риском формирования ВПР ЦНС

№	Фактор	OR	95% CI
1	**Прием алкогольных напитков**	**5,56**	2,67-11,66
2	**Психологический стресс**	**4,99**	3,24-7,69
3	**Инфекционный фактор**	**4,84**	2,50-9,40
4	**Курение**	**4,58**	2,44-8,98
5	Токсикоз	2.83	1,77-4,53
6	Неработающие	2,83	1,67-4.81
7	**Начало приема ПВМ на сроке после 12 недель или не принимали**	**5,64**	2,76-3,98
8	**Начало приема препаратов фолиевой кислоты на сроке после 12 недель или не принимали**	**6,49**	2,27-3,88
9	Патологическое количество околоплодных вод	2,29	1,40-3,95
10	Профессиональные вредности	2,24	1,06-4,78
11	Незапланированная беременность	2,18	1,35-3,54
12	ЗВУР	2,06	1,15-3,78
13	Хронические воспалительные заболевания	2,05	1,23-3,43
14	Возраст старше 35 лет	2,01	1,03-3,93
15	Угрозы прерывания беременности	1,81	1,14-2,87
19	Поздний срок постановки на учет	1,05	0,98-1,25

Риск формирования ВПР ЦНС у плода наблюдался при наличии факторов, превышающих порог (Р) для Se+Sp>100,0, ПК>3,0.

В структуре рисков, определяющих формирование ВПР ЦНС у плода, по прогностической значимости доминировали медицинские риски, далее в порядке убывания – бытовые и экологические, социальные и биологические (таблица 1).

При выделении семьи высокого риска формирования ВПР ЦНС у будущего ребенка необходимо учитывать все параметры, представленные в таблице 2.

Таблица 2. - Ранговая значимость изученных факторов риска формирования ВПР ЦНС у плода (ПК= 100 log Se/Sp)

Наименование признака (фактор риска)	Se	Sp	ПК
Социальная характеристика семьи, биологические факторы			
Возраст женщины до 20 лет	10,34	90,9	1,13
Родственный брак, отягощенная наследственность	**3,4**	**100,0**	**3,4**
Отсутствие ВПР у других членов семьи 1 степени родства	89,66	18,18	1,09
Неосведомленность о планировании беременности	61,1	63,6	1,67
Σ	48,65	62,08	**7,29**
Бытовые условия проживания семьи до зачатия и во время зачатия ребенком с ВПС			
Техногенная оснащенность быта	58,6	54,5	1,28
Профессиональные вредности у будущих родителей	**3,4**	**100,0**	**3,4**
Профессиональная активность во время беременности	48,2	54,5	1,05
	27,5	81,8	1,51
Воздействие профессиональных вредных факторов во время беременности	**6,8**	**100,0**	**6,8**
Психоэмоциональная перегрузка во время беременности (стресс, депрессия)	**48,2**	**93,9**	**7,9**
Употребление алкоголя	34,6	54,5	0,76
Курение (активное и пассивное)	69,2	45,5	1,26
Σ	36,4	74,1	**23,96**
Здоровье родителей			
Соматическая патология	**34,4**	**90,9**	**3,78**
ОРВИ во время беременности	53,8	63,6	1,47
Нелеченая УГИ	**96,5**	**100,0**	**91,5**

Σ	43,2	87,26	**96,75**
Акушерский анамнез			
Отсутствие профилактического приема витаминов и микроэлементов до беременности	**89,4**	**65,2**	**68,2**
Отсутствие профилактического приема витаминов и микроэлементов в первом триместре беременности	**75,2**	**53,3**	**78,9**
Отсутствие приема фолиевой кислоты до беременности	**95,0**	**88,5**	**96,5**
Отсутствие приема фолиевой кислоты в первом триместре беременности	**95,0**	**88,5**	**96,5**
Неоднократные выкидыши в ранние сроки по неизвестным причинам	27,5	54,5	0,60
Эпизоды мертворождения в семье	**3,4**	**100,0**	**3,4**
Смерть ребенка, родившегося живым на первом году	13,8	90,9	1,51
Сроки между беременностями до 2 лет	41,4	81,9	2,28
Не планируемая беременность	**55,1**	**81,8**	**3,02**
Σ	34,45	75,31	**350,9**

Таблица 3. – Ранговая значимость различных факторов риска, влияющих на риск формирования ВПР ЦНС

Показатели	**Σ** ПК
Медицинские риски	350,9
Здоровье родителей	96,75
Бытовые, экологические, гигиенические риски	23.96
Социальные и биологические риски	7,29

Как видно из таблицы 2, из медицинских факторов, именно акушерский анамнез имеет самое большее влияние на риск формирования ВПР ЦНС (**Σ** ПК=350,9).

Анализ влияния факторов риска на различных сроках антенатального периода выявил зависимость с видом формирования ВПР ЦНС. Большинство ВПР ЦНС были сформированы у плода при воздействии комплекса факторов риска в первом триместре беременности (91,1%).

Таблица 4. Критические периоды антенатального периода с высоким риском формирования ВПР ЦНС у плода

Критические периоды	ВПР ЦНС	%	ПК = 100 log Se/Sp
3-6 недель	Гипоплазия мозжечка	2,08	2,0
	Врожденная гидроцефалия	**34,02**	**15,2**
	Прозенцефалия	3,47	2,9
	Мультикистозная энцефаломаляция	**4,86**	**3,1**
	Аномалия Денди Уокера	**5,5**	**3,5**
5-6 недель	**Септооптическая дисплазия, кортикальная дисплазия**	**4,16**	**3,1**
8-16 недель	Микроцефалия	1,3	1,2
12-20 недель	**Агенезия мозолистого тела**	**7,6**	**4,8**

В первые 6 недель беременности наличие факторов риска позволяют прогнозировать высокий риск формирования врожденной гидроцефалии (ПК=15,2). В этот период возможно формирование аномалии Денди Уокера (ПК=3,5), мультикистозной энцефаломаляции и кортикальной дисплазии (ПК=3,1), прозэнцефалия (ПК=2,9) и гипоплазия мозжечка (ПК=2,0).

Риск формирования агенезии мозолистого тела увеличивается на сроках 12-20 недель гестации (ПК=4,8).

Влияния прогностически важного фактора – «несвоевременность и неполноценность профилактических мероприятий, в частности, приема витаминов и микроэлементов, приема препаратов, содержащих фолиевую кислоту» у анкетированных женщин в разные сроки беременности, на формирование ВПР ЦНС среди обследованных детей подтверждалось результатами корреляционного анализа.

Таблица 5. Коэффициент корреляции между антенатальными сроками формирования различных форм ВПР ЦНС при несвоевременной и неполноценной первичной профилактике (прием витаминов, микроэлементов, фолиевой кислоты) (R)

Виды ВПР ЦНС	Сроки беременности (недель)			
	3-5	5-6	7-16	17-20
Гипоплазия мозжечка	**0,31**	0,21	0,19	-0,2
Врожденная гидроцефалия	**0,87**	0,36	0,20	0,18
Прозенцефалия	**0.40**	0,26	0,19	0,05
Мультикистозная энцефаломаляция	**0,67**	0,3	0,21	0,22
Аномалия Денди Уокера	**0,71**	0,30	0,24	0,1
Септооптическая дисплазия, кортикальная дисплазия	0,28	**0,63**	0,30	0,25
Микроцефалия	0,28	0,29	**0,39**	**0,30**
Агенезия мозолистого тела	0,05	0,18	0,30	**0.60**

Для профилактики рождения детей с ВПР ЦНС большое значение имеет проведение прегравидарной подготовки до и во время беременности, в частности, прием фолиевой кислоты, препаратов йода.

Результаты исследования подтвердили, что некачественное выполнение профилактических мероприятий по предотвращению формирования ВПР ЦНС:

- в период с 3-й по 5-ю неделю беременности высоко коррелирует с риском формирования врожденной гидроцефалии (R=0,87), аномалии Денди Уокера (R=0,71); умеренная корреляция - с риском формирования гипоплазии мозжечка (R=0,31) и прозэнцефалии (R=0,40);
- 5-6 недели беременности являются вторым критическим периодом формирования ВПР ЦНС (септооптическая дисплазия, кортикальная дисплазия R=0,63);
- 7-16 недели – это третий критический период, при котором прослеживается умеренная корреляция с риском формирования микроцефалии (R=0.30);
- 17-20 недели - четвертый критический период с риском формирования агенезии мозолистого тела (R=0,60).

Одним из наиболее важных факторов, способствующих снижению риска возникновения ВПР ЦНС, является своевременность и ***полноценность профилактических мероприятий***, в частности, витаминопрофилактики. В связи с этим, нами были изучены сроки начала приема витаминов и микроэлементов (ПВМ) у исследуемых женщин, распределенных по данному показателю следующим образом (таблица 20).

По результатам проведенного анкетирования среди 120 женщин видно, что в 87,8% случаев источником информации о методах профилактики формирования ВПР ЦНС плода, в том числе о витаминопрофилактике, являлись врачи-гинекологи. В связи с этим для основной и контрольной групп были рассчитаны средние сроки постановки беременной на учет к гинекологу как фактора, напрямую влияющего на своевременность первичной профилактики ВПР ЦНС плода.

Согласно полученным данным, в случае раннего, до наступления 7 недели беременности срока начала витаминопрофилактики наблюдалось статистически значимое снижение риска возникновения ВПР ЦНС плода (OR=0,29, 95% CI: 0,18-0,47). С другой стороны, поздний, позже 12 недель беременности, срок начала витаминопрофилактики, соответствует увеличению риска рождения ребенка с ВПР ЦНС (OR=2,64, 95% CI:1,76-3,98).

Таблица 6. - Распределение исследуемых по срокам начала приема витаминов и микроэлементов

Срок начала приема ПВМ	Основная группа		Контрольная группа		OR	95% CI
	абс	%	абс	%		
До 7 недели беременности	9	11,2 ±2,1	21	52,5 ±3,8	0,29*	0,18-0,47
7-12 недели беременности	24	30,0 ±3,5	12	30,0 ±3,0	1,02	0,66-1,57
Позже 12 недели беременности или не принимали	47	58,7 ±3,8	7	17.5 ±3,0	5,64*	1,76-3,98
Всего	80	100,0	40	100,0	-	-

* различия статистически значимы (P<0,05)

Дополнительно была изучена регулярность приема препаратов, содержащих фолиевую кислоту, которая обладает доказанным благоприятным эффектом на риск формирования ВПР ЦНС. Распределение женщин в основной и контрольной группах по данному показателю отражено в таблице 6. Средний срок постановки на учет в основной группе составил 10,5±0,3 недели

беременности, в группе контроля – 9,7±1,7 недели.

Таблица 7. – Распределение исследуемых по регулярности приема препаратов, содержащих фолиевую кислоту

Показатель	Группа исследуемых	
	Основная	Контрольная
До 7 недели беременности	9 (11,25%)	13 (32,5%)
7-12 недели беременности	19 (23,7%)	20 (50,0%)
Позже 12 недели беременности или не принимали	52 (65,0%)	7 (17,5%)
OR	6,49*	
95% CI	0,27-0,88	

* - различия статистически значимы (P<0,05).

Таким образом, в группе контроля наблюдалось статистически значимое преобладания процента женщин, регулярно принимавших препараты фолиевой кислоты (OR=6,49, 95% CI: 0,27-0,88) (таблица 7).

Различия данных показателей статистически значимы (p<0,05), что свидетельствует о влиянии срока начала врачебного наблюдения беременной на риск формирования ВПР ЦНС плода.

Таким образом, высокий риск формирования ВПР нервной системы обусловлен комплексом социальных, бытовых, средовых и медицинских факторов. В формировании ВПР ЦНС плода установлено доминирующее влияние медицинских факторов: несвоевременность и неполноценность профилактических мероприятий, в частности, приема витаминов и микроэлементов (OR=2,64, 95% CI: 1,76-3,98), приема препаратов, содержащих фолиевую кислоту OR=0,49, 95% CI: 0,27-0,88), неоднократные выкидыши в анамнезе, УГИ, соматические заболевания женщины, непланирование беременности, укорочение сроков между родами до 2-х лет, угроза прерывания беременности на ранних сроках, ОРВИ во время беременности, эпизоды мертворождения и смерти детей на первом году жизни.

Одним из основных факторов, способствующих формированию ВПР ЦНС, является течение беременности у матерей. Как показали исследования, значительную роль играют токсикоз беременных (40 – 76,9%), угроза выкидыша (34,6 – 50,6%) и перенесенные вирусные респираторные инфекции (50 – 69,2%). Такое осложнение в анамнезе, как преждевременная отслойка плаценты, преимущественно отмечалось у детей с гемиплегией (26,9%). Инфекции половых путей матери (кольпит) выявлялись во всех группах детей и составили от 20 до 46,2%.

Согласно современным протоколам по ведению беременности большое значение придается прегравидарной подготовке, особенно это касается профилактики рождения детей с пороками развития ЦНС. В наших

исследованиях большинство женщин (60,4 – 62,5%) начинали прием фолиевой кислоты и препаратов йода в поздние сроки беременности, а в 13,2% случаев - не принимали совсем, что сыграло несомненную роль в формировании ВПР ЦНС.

В первые 6 недель беременности наличие факторов риска прогнозируют высокий риск формирования врожденной гидроцефалии (ПК=15,2); умеренный риск формирование аномалии Денди Уокера (ПК=3,5), мультикистозной энцефаломаляции и кортикальной дисплазии (ПК=3,1), прозэнцефалия (ПК=2,9) и гипоплазия мозжечка (ПК=2,0). Риск формирования агенезии мозолистого тела увеличивается на сроках 12-20 недель гестации (ПК=4,8).

Выявление факторов риска развития ВПР ЦНС у детей легло в основу шкалы для прогнозирования данного риска.

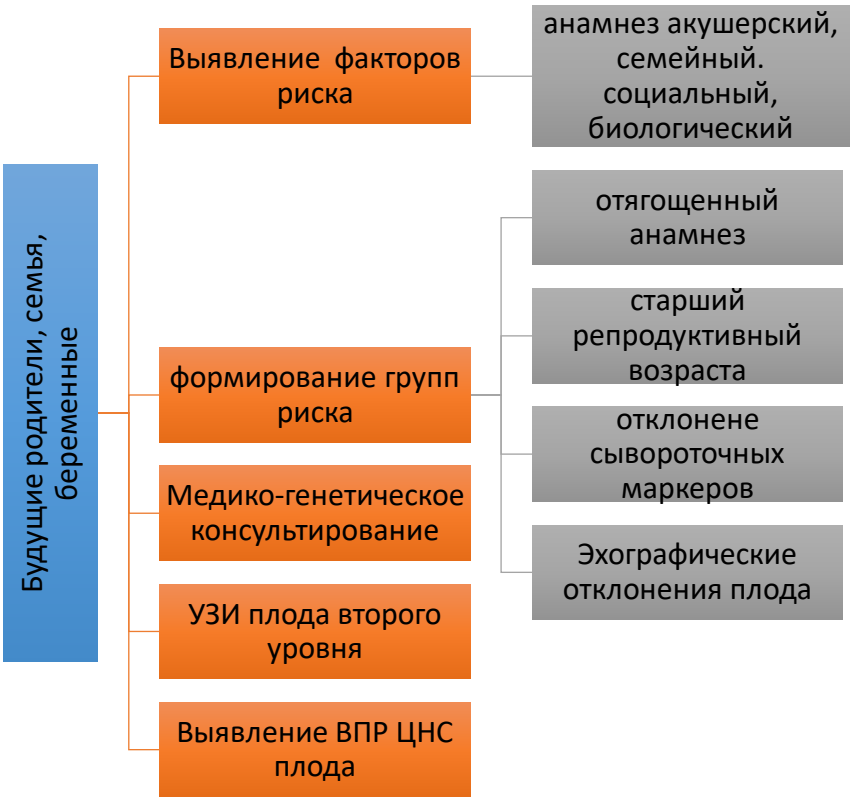


Рисунок 1. Алгоритм ранней антенатальной диагностики ВПР ЦНС.

3.2. Частота и структура клинико-неврологических синдромов при врожденной патологии нервной системы у детей.

По возрасту все 144 ребенка с ВПР ЦНС распределились следующим образом: в возрасте от 1 месяца до 1 года - 44,4% детей, от 1 до 3 лет - 36,1% . 1/5 из числа обследованных детей составили новорожденные (19,4%).

Таблица 8. Возрастная структура обследованных детей с ВПР ЦНС

Возраст	абс	%
1 сутки-1 мес	28	19,4
1 мес-6 мес	16	11,1
7-12 мес	48	33,3
1-2 года 11 мес года	27	18,7
3 года	25	17,36
Всего	144	100,0

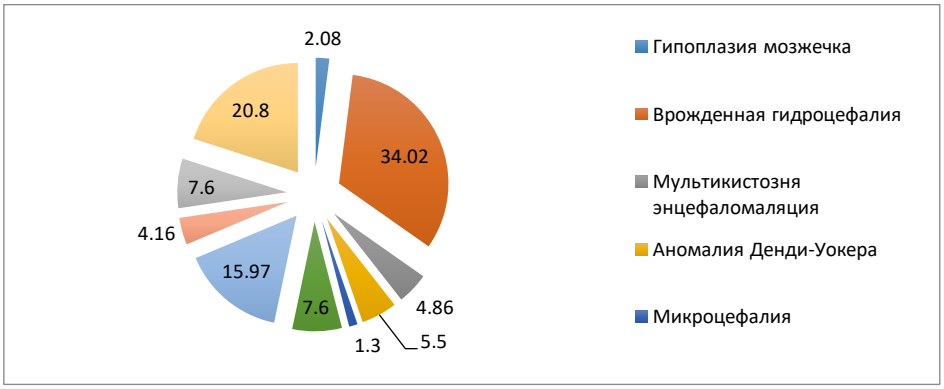


Рисунок 2. Структура ВПР НС у обследованных больных детей.

В структуре ВПР НС наиболее часто наблюдались: врожденная гидроцефалия (34,02%), спинно - мозговая дизрафия (20,8%), дисмиелинизация (15,97%), реже - агенезия мозолистого тела (7,6%), прозэнцефалия (7,6%), аномалия Денди Уокера (5,5%), мультикистозная энцефаломаляция (4,86%), септооптическая дисплазия (4,16%), микроцефалия (1,3%) (рисунок 2).

У детей первого месяца жизни чаще наблюдались проявления врожденной гидроцефалии (52,9%), спинно - мозговой дизрафии (29,4%), реже - дисгенезия мозолистого тела (17,6%) (рисунок 3).

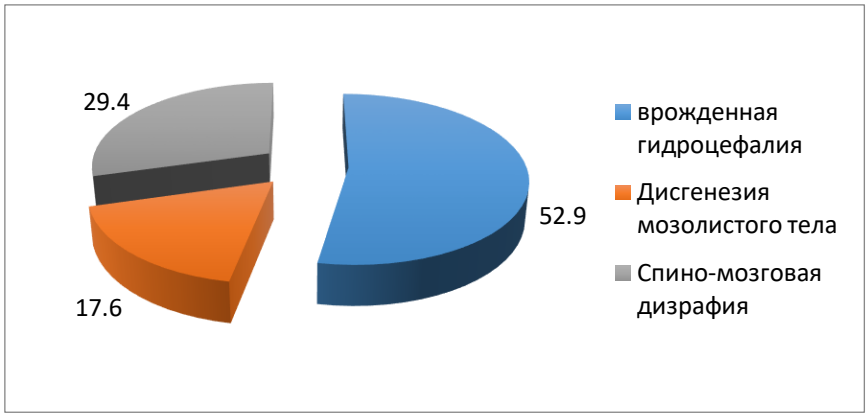


Рисунок 3. Структура ВПР ЦНС у обследованных детей первого месяца жизни

На первом году жизни чаще выявлялись врожденная гидроцефалия (53,5%), спинно - мозговая дизрафия (14,08%), реже - пороком Денди Уокера, субарахноидальной кистой, голопроэнцефалией (рисунок 4).

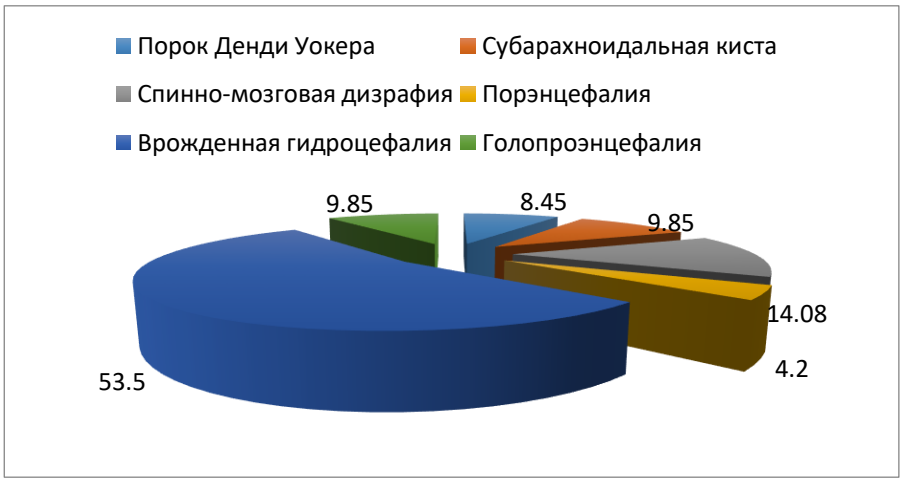


Рисунок 4. Структура ВПР ЦНС у обследованных детей первого года жизни.

В структуре ВПР ЦНС у обследованных детей от 1 года до 3 лет одинаково часто отмечались спинномозговая грыжа, агенезия мозолистого тела и врожденная гидроцефалия (29,6%), реже микроцефалия (7,4%) (рисунок 5).

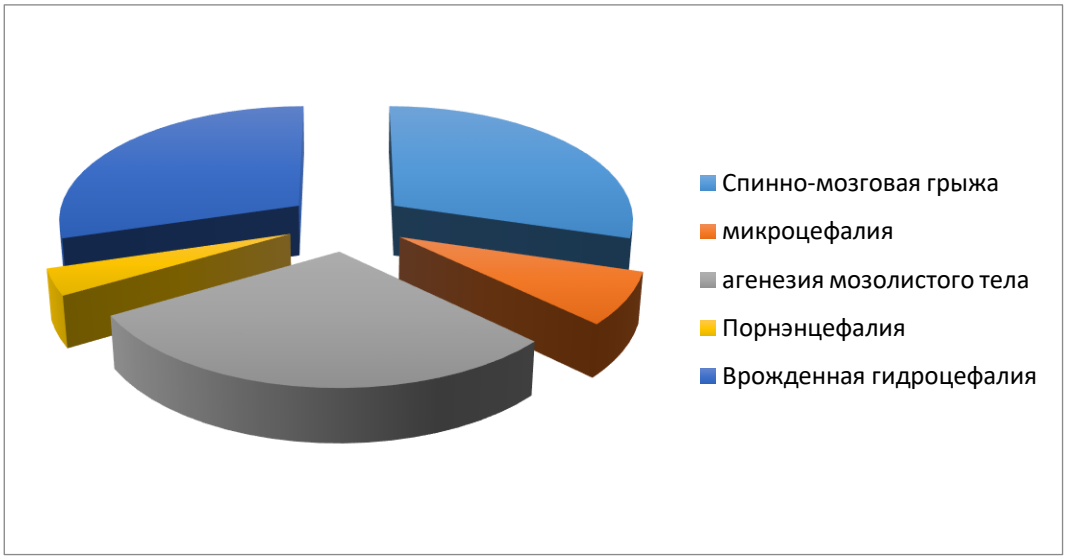


Рисунок 5. Структура ВПР ЦНС у обследованных детей от 1 года до 3 лет.

Среди обследованных детей с ВПР НС 3х-летнего возраста и старше неврологическая симптоматика, была вызвана спинно - мозговой грыжей (40,0%), артериовенозной мальформацией (24,0%), дисгенезией мозолистого тела (20,0%), редко - пороком Денди Уокера и порэнцефалией (8,0%) (рисунок 6).

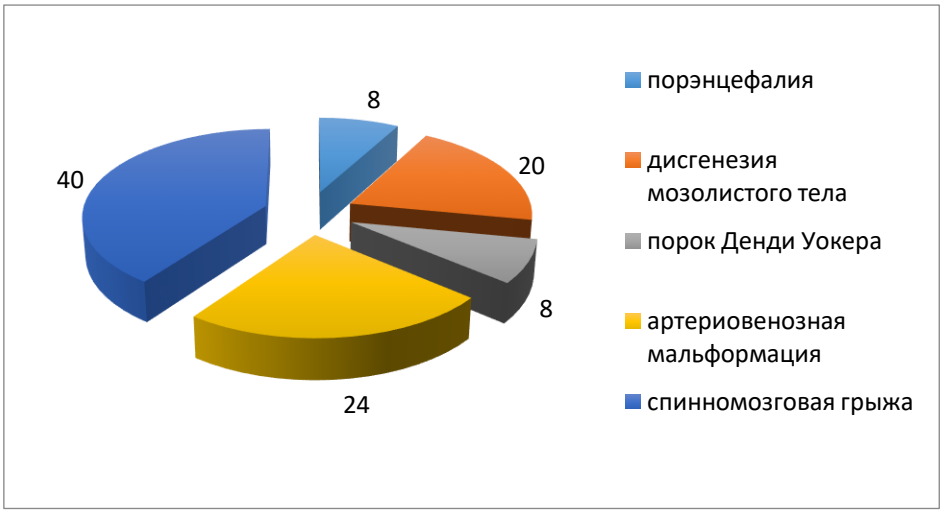


Рисунок 6. Структура ВПР НС у обследованных детей 3 лет. (%)

Таким образом, наиболее частая патология в структуре ВПР ЦНС - это врожденная гидроцефалия (34,02%), спинномозговая дизрафия (20,8%), дисмиелинизация (15,97%), реже встречаются агенезия мозолистого тела (7,6%), прозэнцефалия (7,6%), аномалия Денди Уокера (5,5%), мультикистозная энцефаломаляция (4,86%), септооптическая дисплазия (4,16%), микроцефалия (1,3%).

Структура ВПР ЦНС и их частота зависит от возраста детей: у пациентов первого месяца жизни ведущими были проявления врожденной гидроцефалии, спинно - мозговой дизрафии, дисгенезия мозолистого тела; на первом году жизни чаще встречались врожденная гидроцефалия, спинно - мозговая дизрафия; у детей от 1 года до 3 лет одинаково часто отмечались спинномозговая грыжа, агенезия мозолистого тела и врожденная гидроцефалия; в возрасте 3х-лет и старше - спинно-мозговая грыжа, артериовенозная мальформация, дисгенезия мозолистого тела .

3.3. **Возрастная динамика клинических проявлений неврологических синдромов у детей с различными формами врожденной патологии нервной системы.**

У новорожденных детей (0-1 месяц) с ВПР НС преобладают нервно-рефлекторная возбудимость (42,8%), синдром общего угнетения (39,2%), расширение ликворных пространств (21,4%), вызванные преимущественно врожденной гидроцефалией (52,9%), дисгенезией мозолистого тела (17,6%) и спинно-мозговой дизрафией (29,4%), реже - судорожный синдром (14,2%).

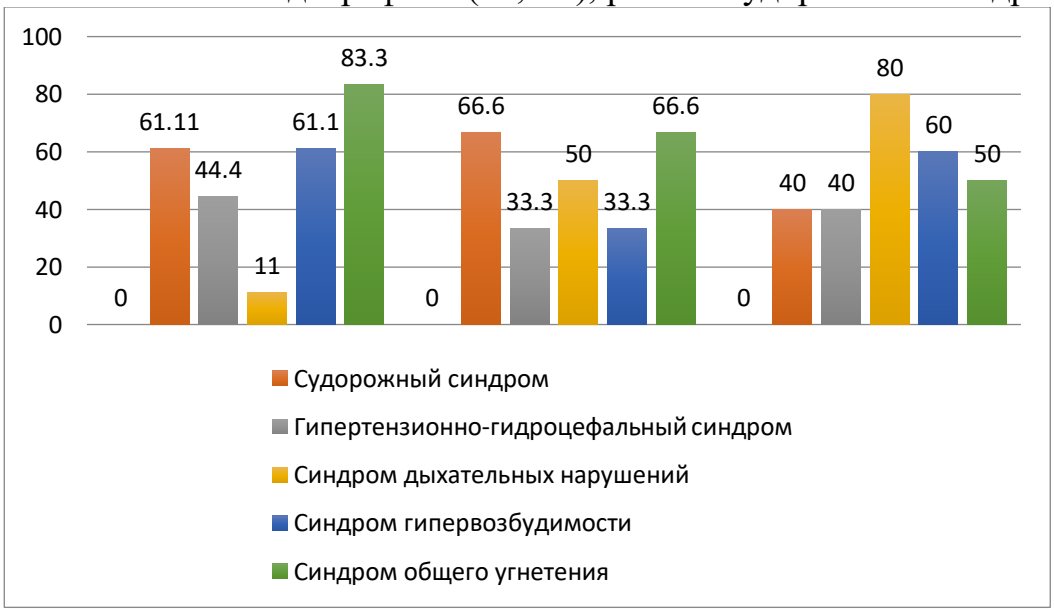


Рисунок 7. Частота клинических неврологических синдромов в у новорожденных с ВПР НС (%).

Клиническими проявлениями неврологической симптоматики ВПР ЦНС от 1 месяца до 1 года были преимущественно синдром гипервозбудимости и задержки психомоторного развития (66,6%), судорожный синдром (51,8%) и расширение ликворных пространств (33,3%).

Рисунок 8. Частота клинических неврологических синдромов в зависимости от вида ВПР ЦНС у детей от 1 месяца до 1 года.

У детей от 1 до 3 лет с ВПР ЦНС причиной указанных неврологических синдромов были часто наблюдаемые в этом возрасте спинно - мозговая грыжа, агенезия мозолистого тела, врожденная гидроцефалия (29,6%), реже микроцефалия (7,4%) (рисунок 9).

У этой группы детей сохранялся судорожный синдром, появлялись синдромы гиперактивности, дефицита внимания и задержки психического развития. Другие синдромы - гипервозбудимость, атактический встречались реже (рисунок 10).

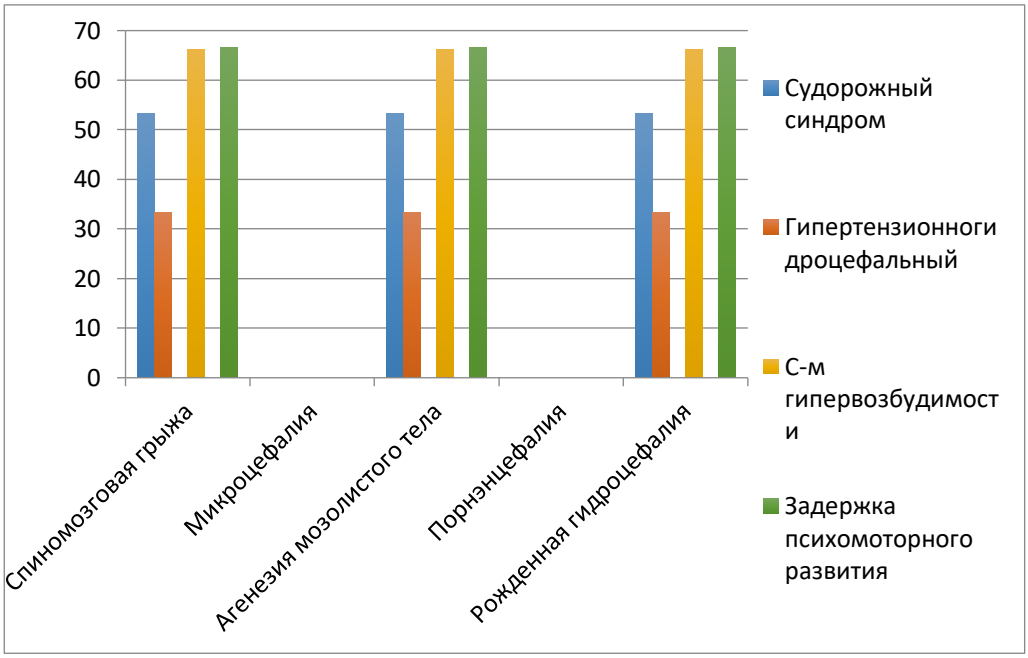


Рисунок 9. Частота клинических и неврологических синдромов в зависимости от вида ВПР НС у детей от 1 до 3 лет.

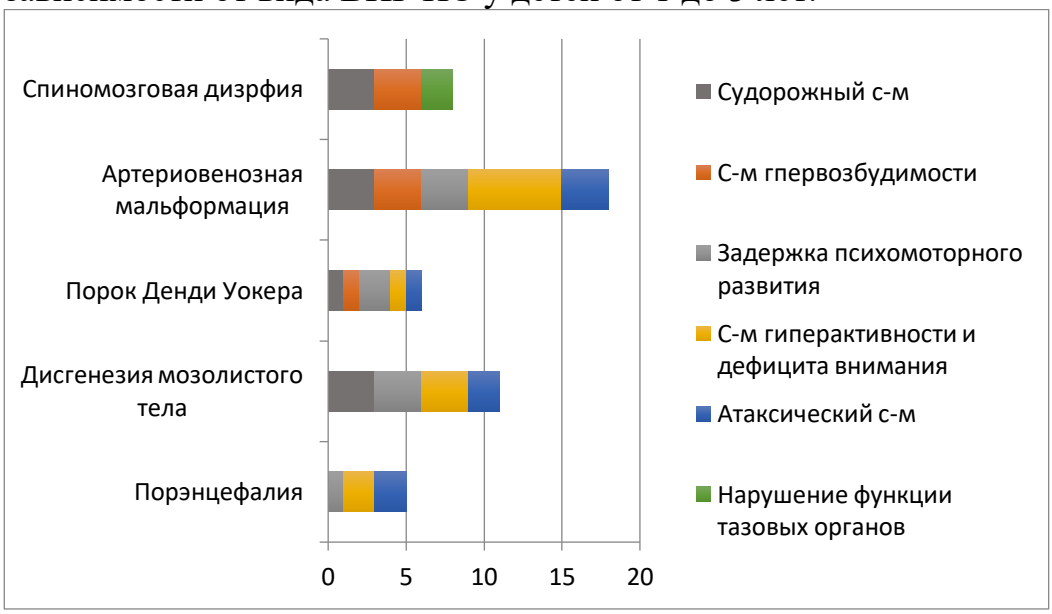


Рисунок 10. Частота неврологических синдромов в зависимости от вида ВПР НС у детей от 3 лет (абс).

У детей 3 лет и старше преобладали судорожный синдром (40,0%), синдромы гиперактивности, дефицита внимания и задержки психического развития (48,0%), реже - гипервозбудимость (28,0%), атактический (36,0%) синдром, как результат проявления спинно-мозговой грыжи (40,0%), артериовенозной мальформации (24,0%), дисгенезии мозолистого тела (20,0%), реже - порока Денди Уокера и порэнцефалии (8,0%).

Клиническую манифестацию ВПР ЦНС можно ожидать на любом возрастном этапе жизни ребенка с рождения до 3 лет. Ранние проявления ВПР ЦНС отмечаются у новорожденных и детей грудного возраста, имеющих более тяжелые формы течения заболевания.

На рисунке 11 представлена динамика неврологических синдромов у детей с ВПР ЦНС.

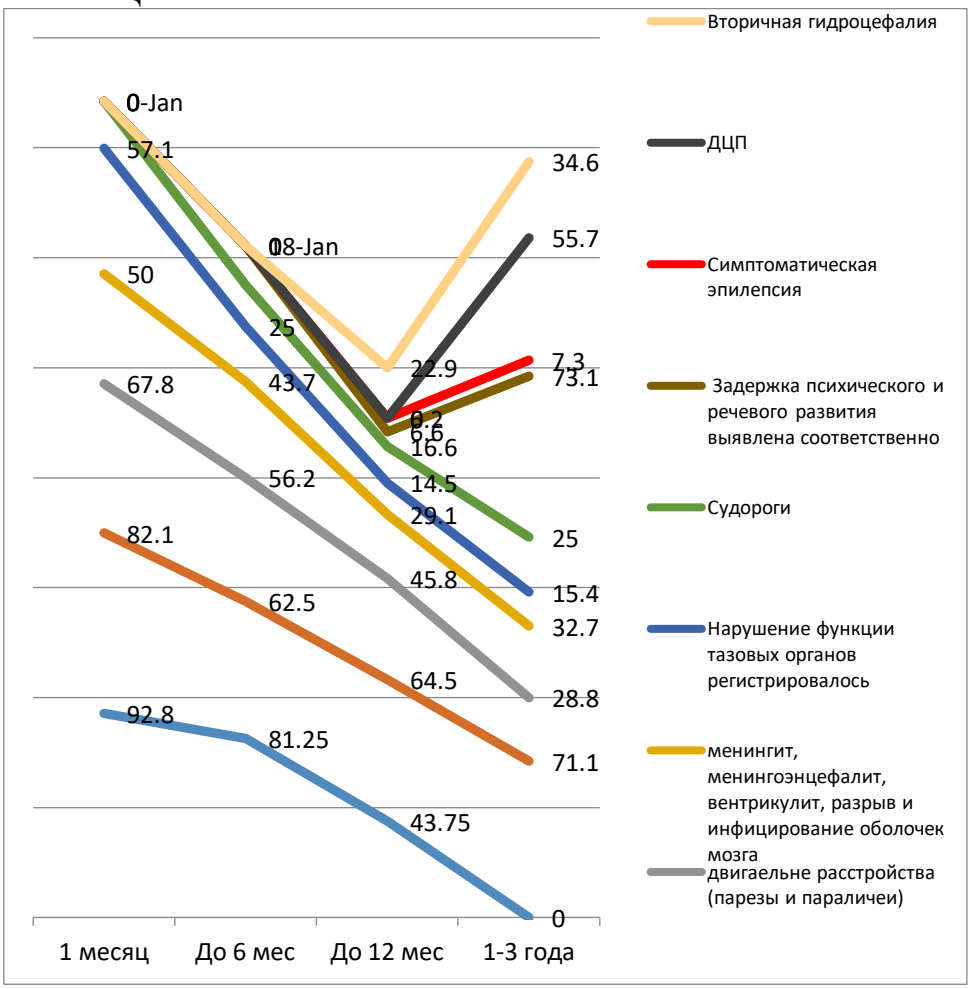


Рисунок 11. Динамика ведущих неврологических синдромов у детей различного возраста с ВПР НС (абс / %).

Как оказалось, у детей с ВПР ЦНС, выявленными в неонатальном периоде, чаще встречаются ликвородинамические нарушения (92,8) с тенденцией к снижению их частоты к трем годам жизни (48,07). В 3-х летнем возрасте в 2 раза снижается вероятность выявленных у новорожденных двигательных нарушений (67,8% против 28,8%), в 3 раза - нарушений функций тазовых органов (57,14% против 15,38%).

Относительно стойкими были изменения со стороны черепно-мозговых нервов и судорожный синдром.

Симптомы задержки психомоторного развития (73,1%), проявления эпилепсии (7,3%), и вторичной гидроцефалии (34,6%) чаще выявлялись у детей

от 1 до 3 лет (рисунок 11). Вторым по значимости симптомокомплексом был синдром двигательных нарушений (рисунок 11) который проявлялся во всех клинических группах, но чаще всего наблюдался у детей с атактической формой ДЦП (30%).

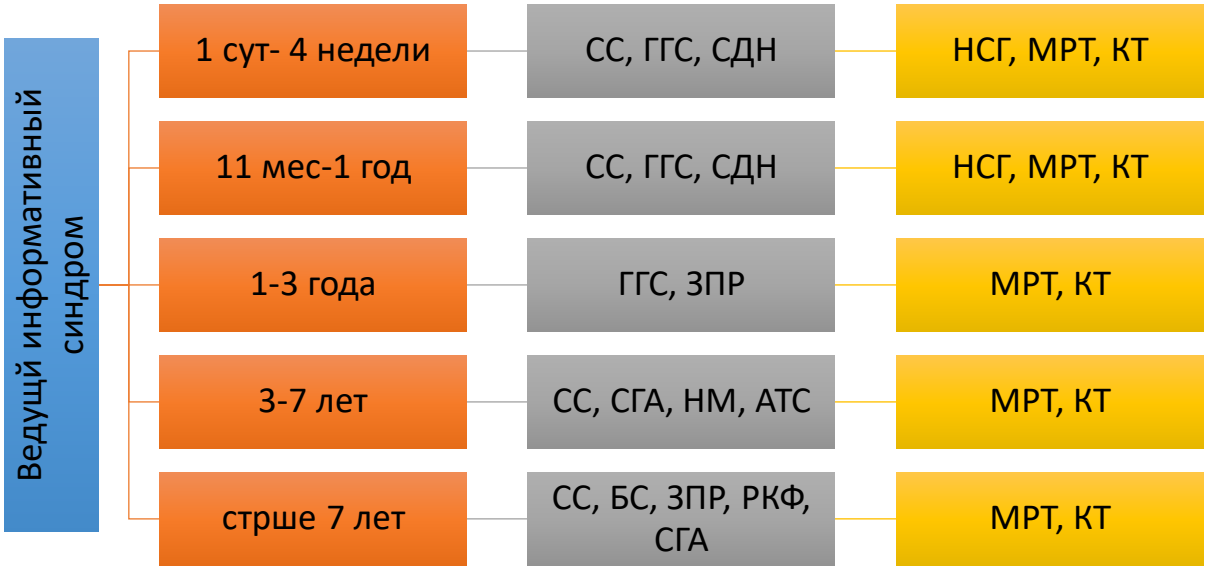


Рисунок 12. Схема клинико-функциональной диагностики у детей ВПР ЦНС

Обозначения синдромов: СС- судорожный, ГГС- гипертензионно-гидроцефальный, СДН- синдром двигательных нарушений, СГА- синдром гиперактивности и дефицита внимания, РКФ- расстройства когнитивных функций, НМ- нарушение мочеиспускания, АТС- атаксический, ЗПР – задержка психомоторного развития, БС- болевой, НСГ- нейросонография, МРТ – магнтно-резонансная томография, КТ- компьютерная томография

Выявлена взаимосвязь неврологических синдромов врожденной патологии нервной системы у детей различного возраста.

У новорожденных детей с судорожным синдромом (ДК=0,98) можно предполагать наличие дисгенезии мозолистого тела. При наличии расширении ликворных пространств (ДК=0,8), как ведущего симптома, можно думать о наличии врожденной гидроцефалии. Выявление синдрома двигательных нарушений (ДК=1,18) будет свидетельствовать о возможном наличии спинномозговой дизрафии.

При обнаружении судорожного синдрома (ДК=0,5) у детей в возрасте 1 мес. — 1 год необходимо включить в перечень дифференцируемой патологии такие изолированные виды ВПР ЦНС, как субарахноидальная киста (ДК=0,5) или голопрозэнцефалия (ДК=0,85). Расширение ликворных пространств может свидетельствовать о врожденной гидроцефалии или пороке Денди-Уокера

(ДК=1,08). Наличие у ребенка синдрома двигательных нарушений должно нацелить практикующего врача на исключение спинномозговой дизрафии (ДК=1,08) или порэнцефалии (ДК=0,7).

У детей в возрастной группе 1—3 года при наличии задержки психического развития необходимо заподозрить кортикальную дисплазию, микроцефалию (ДК=1,01). Выявление расширения ликворных пространств должно обратить внимание на порэнцефалию (ДК=0,75).

При наличии у детей в возрасте 3х лет и старше судорожного синдрома можно предположить артериовенозную мальформацию (ДК=2,46). Синдром гиперактивности и дефицита внимания может свидетельствовать о порэнцефалии (ДК=0,37) и дисгенезии мозжечка, а нарушение мочеиспускания - о спинномозговой дизрафии (ДК=2,64). При наличии атаксического синдрома должно нацелить врача на поиск порока Денди-Уокера (ДК=2,0).

Одним из основных параметров ВПР ЦНС являются присутствие дисгенезии.

3.4. Исходы неврологических синдромов у детей с различными формами врожденной патологии нервной системы.

Тяжелыми последствиями из числа 144 отобранных с ДЦП обследованных пациентов, стойкие двигательные расстройства 55 (38,19%), гидроцефалия у 32 (20,13%) и эпилепия у 14 (8,33%) (таблица 9).

Таблица 9. Последствия ВПР ЦНС у обследованных детей

№	Последствия ВПР ЦНС	абс	%
1	Гидроцефалия	32	20,13
2	Изменения со стороны черепных нервов (IV, VI,VIII, IX, XII пары)	11	7,6
3	Стойкие двигательные расстройства	55	38,19
5	Стойкие нарушение функции тазовых органов	7	4,8
6	Эпилепсия	14	8,33
7	Задержка психического и речевого развития	25	17,36

Статистический анализ позволил определить перечень клинических синдромов достоверно подтверждающих риск развития тяжелых последствий при ВПР НС и вычислить их весовые прогностические коэффициенты (ПК=100log x Se/Sp) (таблица 10).

Таблица 10. Прогностическая значимость клинических синдромов риска формирования тяжелых последствий у детей с ВПР НС

№	Факторы	Se	Sp	ПК=100 log x Se/Sp
1	Стойкие ликвородинамические нарушения	48,07	58,6	24,09
2	Изменения со стороны черепных нервов (IV, VI,VIII, IX, XII пары)	71,15	46,9	16,81
3	Стойкие двигательные расстройства	28,84	90,2	55,53
4	Менингит, менингоэнцефалит, вентирикулит, разрыв и инфицирование оболочек мозга	32,69	83,8	15,22
5	Стойкие нарушение функции тазовых органов	15,38	95,9	21,97
6	Судороги	25,0	87,8	42,01
7	Задержка психического и речевого развития	73,07	85,6	27,93
8	Не адекватная реабилитация или ее отсутствие	43,05	80,2	20,57

Примечание:
- $P < 0,05$**
- $P< 0,001$
Se –чувствительность признака
Sp- специфичность признака
ПК- прогностический коэффициент

Формирование тяжелых последствий ВПР НС (гидроцефалия, эпилепсия, стойкие двигательные расстройства) прогнозируется при стойких ликвородинамических нарушениях (ПК=24,09), изменения со стороны черепных нервов (ПК=16,81), стойких двигательных расстройствах (ПК=55,53), поражении мозговых оболочек (ПК=15,22), нарушениях функции тазовых органах (ПК=21,97), стойком судорожном синдроме (ПК= 42,01), появлении задержки психического и речевого развития (ПК=27,93) при условии не адекватной или отсутствии длительной реабилитации (ПК=20,57) (таблица 10).

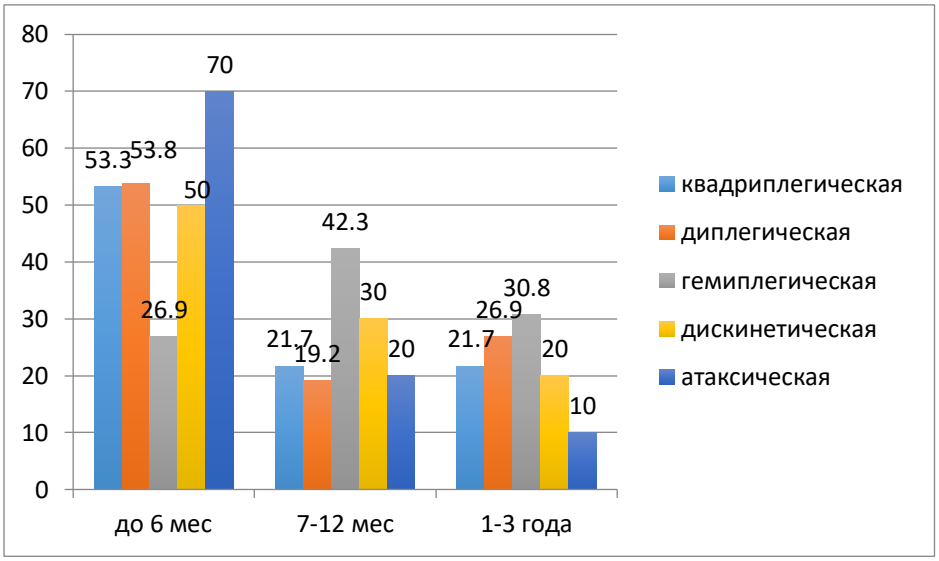
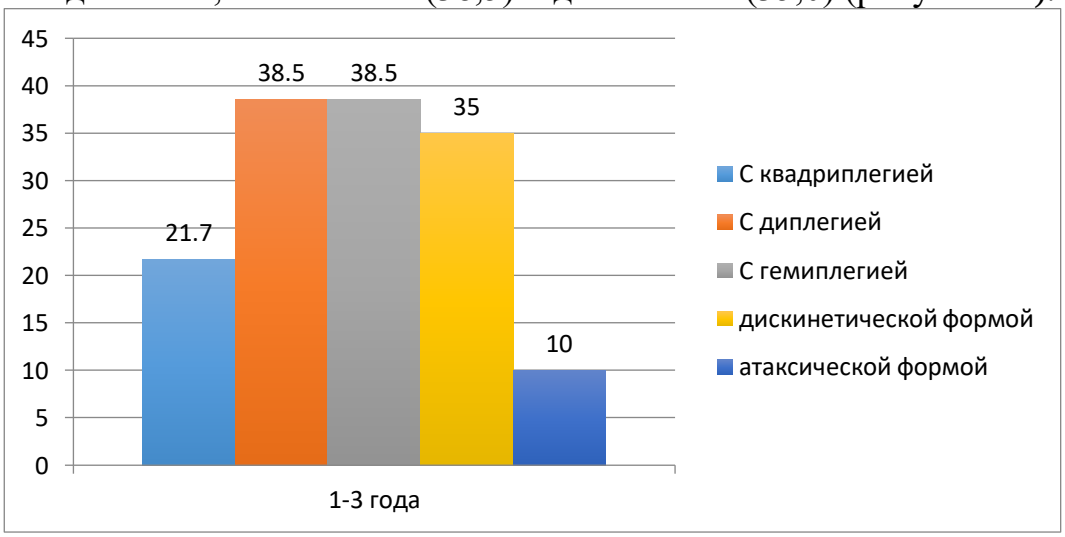


Рисунок 13. Впервые выявленные неврологические синдромы у детей различного возраста с ВПР ЦНС в %.

Как видно на рисунке в первые 6 месяцев жизни удается диагностировать атаксические (70,0), квадриплегические (53,3), диплегические (53,8) и дискинетические (50,0) формы ДЦП. Гемиплегические поражения диагностируются позже, до 12 месяцев.

Поздняя диагностика ВПР ЦНС выявлялась при наличии таких форм ДЦП, как диплегия, гемиплегия (38,5) и дискинезия (35,0) (рисунок 14).



Указанные ведущие клинические признаки положены в основу сформированной системы клинико-функциональной диагностики ВПР ЦНС в зависимости от возрастных особенностей их выявления и течения. Такой принцип необходим для целенаправленного подхода к выбору методов

дальнейшей функциональной диагностики в зависимости от возраста. Именно последовательность (этапность) в выявлении ВПР ЦНС и понимание патогенетических механизмов их возникновения дает возможность своевременно диагностировать ВПР ЦНС.

3.5. Клиническая и функциональная эффективность программы Раннего Вмешательства и программы реабилитации при различных вариантах нарушений функций нервной системы детей с ВПР нервной системы.

В настоящем исследовании мы использовали комплексную индивидуально ориентированную программу реабилитации и ее разновидность абилитацию, направленную не только на устранение проявлений, но и на устранение последствий ВПР ЦНС детей.

В НЦОМиД нами разработана и функционирует двухэтапная система медицинской реабилитации детей с последствиями ВПР ЦНС.

1 этап проводился в ранний восстановительный период по ***индивидуальной программе реабилитации*** на основании заключения специалистов мультидисциплинарной реабилитационной бригады в условиях стационара круглосуточного и дневного пребывания.

2 этап проводился в поздний реабилитационный период, период остаточных явлений, в условиях стационара круглосуточного и дневного пребывания.

Таблица 10. Характеристика реабилитационных и абилитационных мероприятий в сравниваемых группах детей с ВПР ЦНС

Группы	Восстановительные мероприятия	Абилитационные мероприятия
Группа 1 Комплексная, поэтапная, мультидисциплинарная реабилитация. Восстановительная терапия с использованием абилитациоиной методики по	**Реабилитация** — система лечебно-педагогических мероприятий, направленных на предупреждение и лечение патологических состояний, которые могут привести к временной или стойкой утрате трудоспособности. Массаж общий, форез лекарственных веществ,	**Абилитация** — это система лечебно-педагогических мероприятий, имеющих целью предупреждение и лечение тех патологических состояний у детей раннего возраста, еще не адаптировавшихся к социальной среде, которые приводят к стойкой утрате возможности трудиться, учиться и быть полезным членом общества.

программе раннего вмешательства.	стимуляция слабых мышц синусоидальными модулированными токами, ультравысокочастотная индуктотермия, иглорефлексотерапия, лечебное плавание, занятия с логопедом).	**Комплекс абилитационных мероприятий,** включающий в себя индивидуальные корригирующие занятия с психологом, со специалистом по ранней коммуникации, занятия в группах "социализации"
Группа 2 Медицинская реабилитация в неполном объеме и коротким курсом.	«Традиционное» восстановительное лечение (массаж общий, форез лекарственных веществ, стимуляция слабых мышц синусоидальными модулированными токами, ультравысокочастотная индуктотермия, иглорефлексотерапия, лечебное плавание, занятия с логопедом)	

Качество жизни детей в первой группе достоверно улучшалось по всем параметрам психоневрологичесого статуса и параметрам социальной адаптации (таблица 11). Во второй группе значимой динамики улучшения качества жизни по изучаемым параметрам не наблюдалось.

Качество жизни детей в 1 группе через 36 месяцев (через 3 года от начала реабилитации) было достоверно выше в сравнении с детьми 2й группы: психическая деятельность в первой группе в среднем соответствовала 7,5±1,2 баллам, против 4,5±0,8 во второй группе ($P<0,05$); двигательные нарушения оценивались на 6,8±1,0 баллов и 3,8±0,8 ($P<0.05$); соответственно, речевая функция соответствовала 8,5±1,5 баллам против 6,2±0,9 ($P<0,05$); нарушение зрения -7,2±1,1 и 5,8±1,4 ($P<0,05$); соответственно, частота эпилептических припадков соответствовала 5,2±1,5 баллам против 6,0±1,1 ($P>0,05$) (таблица 11).

Таблица 11. Динамика параметров, определяющих качество жизни детей с неврологическими отклонениями, вызванными ВПР ЦНС в основной и контрольной группах (баллы)

Группы обследованных	1 группа n=82		2 группа n=62	
Длительность реабилитации	12 мес	36 мес	12 мес	36 мес
Психоневрологический статус				
Психическая деятельность	3,8±0,9	7,5±1,2*	3,5±0,7	4,5±0,8**
Двигательная сфера	3,8±0,5	6,8±1,0*	4,2±0.6	3,8±0,8**
Речевая функция	5,5±1,1	8,5±1,5*	5,8±0,9	6,2±0,9**
Зрение	5,8±1,5	7,2±1,1	6,5±1,1	5,8±1,4**
Эпилептические припадки	7,8±0,9	5,2±1,5*	6,8±1,4	6,0±1,1
Социальная адаптация				
Домашняя (семейная) адаптация	8,5±1,5	12,5±1,6*	9,0±1.0	7,5±1,0**
Общественная адаптация	11,2±1,8	18,0±1,9*	12,0±1,5	11,5±1,1**

Примечание. * Достоверность различий в группе P<0,05
** Достоверность различий в 1 группе, в сравнении со 2-ой

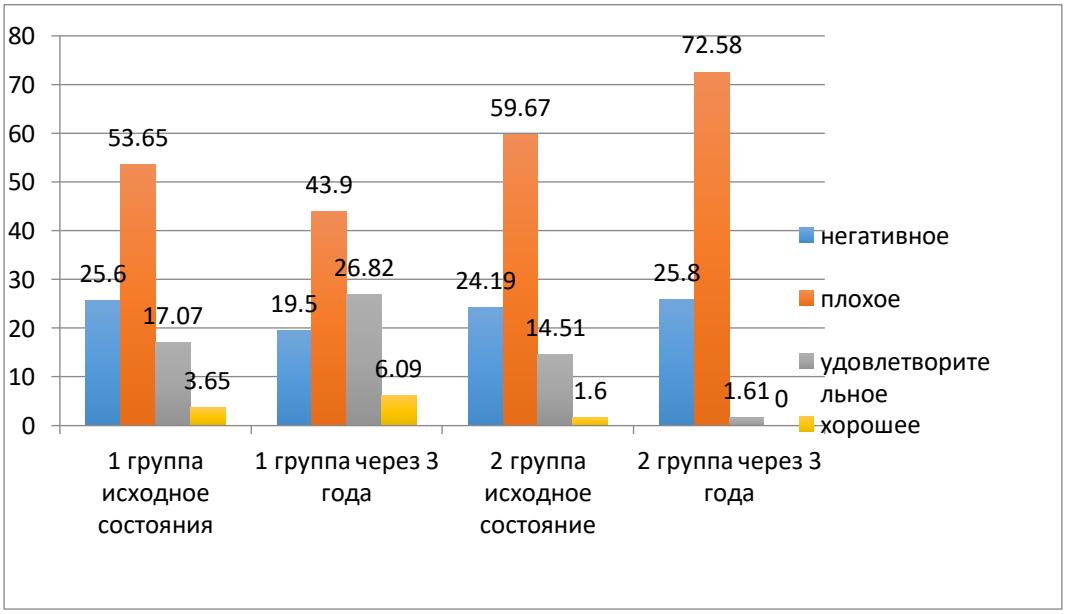


Рисунок 14. Качество жизни детей с неврологическими отклонениями,

вызванными ВПР НС в исследуемых группах через 36 месяцев (%).

Качество жизни детей с неврологическими последствиями в 1 группе через 3 года медицинской реабилитации оценивалось достоверно лучше, чем во 2 группе, за счет учащения «удовлетворительной» оценки (с 17,07 до 26,8%) и «хорошей» оценки (с 3,65 до 6,09%) и снижения «негативной» (с 25,6 до 19,5%) и «плохой» оценки (с 53,6 до 43,9%) (рисунок 14).

Во 2-ой группе больных отмечена стабильная частота негативных ощущений (с 24,19 до 25,81%), учащение оценки КЖ как «плохой» (с 59,67 до 72,58%), снижение «удовлетворительной» оценки (с 14,51 до 1,61%) и отсутствие «хорошей» оценки.

Таким образом, применение всего комплекса реабилитационных услуг детям с неврологическими отклонениями, вызванными ВПР НС, обеспечивает достоверное снижение ликвородинамических нарушений (с 92,6% до 41,4%), изменений со стороны черепных нервов (с 81,7% до 41,4%), двигательных нарушений (с 67,07% до 37,8%), нарушений функций тазовых органов (с 57,3% до 24,3%), судорожного синдрома (с 24,3% до 7,3%), улучшение психоречевого развития, что отразилось на улучшении психологического статуса и социальной адаптации детей, определяющих качество жизни. Качество жизни детей после своевременного проведения всего комплекса реабилитационных и абилитационных услуг достоверно улучшалось по всем параметрам психоневрологичесого статуса и параметрам социальной адаптации.

Из числа 144 обследованных детей полное выздоровление мы наблюдали у 4 (2,7%) больных с нетяжелыми формами ВПР НС.

Таблица 12. Динамика частоты неврологических синдромов у детей с ВПР НС при использовании различных программ реабилитационных услуг (абс/%)

	1 группа n=82			2 группа n=62		
	Через 12 мес	Через 24 мес	Через 36 мес	Через 12 мес	Через 24 мес	Через 36 мес
ликвородинамические нарушения	76 92,68	61 74,39	34 41,46*	57 91,93	54 87,09	47 75,8
изменения со стороны черепных нервов (III, IV, VI, VII, IX, XII пары ЧН;	67 81,70	52 63,41	34 41,46*	49 79,03	46 74,19	40 64,51
двигательные расстройства (парезы и параличи)	55 67,07	34 41,46	31 37,8*	43 69,35	36 58,06	32 51,61
менингит,	41	12	4	37	17	14

менингоэнцефалит, вентрикулит, разрыв и инфицирование оболочек мозга	50,0	14,63	4,87**	59,6	27,41	22,58
Нарушение функции тазовых органов	47 57,31	31 37,8	20 24,39*	32 51,61	30 48,38	27 43,54
Судороги	20 24,39	16 19,51	6 7,31**	15 24,19	12 19,35	13 20,96
Задержка психического и речевого развития	60 73,17	43 52,43	32 39,04*	42 67,74	37 59,67	35 56,45
Симптоматическая эпилепсия		-	4 4,87**		7 11,29	10 16,12
ДЦП	6 7,37	12 14,63	15 18,29 **	7 11,29	23 37,09	34 54,83
Вторичная гидроцефалия	4 4,87	7 8,53	11 13,1 *	5 8,06	14 22,58	21 33,8

Примечание. * Достоверность различий в 1 группе в сравнении со 2 –ой группой P<0,05 ; ** достоверность различий P<0,001

У детей в 1 группе на третьем году выполнения всего комплекса медицинских и реабилитационных мероприятий отмечено достоверное снижение ликвородинамических нарушений (с 92,6% до 41,4%), изменений со стороны черепных нервов (с 81,7% до 41,4%), двигательных нарушений (с 67,07% до 37,8%), нарушений функций тазовых органов (с 57,3% до 24,3%), судорожного синдрома (с 24,3% до 7,3%), улучшение психоречевого развития. Формирование тяжелых последствий в 1 группе детей с ДЦП было достоверно реже в сравнении со 2 группой, симптоматическая эпилепсия развилась у 4,8% детей с ВПР НС в сравнении с 16,2% в группе контроля; и вторичная гидроцефалия - у 13,1% против с 33,8% (таблица 12).

Таким образом, выполнение полного спектра медицинских и реабилитационных мероприятий среди детей с неврологическими последствиями ВПР ЦНС в 1 группе отразилось на достоверном улучшении двигательной активности, психоэмоционального развития, снижении риска формирования тяжелых последствий (симптоматическая эпилепсия, вторичная гидроцефалия).

Рисунок 15. Обоснование дальнейшей тактики ведения детей с ВПР ЦНС.

Выводы

1. В формировании ВПР ЦНС плода установлено доминирующее влияние медицинских факторов: несвоевременность и неполноценность мероприятий по планированию беременности, приема витаминов и микроэлементов (OR=2,64, 95% CI: 1,76-3,98), препаратов, содержащих фолиевую кислоту OR=0,49, 95% CI: 0,27-0,88), ОРВИ во время беременности, УГИ, соматические заболевания женщины, наследственная отягощенность, родственный брак.

Наличие факторов риска в первые 6 недель беременности прогнозирует высокий риск формирования дефекта нервной трубки (ПК=15,2); аномалии Денди Уокера (ПК=3,5), мультикистозной энцефаломаляции и кортикальной дисплазии (ПК=3,1), прозенцефалии (ПК=2,9) и гипоплазии мозжечка (ПК=2,0). На сроках 12-20 недель гестации (ПК=4,8) увеличивался риск формирования дисгенезии или агенезии мозолистого тела.

2. Клиническая манифестация ВПР ЦНС обнаруживаетя при каждом возрастном периоде жизни и развития ребенка. У детей первого месяца жизни с ВПР ЦНС преобладают нервно-рефлекторная возбудимость (42,8%), синдромы общего угнетения (39,2%), гипертензионно-гидроцефальный (21,4%), реже - судорожный (14,2%). На первом году жизни добавлялись синдромы двигательных нарушений (45,07%) и гипервозбудимости; в первые 3 года жизни выявлялась задержка психомоторного развития (66,6%), в более старшем возрасте присоединялись синдромы дефицита внимания и задержки психического развития (48,0%), атаксический (36,0%) синдром.

3. Наличие судорожного синдрома у новорожденных (ДК=0,98) предполагает дисгенезию мозолистого тела, а у детей 1го года жизни - субарахноидальную кисту (ДК=0,5) или голопрозэнцефалию (ДК=0,85), гипертензионно-гидроцефального синдрома (ДК=0,8) в обеих группах - врожденную гидроцефалию или порок Денди-Уокера (ДК=1,08); синдрома двигательных нарушений (ДК=1,18 и ДК=1,08) - спинномозговую дизрафию и порэнцефалию у детей 1го года жизни (ДК=0,7).

У детей в возрастной группе 1—3 года при наличии задержки психического развития выявлены микроцефалия (ДК=1,01), при гипертензионно-гидроцефальном синдроме - порэнцефалия (ДК=0,75), тогда как у детей в возрасте 3 лет и старше при судорожном синдроме установлены артериовенозная мальформация (ДК=2,46), при гиперактивности и дефиците внимания - порэнцефалию (ДК=0,37) и дисгенезию мозжечка, нарушение функции тазовых органов - спинномозговую дизрафию (ДК=2,64),

атактического синдрома -порок Денди-Уокера (ДК=2,0).

4. При условии неадекватной реабилитации или её отсутствии (ПК=20,57) прогнрозируется формирование тяжелых последствий ВПР ЦНС, проявляющихся стойкими ликвородинамическими нарушениями (ПК=24,09), изменениями со стороны черепно-мозговых нервов (ПК=16,81), двигательными расстройствами (ПК=55,53), поражением мозговых оболочек (ПК=15,22), нарушением функции тазовых органов (ПК=21,97), стойким судорожным синдромом (ПК= 42,01), задержкой психического и речевого развития (ПК=27,93). атонически-атаксический синдром, эпилепсией, ДЦП.
5. Применение всего комплекса реабилитационных услуг детям с неврологическими отклонениями, вызванными ВПР ЦНС, обеспечивает достоверное снижение ликвородинамических нарушений (с 92,6% до 41,4%), изменений со стороны черепно-мозговых нервов (с 81,7% до 41,4%), двигательных нарушений (с 67,07% до 37,8%), нарушений функций тазовых органов (с 57,3% до 24,3%), судорожного синдрома (с 24,3% до 7,3%), улучшение психоречевого и психомоторного развития, снижение риска формирования тяжелых последствий (симптоматической эпилепсии с 9,72% до 4,87% , вторичной гидроцефалии с 22,2% до 13,1%), что отразилось на улучшении психологического статуса и социальной адаптации детей, определяющих качество жизни.

Практические рекомендации

1. Основным инструментом для прогнозирования ВПР ЦНС у плода, а также при клиническом обследовании ребенка, для врача должен служить разработанный алгоритм риска. Рекомендуется оценить данные пренатального анамнеза, выделить наиболее информативные факторы риска, установить степени информативной ценности.
2. Для диагностики ВПР ЦНС у детей ориентиром могут служить выявленные особенности клинического проявления ВПР ЦНС в различные периода детского возраста. Для повышения точности диагностики рекомендовано использовать предложенный принцип ведущего информативного синдрома.
   - При обследовании новорожденных и обнаружении у них судорожного синдрома можно предполагать наличие агенезии мозолистого тела, мультикистозную энцефаломаляцию, кортикальную дисплазию; синдрома двигательных нарушений - спиномозговой дизрафии.
   - При обнаружении судорожного синдрома у детей от 1 месяца до 1 года можно предполагать наличие субарахноидальной кисты; гипертензионо-гидроцефального синдрома – врожденной гидроцефалии или порока Денди- Уокера; синдрома двигательных нарушений – спинно-мозговой дизрафии.
3. Внедрение программы Раннего вмешательства, реабилитационной методики с привлечением медицинских и педагогических специалистов, и включающей общий массаж, физиотерапию с применением электрофореза с лекарственными веществами, стимуляцию мышц синусоидальными модулированными токами, лечебное плавание, занятия с логопедом, корригирующие занятия с психологом и специалистом по ранней коммуникации «социализации» отразится на улучшении психологического статуса и социальной адаптации детей, определяющих качество жизни

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Анализ детской инвалидности при врожденных аномалиях в Кыргызской Республике (статья)// Педиатрия. - [2017.]- [N96(2).]-[с. 182-186. Москва, 2017.// Самигуллина А.Э. Кибец Е.А. Максутова Э.М. Жихарева В.В.
2. Динамический анализ врожденных пороков развития (ВПР) в Кыргызской Республике (статья)// EUROPEAN JOURNAL OF BIOMEDICAL AND LIFE SCIENCES1- [Вена, 2016.] [N:4]-[с.21-27]. Вена :«East west» Association for Advanced students and higher education gmbh, 2016// Самигуллина А.Э., Кибец Е.А. , Максутова Э.М., Жихарева В.В.//- https://cyberleninka.ru/article/n/dinamicheskiy-analiz-vrozhdennyh-porokov-razvitiya-vpr-v-kyrgyzskoy-respublike/viewer
3. Клинико- функциональные особенности судорожного синдрома у детей раннего возраста (статья)// Вестник КГМА]-[Бишкек. 2015.]-IN:1(2).1-[с.86-68]//Жихарева В.В., Богомолец К.Ю., Марценюк Е.Б.// - https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/issue/view/37/21
4. Диагностика и подбор противозпилептических препаратов у детей с синдромом Веста (статья)// Вестник КГМА]-[Бишкек, 2015.] [N:1(2).1.] [с.90-95.] // Жихарева В.В., Богомолец К.Ю., Марценюк Е.Б.// - https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/issue/view/37/21
5. Анализ ситуации в Кыргызской Республике по пренатальной диагностике врожденных пороков развития// Научно-теоретический журнал. Октябрь 2016. N819// Самигуллина А.Э., Кибец Е.А., Максутова Э.М., Жихарева В.В
6. Течение детского церебрального паралича у детей, родившихся в близкородственном браке (статья). (Клиническое Наблюдение)// Вестник [КГМА] -[Бишкек, 2016.] [N:6.]-[с.98-103.]//Алымбаев Э.Ш., Бабаджанов Н.Дж, Богомолец К.Ю, Жихарева В.В.// - http://library.kgma.kg/jirbis2/images/vestnik-kgma/vestnik-2016/vestnik-6-2016.pdf
7. Клинические проявления и подбор противосудорожной терапии у больных детей с факоматозами.// Вестник КГМА-Бишкек, 2015. №1 (2) – с.86-89.// Жихарева В.В., Богомолец К.Ю, Марценюк Е.Б.// https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/issue/view/37/21
8. Анализ потенциала раннего вмешательства для детей с ограниченными возможностям здоровья в условиях Кыргызстана (статья)// Здоровье

матери и ребенка.]- [2018]-[Том 10 № 1 (1)]-[с. 38-41.]// Жихарева В.В., Богомолец К.Ю, Фаизова Ф.М.

9. Результаты внедрения «Бобат-Терапии» в Комплексную реабилитацию детей раннего возраста на базе отделения патологии перинатального периода НЦОМиД (статья)//[Здоровье матери и ребенка.]-[2018]-[Том 10 № 1 (1)]-[с. 42-44.]// Жихарева В.В., Богомолец К.Ю, Фаизова Ф.М.// - https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46475388
10. Медицинская реабилитация детей раннего возраста с неврологическими проявлениями и последствиями врожденных пороков развития нервной системы. // Бюллетень науки и практики / Bulletin of Sciens and Practice https://www.bulletennauki.com 2021 С. 405-409// Жихарева В.В., Узакбаев К.А., Саатова Г.М., Бабаджанов Н.Дж
11. Частота и структура клинико-неврологических синдромов у детей при врожденных пороках развития нервной системы.// Publishing Center Science and Practice. E. Ovechkina. Volume 7,lssue 9. BULLETIN OF SCIENCE AND PRACTICE Scientific Journal. September, 2021. Published since December 2015. Schedule: monthly.// Жихарева В.В., Узакбаев К.А., Саатова Г.М., Бабаджанов Н.Дж
12. COVID 19 and strokes in children: a clinical case of stroke in a child as a result of a previous coronavirus infection.// International conference Process management and scientific developments Nov 24, 2021 С 113-116// Жихарева В.В., Алымбаев Э.Ш., Юлдашев И.М.
13. Территориальное распределение, факторы риска и соматическая патология у детей со спастической формой детского церебрального паралича в Кыргызской Республике.// НЦОМиД. КГМА им И.К.Ахунбаева г.Бишкек, Кыргызская Республика Здоровье матери и ребенка - [2019.]- Том 11 №2. // Узакбаев К.А., Жихарева В.В., Бабаджанов Н.Дж., Богомолец К.Ю., Алымбаев Э.Ш., Маткеева А.Т.
14. Врожденный порок развития головного мозга. Клинический случай синдрома прогерии, синдрома Хатчинсона-Гилфорда.// EAST EUROPEAN SCIENCE JOURNAL (EESJ) Восточно Европейский Научный Жрнал // Жихарева В.В., Абдурасулова З.Р.,Алымбаев Э.Ш., Юлдашев И.М.// EAST EUROPEAN SCIENCE JOURNAL (EESJ) // - https://eesa-journal.com/
15. Клинический случай артериовенозной мальформации.// Здоровье матери и ребенка. 2021 Том 13 №1-2// Бабаджанов Н.Дж., Жихарева В.В.,

Айнекова З.Р., Нажмудинова Д.Д.// - https://www.elibrary.ru/item.asp?id=54182277

16. Анализ ситуации по врожденным порокам развития (ВПР) в Кыргызской Республике.// Материалы IX Международной научно-практической конференции «Медицина: Актуальные вопросы и тенденции развития» Сайт apriori-nauka.ru от 06.09.2016г.// Самигуллина А.Э., Максутова Э.М., Жихарева В.В.// - https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-detskoy-invalidnosti-pri-vrozhdennyh-anomaliyah-v-kyrgyzskoy-respublike/viewer
17. Редкий клинический случай: синдром мегалоэнцефалии- постаксиальной полидактилии – полимикрогирии – гидроцефалии. // Вопросы практической педиатрии, 2023, том 8, №5, с. 80-84. // Жихарева В.В., Узакбаев Ч.К. , Нажмудинова Д.Д., Абдрасулова З.Р.
18. Работа отделений патологии перинатального периода (восстановительное лечение для детей раннего возраста) и детской неврологии национального центра охраны материнства и детства Кыргызской Республики//Научно-пркатический журнал «Детская реабилитация», №3 (Том 5), 2023г., с. 37-44.// Жихарева В.В., Маткеева А.Т., Нажмудинова Д.Д.
19. Врожденный порок развития. Эктодермальная дисплазия. Критерии выявления, клиника (статья). Евразийский журнал здравоохранения Бишкек, 2024. – Т. 5, № 5. – С. 122-129. Жихарева В.В. Ш. А. Сулайманов, А. Т. Чойбекова https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/article/view/2246/2370
20. Врожденные пороки развития ЦНС в Кыргызской Республике (статья). In the World Science and Education. – Taraz, 2024. https://irc-els.com/ru/journals/31-zhurnal-mart-3
21. ВПР ЦНС. Синдром Ангельмана. Ранняя диагностика и критерии выявления патологии (статья). Azerbaycan Pediatriya Jurnali. – Baku, 2024. – С. 145-152. Жихарева В.В. Ш. А. Сулайманов, О. Л. Слоев, К. А. Узакбаев,и др. https://pediatriyajurnali.az/index.php/apj/article/view/20
22. Клинический случай полиморфных аномалий развития центральной нервной системы у четырехмесячного младенца (статья). Azerbaycan Pediatriya Jurnali. – Baku, 2024. – С. 213-218. – Жихарева В.В., Ш. А. Сулайманов, К. А. Узакбаев, Ж. К. Райканова - https://pediatriyajurnali.az/index.php/apj/article/view/20

РЕЗЮМЕ

диссертации Жихаревой Владлены Викторовны на тему «Врожденные пороки развития нервной системы у детей: последствия, прогнозирования исходов, реабилитация» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01. 08 – педиатрия

Ключевые слова: дети, врожденные пороки развития, центральная нервная система, факторы риска, детский церебральный паралич, диагностика, реабилитация, абилитация.

Объект исследования: 144 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет.

Предмет исследования: выявление врожденных пороков развития центральной нервной систем у детей: последствия, прогнозирование исходов, реабилитация.

Цель исследования: представить структуру клинико-неврологических синдромов врожденных патологий нервной системы у детей для разработки критериев прогнозирования исходов и обоснования путей оптимизации программ реабилитации.

Методы исследования: Анкетирование матерей, которое включало: анамнез перинатального периода, клинико-генеалогический анализ, результаты пренатальной диагностики; определение неврологического и психомоторного статуса; МРТ головного и спинного мозга; УЗИ внутренних органов; **о**фтальмологическое исследование глазного дна; **к**онсультация узких специалистов (окулиста, кардиолога, нейрохирурга, невролога, ортопеда, генетика); **у**нифицированные гематологические и биохимические методы исследования; **с**татистические методы.

Полученные результаты и их новизна: Впервые выявлена ранговая значимость факторов риска формирования ВПР нервной системы у плода и критерии прогнозирования вероятности формирования ВПР нервной системы у плода. Анализ влияния факторов риска на различных сроках антенатального периода выявил зависимость с видом формирования ВПР ЦНС у плода. Впервые установлены возрастные особенности частоты и структуры клинических и неврологических синдромов у детей с различными формами ВПР ЦНС. Выявлена взаимосвязь неврологических

синдромов с различными формами врожденной патологии нервной системы у детей различного возраста. Впервые выявлено, что исходы неврологических отклонений, вызванных ВПР ЦНС, не компенсируются в первые 3 года жизни, а спосоствуют формированию социально-значимых последствий: задержки психо-речевого развития (66,6%), атонического аспастического синдрома (36,0%), гидроцефалии (20,13%), ДЦП (27,08%), эпилепсии (8,33%), что обосновывает необходимость выполнения качественной реабилитации. Установлено, что качественное выполнение реабилитационных и абилитационных мероприятий среди детей с неврологическими последствиями ВПР ЦНС способствует снижению риска формирования тяжелых последствий (симптоматической эпилепсии с 9,72% до 4,87% , ДЦП с 34,02% до 18,29%, вторичной гидроцефалии с 22,2% до 13,1%) и улучшению качества жизни пациентов по всем параметрам психоневрологичесого статуса и социальной адаптации**.** Уточнена направленность и степень нарушений функции нервной системы при различных формах врожденной патологии нервной системы, что позволило оптимизировать программу раннего выявления, прогнозирования процесса и реабилитации. Впервые представлены научные обоснования программы реабилитации детей с последствиями врожденной патологии нервной системы, дифференцироваться по степени функциональных дисфункций нервной системы.

Рекомендации по использованию: результаты данного исследования следует внедрить в практическую деятельность на всех уровнях здравоохранения, а также включить в учебные программы медицинских ВУЗов.

Область применения: стационары у детей, центры семейной медицины высшие медицинские учебные заведения.

Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92.
Тираж 100 экз.