

На правах рукописи

ПАК ЛАЛЭ АЛИЕВНА

**МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ
ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ**

14.01.08 – Педиатрия

14.01.11 – Нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Фисенко Андрей Петрович

доктор медицинских наук, профессор

Кузенкова Людмила Михайловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, директор государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы

Батышева Татьяна Тимофеевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Захарова Ирина Николаевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Хачатрян Лусинэ Грачиговна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1 и на сайте <http://www.nczd.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Детский церебральный паралич (ДЦП) - это группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, которые приводят к ограничению функциональной активности и двигательным нарушениям, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка [98].

ДЦП – самая частая неврологическая патология, приводящая к инвалидности у пациентов в возрасте до 18 лет [55, 249, 261]. Распространенность ДЦП в мире остается достаточно высокой и составляет 1,6-2,8 случая на 1000 живорожденных детей [107, 108, 181, 187, 306]. В Москве распространенность ДЦП составляет 1,9 на 1000 живорожденных детей [3]. Эпидемиологические показатели ДЦП в значительной степени ассоциированы с гестационным возрастом детей; наиболее часто ДЦП встречается у недоношенных детей с массой тела при рождении <1000 г [249]. Считается, что среди недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении риск формирования ДЦП возрастает 100-кратно [242, 257].

Эта патология затрагивает спектр интересов не только неврологов и ортопедов, но и представителей многих других педиатрических специальностей [96, 119, 250, 307]. Тем не менее, в нашей стране по настоящее время не разработано методологии диагностического и реабилитационного алгоритма по сопровождению детей с детским церебральным параличом специалистами разных профилей. Представления о ДЦП, как о преимущественно двигательной патологии, на протяжении последних десятилетий значительно менялись, и, в настоящее время заболевание считается комплексным, затрагивающим многие системы головного мозга, что обуславливает необходимость методологического изучения данной формы патологии с целью определения особенностей течения заболевания на фоне лечения и реабилитации пациентов [8, 71, 169, 267, 295].

Многие вопросы медицинского сопровождения детей с ДЦП остаются нерешенными. До сих пор пациенты с ДЦП вакцинируются по индивидуальному Национальному календарю профилактических прививок в ограниченном объеме либо не вакцинируются вовсе. Данное обстоятельство создает существенные риски по заболеванию инфекционными болезнями детей с детским церебральным параличом и увеличивает прослойку неиммунизированных граждан, что, в свою очередь, негативно сказывается на эпидемиологической обстановке всей страны в целом [165, 326].

Трудно переоценить значение и влияние нутритивного статуса детей, страдающих детским церебральным параличом, на их реабилитационный потенциал. О нарушениях нутритивного статуса у детей с ДЦП сообщают Студеникин В.М. (2016), Scarpato E. и соавт. (2017), Aydin K. и соавт. (2018), а также García Íñiguez J.A. и соавт. (2018). Несмотря на необходимость исследования и проведения своевременной адекватной коррекции нарушений нутритивного статуса данных пациентов, привлечение диетологов к их лечению, по-прежнему, остается недостаточным [63, 64, 93, 157, 293].

Многообразие генетически детерминированных болезней, имитирующих клинику детского церебрального паралича, диктует необходимость участия клинических генетиков, а также проведения генетических исследований у больных с подозрением на ДЦП как можно в более ранние сроки [121, 131, 191, 197, 206, 207, 236]. В тех клинических ситуациях, когда имеется редкое (орфанное) заболевание, для которого разработана патогенетическая ферментозаместительная терапия, это не только сохраняет жизнь ребенка, но и значительно

улучшает качество его жизни, замедляет наступление инвалидизации [44, 53]. Необходимо отметить, что ранняя верификация генетически обусловленных болезней, маскирующихся под ДЦП, позволяет уменьшить частоту рождения больных детей в отягощенных семьях, сокращая заболеваемость в российской популяции в целом. Кроме того, своевременная диагностика дает возможность значительно сэкономить фармакозатраты и другие ресурсы при организации лечебного и восстановительного процесса у больных детей, что имеет, в том числе, и огромное социальное значение.

Мультидисциплинарность и комплексный подход являются основой современных представлений о проблеме ДЦП у детей, подростков и совершеннолетних пациентов [264]. Поэтому все новейшие достижения современной клинической медицины необходимо максимально имплементировать в практику повседневной деятельности специалистов различных врачебных специальностей, задействованных в оказании помощи пациентам, страдающим этим нередким видом неврологической патологии.

Степень разработанности темы исследования

В Российской Федерации широко обсуждается значимость мультидисциплинарного сопровождения детей с ДЦП в контексте методов восстановительного лечения, при этом диагностике и лечению коморбидной патологии, оказывающей негативное влияние на течение детского церебрального паралича, не уделяется должного внимания. Отсутствие дифференциально-диагностического алгоритма ДЦП с наследственными болезнями приводит к гиподиагностике генетически детерминированных заболеваний в клинической практике и ошибкам в тактике ведения пациентов. Остается недооцененным влияние белково-энергетической недостаточности на течение детского церебрального паралича, что вместе с отсутствием алгоритма диагностики и коррекции нутритивных нарушений приводит к неоказанию своевременной и адекватной медицинской помощи больным ДЦП, и, как следствие, к снижению их реабилитационного потенциала. В клинические рекомендации по ДЦП и в стандарты оказания первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи на этапах диагностики и лечения не включены врачи различных специальностей, необходимые для обеспечения мультидисциплинарного медицинского сопровождения детей с детским церебральным параличом.

В настоящем исследовании представлены структура ДЦП, клинико-инструментальные характеристики разных форм ДЦП; определены предикторы, указывающие на вероятность течения генетически детерминированного заболевания, имитирующего ДЦП, и предложен дифференциально-диагностический алгоритм ДЦП с наследственными болезнями; оценен спектр коморбидной патологии; углубленно изучен нутритивный статус и разработан алгоритм диагностики и коррекции нутритивных нарушений у детей с ДЦП и сопутствующей белково-энергетической недостаточностью; научно обоснована необходимость обеспечения мультидисциплинарного медицинского сопровождения детей с ДЦП и расширения перечня профильных специалистов, включенных в клинические рекомендации по ДЦП и стандарты оказания медицинской помощи больным ДЦП.

Цель исследования: обосновать необходимость мультидисциплинарного сопровождения детей с детским церебральным параличом на диагностическом и терапевтическом этапах оказания медицинской помощи.

Задачи исследования:

1. Определить структуру детского церебрального паралича на примере пациентов, получающих специализированную помощь на базе федеральных медицинских учреждений.
2. Изучить клинико-инструментальную характеристику и объем медицинской помощи у детей с детским церебральным параличом.
3. Определить структуру и клинико-инструментальную характеристику генетически детерминированных болезней, имитирующих детский церебральный паралич.
4. Разработать дифференциально-диагностический алгоритм детского церебрального паралича и наследственных болезней.
5. Оценить спектр коморбидной патологии у больных детским церебральным параличом.
6. Оценить нутритивный статус и характер питания у больных детским церебральным параличом и сопутствующей белково-энергетической недостаточностью, а также оценить эффективность комплексных лечебных мероприятий, направленных на ее коррекцию.
7. Разработать алгоритм диагностики и коррекции белково-энергетической недостаточности у детей с детским церебральным параличом.
8. Обосновать необходимость привлечения специалистов разных профилей на этапах диагностики и лечения детского церебрального паралича для оптимизации медицинской помощи.

Научная новизна

Впервые изучена структура ДЦП с определением нозологических форм, имитирующих диагноз ДЦП.

Установлено, что у 12,3% пациентов, наблюдающихся исходно с диагнозом ДЦП, в последующем было верифицировано наследственное заболевание.

Определены клинико-инструментальные предикторы, требующие проведения углубленной дифференциальной диагностики ДЦП с генетически детерминированными болезнями.

Разработан дифференциально-диагностический алгоритм ДЦП с наследственными болезнями.

Выявлено, что Другой вид детского церебрального паралича по своим клинико-инструментальным характеристикам занимает промежуточное положение между самой тяжелой формой ДЦП – спастическим церебральным параличом и наследственными болезнями, что требует проведения тщательной дифференциальной диагностики с привлечением генетика и проведением генетических исследований.

Констатировано, что оценки по шкале APGAR 7-9 баллов как на 1-й, так и на 5-й минутах жизни, не могут рассматриваться как предикторы, абсолютно исключающие развитие у ребенка ДЦП в последующем.

Установлено, что ботулинотерапия, несмотря на доказательную базу, в настоящее время не является методом выбора в реабилитационном алгоритме детей с ДЦП и применяется пациентам, уже получавшим длительную терапию миорелаксантами без достаточного положительного клинического эффекта. Показано, что дети, получавшие ботулинотерапию, сохраняют комплаентность в отношении этого метода

восстановительного лечения в связи с более быстрым и выраженным положительным клиническим эффектом, чем на терапии антиспастическими лекарственными препаратами.

Определен спектр коморбидной патологии у больных ДЦП. Выявлено негативное влияние стоматологической патологии на усугубление имеющейся у пациентов с ДЦП белково-энергетической недостаточности.

Впервые в РФ углубленно изучен нутритивный статус детей с ДЦП и сопутствующей белково-энергетической недостаточностью и определены причины ее возникновения. Впервые исследован состав тела детей с ДЦП с помощью биоимпедансометрии.

Разработан алгоритм диагностики и коррекции нутритивных нарушений у детей с ДЦП и сопутствующей белково-энергетической недостаточностью.

Установлено, что профилактическая вакцинация не проведена у 62,6% детей с ДЦП в связи с необоснованными медицинскими отводами по основному заболеванию.

Обоснована необходимость мультидисциплинарного сопровождения детей с ДЦП в контексте сопоставления полученных в ходе исследования результатов и анализа нормативных документов, утвержденных Минздравом РФ, и регламентирующих оказание медицинской помощи детям с ДЦП (стандарты первичной медико-санитарной помощи и специализированной медицинской помощи, клинические рекомендации), как на этапе диагностики заболевания, так и во время лечения и контроля за ним.

На основании проведенного исследования даны рекомендации по внесению дополнений в действующие в Российской Федерации стандарты оказания медицинской помощи детям с ДЦП и клинические рекомендации по ДЦП, направленные на обеспечение мультидисциплинарного сопровождения детей с детским церебральным параличом.

Теоретическая и практическая значимость

В результате настоящего исследования определена структура диагноза ДЦП и показано преобладание его спастических форм. Установлено, что оценки по шкале APGAR 7-9 баллов как на 1-й, так и на 5-й минутах жизни не являются предикторами, абсолютно исключаящими развития у ребенка ДЦП в последующем. Определена структура направительного диагноза ДЦП с определением генетически детерминированных болезней, имитирующих клинику детского церебрального паралича. Установлено, что у пациентов с верифицированным генетически детерминированным заболеванием в подавляющем числе наблюдений первоначально установленным диагнозом является Другой вид ДЦП. На основании сравнительного анализа клинико-инструментальных характеристик ДЦП и наследственных болезней определены предикторы, указывающие на вероятность генетически обусловленных болезней, требующие проведения тщательной дифференциальной диагностики с привлечением генетика и проведением генетических исследований. Разработан дифференциально-диагностический алгоритм ДЦП с наследственными болезнями.

В результате исследования установлено, что ботулинотерапия проводится в поздние сроки восстановительного лечения, после недостаточно эффективных курсов медикаментозной антиспастической терапии, что негативно сказывается на реабилитационном потенциале больных ДЦП. Установлено, что комплаентность в отношении инъекций ботулинического токсина типа А обусловлена быстрым и выраженным положительным эффектом при лечении спастичности у детей с ДЦП.

Определен спектр коморбидной патологии у детей с детским церебральным параличом. Установлено, что псевдобульбарный синдром, дисфагия и слюнотечение оказывают

негативное влияние на гигиеническое состояние полости рта. В свою очередь, стоматологическая патология усугубляет имеющуюся белково-энергетическую недостаточность у больных детским церебральным параличом.

Проведено углубленное изучение нутритивного статуса у больных детским церебральным параличом и сопутствующей белково-энергетической недостаточностью. Установлено, что, имеющаяся у пациентов с ДЦП белково-энергетическая недостаточность, связана с недостаточным потреблением макронутриентов и низкой калорийностью рациона питания. Динамический контроль после проведенной нутритивной коррекции с применением специализированных продуктов для нутритивной поддержки показал увеличение антропометрических индексов и основных показателей состава тела, напрямую связанных с физической работоспособностью, а значит, и с реабилитационным потенциалом. Разработан алгоритм диагностики и коррекции нутритивных нарушений у детей с ДЦП.

Установлено, что многообразие генетически детерминированных болезней, имитирующих ДЦП, наличие коморбидной соматической патологии, негативно сказывающейся на течении основного заболевания, обуславливают необходимость обеспечения мультидисциплинарного сопровождения детей с детским церебральным параличом с привлечением генетика, сурдолога, стоматолога, детского хирурга, диетолога и проведения анализа состава тела.

Практическая значимость состоит в разработке рекомендаций по обеспечению мультидисциплинарного сопровождения детей с ДЦП, что обеспечит увеличение реабилитационного потенциала и повышение эффективности восстановительного лечения:

1. Применение разработанного дифференциально-диагностического алгоритма ДЦП с наследственными болезнями обеспечивает раннюю верификацию генетически детерминированных заболеваний, своевременное назначение адекватной терапии, что позволяет улучшить качество жизни больных и замедлить наступление инвалидизации.

2. Полученные результаты показывают необходимость раннего включения ботулинотерапии в реабилитационный алгоритм детей с ДЦП, что приведет к сохранению приверженности к терапии и повысит переносимость и эффективность комплекса других методов восстановительного лечения.

3. Установленные данные о необоснованных медицинских отводах от профилактической вакцинации детей с ДЦП указывают на необходимость увеличения охвата профилактической вакцинацией согласно национальному календарю больных ДЦП, что предотвратит развитие у них тяжелых инфекционных заболеваний и возможных осложнений.

4. Разработанный алгоритм диагностики и коррекции нутритивных нарушений позволяет оптимизировать диетологические мероприятия, что повышает реабилитационный потенциал детей с ДЦП.

5. Предложенные дополнения к нормативным документам, регламентирующим оказание медицинской помощи детям с ДЦП (стандарты первичной медико-санитарной помощи и специализированной медицинской помощи, клинические рекомендации), обеспечат мультидисциплинарное сопровождение больных, позволят оптимизировать диагностический и лечебный процесс, что существенно улучшит соматический, нутритивный и неврологический статус пациентов с детским церебральным параличом.

Внедрение результатов работы в практику

Основные результаты, научные разработки и практические рекомендации, изложенные в диссертации, внедрены в научную и клиническую практику отделения психоневрологии и психосоматической патологии, отделения патологии раннего детского возраста, консультативно-диагностического центра Научно-исследовательского института Педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России); отделения детской психоневрологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; отделения неврологии младшего возраста, отделения неврологии старшего возраста и консультативно-диагностической поликлиники ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки» г. Грозный, Чеченская Республика; психоневрологического отделения с кардиологическими койками ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания г.Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания.

Материалы работы внедрены в педагогический процесс кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Методология и методы исследования

При выполнении работы был проведен тщательный анализ современных отечественных и зарубежных данных, касающихся вопросов этиологии, эпидемиологии, патогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики, клинических и инструментальных характеристик, коморбидной патологии, нутритивного статуса и восстановительного лечения детского церебрального паралича. Были использованы клинические (анализ анамнестических данных, оценка соматического, нутритивного и неврологического статусов, оценка психического развития) и инструментальные (магнитно-резонансная томография головного мозга, рентгеновское обследование тазобедренных суставов, видео-ЭЭГ мониторинг, тандемная масс-спектрометрия, массовое параллельное секвенирование (NGS) для анализа целевых областей генома, секвенирование методом Сэнгера, метод мультиплексной лигазозависимой амплификации проб (MLPA) для поиска делеций и дупликаций в целевых геномных областях, хромосомный микроматричный анализ, биоимпедансный анализ состава тела). В диссертационном исследовании использовали данные обследования 357 детей с направительным диагнозом ДЦП, в возрасте от 1 года до 17 лет 11 месяцев. Анализ полученных данных проводили в соответствии с современными методами, включающими стандартные методы описательной статистики: расчет средних величин, относительных величин, стандартных отклонений, 95% доверительных интервалов, критерия Стьюдента. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна–Уитни. Множественные сравнения независимых групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом Краскела–Уоллиса. Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции ρ -Спирмена.

Положения, выносимые на защиту

1. Структура детского церебрального паралича представлена ДЦП и генетически детерминированными болезнями, имитирующими ДЦП. Наследственные болезни наиболее часто «маскируются» под Другим видом детского церебрального паралича.
2. Выявление у детей с ДЦП установленных предикторов, указывающих на вероятность течения генетически детерминированного заболевания, требует привлечения к сопровождению пациентов генетика и последующего проведения генетических исследований. Разработанный дифференциально-диагностический алгоритм ДЦП с наследственными болезнями позволяет предположить наличие у ребенка с ДЦП генетически детерминированного заболевания, что имеет решающее значение для ранней верификации диагноза и своевременного назначения адекватной терапии.
3. Ботулинотерапия инициируется в поздние сроки восстановительного лечения, после недостаточно эффективных курсов медикаментозной антиспастической терапии, что негативно сказывается на реабилитационном потенциале детей с ДЦП.
4. Коморбидная патология, оказывающая негативное влияние на течение детского церебрального паралича, требует соответствующего медицинского сопровождения с привлечением стоматолога, сурдолога, диетолога, детского хирурга.
5. Белково-энергетическая недостаточность у больных ДЦП встречается более, чем у половины пациентов и требует своевременной диагностики и проведения комплекса лечебных мероприятий.
6. Коррекция статуса питания с применением специализированных продуктов для нутритивной поддержки обеспечивает положительную динамику в виде нарастания антропометрических индексов и увеличения основных показателей состава тела, напрямую связанных с физической работоспособностью, а значит, и с реабилитационным потенциалом детей с ДЦП. Разработанный алгоритм диагностики и коррекции нутритивных нарушений у детей с ДЦП позволяет верифицировать белково-энергетическую недостаточность и определить адекватную терапию, что будет способствовать увеличению реабилитационного потенциала больных, улучшению соматического, нутритивного и неврологического статусов.
7. Многообразие генетически детерминированных болезней, имитирующих ДЦП, наличие сопутствующей соматической патологии, негативно сказывающейся на течении основного заболевания, обуславливают необходимость обеспечения мультидисциплинарного сопровождения детей с детским церебральным параличом с привлечением генетика, сурдолога, стоматолога, детского хирурга, диетолога и проведения анализа состава тела.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетотерапия в педиатрической практике» (г. Пенза, 20-22.09.2018 г.); Научно-практической конференции

«Эпилепсия и орфанные заболевания» (г.Владикавказ, 26.09.2018 г.); VIII Междисциплинарном научно-практическом конгрессе с международным участием» (г.Москва, 1-2.11.2018 г.); Республиканской научно-практической конференции Общества неврологов Чеченской Республики (г.Грозный, 20.12.2018 г.); XXI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г.Москва, 15-17.02.2019 г.); Втором национальном междисциплинарном конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации» (г.Москва, 21-22.03.2019 г.); II Общероссийской конференции с международным участием «FLORES VITAE. Неонатология и педиатрия» (г.Москва, 11-13.04.2019 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, в том числе: в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертационных исследований – 14 (из них статей в журналах, индексируемых в Scopus – 1); публикаций в других изданиях – 11; монографий – 3.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в исследовательской работе, как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, ведения пациентов в поликлинике и в стационаре, так и при обработке медицинской документации, формировании базы данных, проведении исследований, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации, а также опубликованы научные работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 393 страницы машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 4 глав собственных наблюдений, главы обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, а также 4 приложений. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 35 рисунками, содержит 3 клинических примера. Список использованной литературы включает 358 источников: 80 отечественных и 278 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1. Работа проводилась на базе ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ в период с 2011 по 2019 гг.

Под наблюдением находилось 357 детей в возрасте от 1 года до 17 лет 11 месяцев.

Критерии включения:

- Направительный диагноз Детский церебральный паралич, вне зависимости от формы;
- Возраст пациентов от 1 года до 17 лет 11 месяцев.

Критерии исключения: не было.

Распределения пациентов по возрастным группам не проводилось, так как анализировались клиничко-инструментальные данные наблюдаемых больных в соответствии

с формой детского церебрального паралича. Всем пациентам первоначально был установлен диагноз: Детский церебральный паралич (код по МКБ – 10 G80). Из них: спастический церебральный паралич (G80.0) диагностирован у 103-х (28,8%) пациентов, спастическая диплегия (G80.1) - у 98 (27,5%) больных, детская гемиплегия (G80.2) – у 46 (12,9%) детей, другой вид детского церебрального паралича (G80.8) – у 66 (18,5%) больных. Таким образом, у 313 (87,7%) пациентов окончательным диагнозом был детский церебральный паралич (G80). У 44-х (12,3%) наблюдаемых пациентов, направительный диагноз ДЦП, был пересмотрен и в более отдаленном периоде верифицирован иной клинический диагноз, во всех клинических наблюдениях – генетически детерминированный.

В ходе выполнения работы применялись клинические методы исследования: изучение анамнестических данных, оценка соматического, психоневрологического и нутритивного статусов детей с детским церебральным параличом. Оценка глобального уровня формирования моторики наблюдаемых детей проводилась с использованием «Системы оценки глобальных моторных функций» (**Gross Motor Function Classification System, GMFCS**) всем пациентам, достигшим 18 месяцев жизни. Это описательная система, учитывающая степень развития моторики и ограничения движений в повседневной жизни для 5 возрастных групп пациентов с ДЦП: от 18 месяцев до 2-х лет, от 2-х до 4-х лет, от 4-х до 6 лет, от 6 до 12 лет, от 12 до 18 лет. Оценка функций верхних конечностей проводилась всем наблюдаемым пациентам, достигшим возраста 4-х лет, с применением «Системы классификации мануальных способностей для детей с церебральным параличом» (**Manual Ability Classification System, MACS**). Оценка психического развития детей раннего возраста осуществлялась однократно по методике Лазуренко С.Б. «Диагностика психологического возраста. Ясли», детей дошкольного и школьного возраста по методике психолого-педагогической диагностики Е.А. Стребелевой.

Наблюдаемые пациенты были обследованы с использованием инструментальных диагностических методов, включающих магнитно-резонансную томографию головного мозга (МРТ головного мозга), видео-ЭЭГ мониторинг, рентгенологическое обследование тазобедренных суставов, биоимпедансный анализ состава тела и генетические методы исследования (табл. 1).

Таблица 1. Методы исследования и частота их применения

МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ	ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ
Оценка антропометрических данных с использованием программы «WHO AnthroPlus»	54
Расчет химического состава рациона с помощью компьютерной программы «Рацион»	27
Рентгеновское обследование тазобедренных суставов	357
Видео-ЭЭГ мониторинг	357
Магнитно-резонансная томография головного мозга	357
Биоимпедансный анализ состава тела	54
Тандемная масс-спектрометрия	6
Массовое параллельное секвенирование (NGS)	18
Секвенирование методом Сэнгера	17
Метод мультиплексной лигазозависимой амплификации проб (MLPA)	2
Хромосомный микроматричный анализ (ХММА)	7

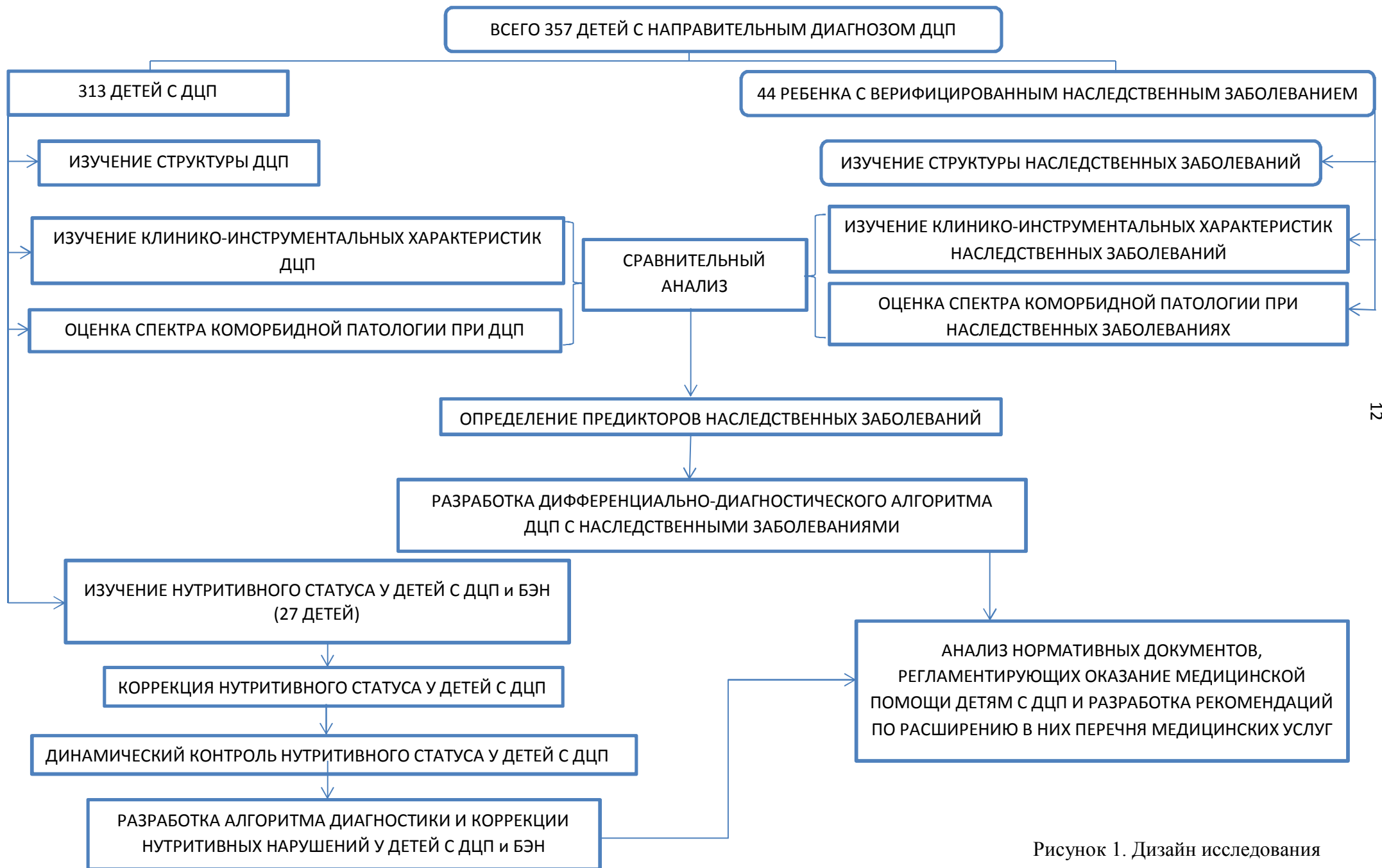


Рисунок 1. Дизайн исследования

МРТ головного мозга проводилось всем наблюдаемым пациентам на аппаратах Discovery 750, Optima 450w и Signa Explorer фирмы GE с напряженностью магнитного поля 3,0, 1,5 и 1,5 Тесла соответственно.

Протокол стандартного исследования включал импульсные последовательности (ИП) T1-, T2- и FLAIR в сагиттальной, аксиальной и фронтальной проекциях, а также в ИП DWI (диффузия), DTI (трактография) 3D FSPGR BRAVO, SWAN.

При обследовании детей младше 6 лет или пациентов с выраженной задержкой психического и моторного развития МРТ головного мозга проводилась с анестезиологическим пособием для предотвращения двигательных артефактов.

Рентгенологическое исследование тазобедренных суставов выполнялось с применением следующего оборудования: рентгеновский стационарный аппарат Legacy-Advantx, GE Medical Systems; установка телеуправляемая рентгенодиагностическая Clinodigit, Italtay.

Видео - ЭЭГ мониторинг проводилось всем наблюдаемым пациентам на системах видео-ЭЭГ мониторинга: Энцефалан-ЭЭГР-19/26 видео, (Медиком МТД, Россия) и Nicolet One, Care Fusion (США).

Генетическое обследование осуществлялось с применением нижеперечисленных методов исследований:

- Измерение активности лизосомальных ферментов, а также определение спектра аминокислот и ацилкарнитинов для выявления органических ацидурий и ацидоаминопатий, проводились на тандемном масс-спектрометре Bruker Maxis Impact (Bruker, Германия) с положительной ионизацией в электроспрее методом тандемной масс-спектрометрии (МС-МС).
- Для всех молекулярно-генетических исследований выделение геномной ДНК осуществлялось на автоматической станции QIAQUBE (QIAGEN, Германия), согласно протоколов, рекомендованных производителем [<https://www.qiagen.com>].
- Секвенирование методом Сэнгера осуществляли при помощи набора реактивов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя [<http://www.thermofisher.com>] на автоматических секвенаторах ДНК ABI 3500 XL и ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США).
- Массовое параллельное секвенирование (NGS) для анализа целевых областей генома проводили на полупроводниковом секвенаторе Ion S5 с автоматической станцией Ion Chef (Thermo Fisher Scientific, США) согласно рекомендациям производителя [https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/MAN0010851_Ion_540_Kit_Chef_UG.pdf].
- Для поиска делеций и дупликаций в целевых геномных областях, применяли метод мультиплексной лигазозависимой амплификации проб (MLPA, Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification). Капиллярный электрофорез осуществляли на автоматическом секвенаторе ДНК ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США).

- Для поиска делеций и дупликаций свыше 50 т.п.н. применяли хромосомный микроматричный анализ (ХММА). Анализ проводили с применением микрочипов высокой плотности CytoScan HD (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием системы анализа нуклеиновых кислот Геноскан 3000 (Российская Федерация), согласно протокола, рекомендованного производителем https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/703038_cytoscan_assay_UG.pdf

Все пациенты отдельно выделенной группы с белково-энергетической недостаточностью (27 детей) консультированы диетологом, которым был верифицирован данный диагноз, на основании оценки антропометрических данных с использованием программы «WHO AnthroPlus» с учетом анамнестических данных, результатов осмотра, оценки соматического статуса. Анализ фактического питания детей с расчетом химического состава рациона осуществлялся с помощью компьютерной программы «Рацион». **Биоимпедансный анализ состава тела** проводился у 27 пациентов с сопутствующей белково-энергетической недостаточностью на специальном приборе-анализаторе «ABC-01 Медасс», разработанном отечественными учеными.

При проведении импедансометрии определяли следующие параметры:

- Индекс массы тела – отношение массы тела к площади поверхности тела. Определяет соответствие массы к длине тела, дает возможность определить не только избыток, но и недостаток питания.
- Жировая масса организма (кг). Жировая ткань - важнейшее депо энергии, жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К) и жирных кислот. Поэтому наличие определенного ее количества в организме необходимо для полноценного и гармоничного роста и развития.
- Тощая масса тела (безжировая) (кг) составляет примерно 75-85% от массы тела. К ней относятся все органы и ткани организма, за исключением жировой ткани (мышцы, висцеральные органы, головной и спинной мозг, нервные стволы, кости, а также все биологические жидкости, циркулирующие в организме). Тощая масса тела является необходимым показателем для оценки основного обмена веществ, потребления энергии организмом и для расчета суточного рациона питания.
- Основной обмен веществ (ккал/сут) - это количество энергии, расходуемой в организме за сутки, для обеспечения его функционирования. Основной обмен имеет прямую взаимосвязь с активной клеточной массой: чем больше последняя, тем большее количество энергии расходуется в процессе обмена веществ.
- Активная клеточная масса или АКМ (кг) — это масса тела, которая включает в себя массу клеток тела: внутренних органов, мышц и нервных клеток. При ее недостатке высока вероятность диагностирования заболеваний внутренних органов. Изменение данного показателя является важным пунктом при снижении массы тела, поскольку если он уходит за счет АКМ, то это может быть опасно для здоровья. Нормальные показатели активной массы тела находятся в пределах от 75 до 85%.
- Доля активной клеточной массы (%). Низкий показатель процентной доли активной клеточной массы является признаком недостаточности питания.
- Скелетно-мышечная масса тела (кг) - мера адаптационного резерва организма, составляет в среднем 30-40% всей массы тела и зависит от уровня двигательной активности

человека, количества и качества пищевых компонентов, обеспечивающих развитие и функциональное состояние основного двигательного компонента - мышечной ткани.

- Доля скелетно-мышечной массы (%) – параметр, позволяющий оценить текущий уровень физической работоспособности человека.

- Удельный основной обмен (ккал/кв.м/сут.). Основной обмен – это минимальный расход энергии (ккал), который необходим для поддержания жизни организма в состоянии полного покоя (через 12 часов после приема пищи). Удельный основной обмен (УОО) определяет интенсивность метаболизма (обмена веществ) и рассчитывается, как отношение основного обмена к площади поверхности тела.

- Общая жидкость (кг) – показатель содержания воды в организме. Жидкость бывает внутриклеточная, внеклеточная (кровь, плазма, лимфа) и связанная (в отечных тканях). Анализируя данные параметры, можно определить необходимое количество потребления жидкости, а также целесообразность приема мочегонных средств.

- Внеклеточная жидкость (кг) - жидкость, находящаяся вне клеток организма. Она состоит из плазмы крови, лимфы, межклеточной жидкости, трансцеллюлярной жидкости (спинномозговая, внутриглазная, брюшной полости, плевры, перикарда, суставных сумок, синовиальная и пр.).

- Фазовый угол биоимпеданса (градусы) – параметр, отражающий состояние клеток организма, уровень общей работоспособности и интенсивности обмена веществ.

- Содержание жира (%) – параметр, позволяющий диагностировать недостаток жировой компоненты, избыточное жиротложение и ожирение.

Импедансометрия была проведена всем наблюдаемым пациентам данной группы дважды: до и после проводимых лечебных мероприятий. Исследование проводилось в стандартных условиях, в положении лежа на кушетке, натошак: за 1 час до него были полностью исключены прием пищи и воды.

Всем пациентам с белково-энергетической недостаточностью проводилась коррекция нутритивных нарушений (с учетом актуальных рекомендаций ESPGHAN (2017 г.) по нутритивному обеспечению детей с неврологической патологией), включающая коррекцию базового рациона с возрастным соотношением белков, жиров и углеводов, применение специализированных гиперкалорийных смесей «Нутринидринк с пищевыми волокнами» и «Ресурс 2.0+Файбер». Специализированные смеси подбирались в зависимости от степени белково-энергетической недостаточности и назначались в зависимости от возраста ребенка в объеме 100-400 мл ежедневно. У пациентов с легкой белково-энергетической недостаточностью применялась смесь «Нутринидринк с пищевыми волокнами» (150 ккал/100 мл) в суточном объеме 100-200 мл. Пациентам с умеренной белково-энергетической недостаточностью – «Нутринидринк с пищевыми волокнами» (150 ккал/100 мл) или «Ресурс 2.0+Файбер» (200 ккал/100 мл) в суточном объеме 200 мл, с тяжелой - «Ресурс 2.0+Файбер» (200 ккал/100 мл) в суточном объеме 200-400 мл. Всем пациентам, имеющим нерегулярный стул и дисфункцию билиарного тракта, назначалась диета №5; минеральная вода «Донат Магний» без газа, комнатной температуры по 50-100 мл 3 раза в сутки, внутрь, за 15 минут до еды; обильное питье; желчегонные препараты (семена тыквы, артишок полевой), в возрастной дозировке, внутрь, за 30 минут до еды и ферментный препарат (панкреатин), в возрастной дозировке, внутрь, во время еды.

Все пациенты данной группы получали курс метаболической терапии (убидекаренон, капли для приема внутрь 3% раствор, левокарнитин, 30% раствор для приема внутрь),

внутри, в возрастной дозировке, а также витаминно-минеральные комплексные препараты, в таблетках, внутри, в возрастной дозировке.

Все диетические и лечебные мероприятия проводились в течение 2-х месяцев, после чего проводился динамический контроль антропометрических показателей, физикальных данных и биоимпедансного исследования состава тела.

Статистическая обработка

Для статистической обработки и анализа данных применялся язык программирования R 3.4.3 с IDE RStudio 1.1. В рамках статистической обработки применялись следующие критерии: для проверки распределения на нормальность: критерий Колмогорова-Смирнова; для сравнения численности групп: критерий хи-квадрат. Статистическая обработка результатов исследования проводилась, также, при помощи компьютерного программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 14.0RU for Windows (США). Анализ данных включал стандартные методы описательной статистики: расчет средних величин, относительных величин, стандартных отклонений, 95% доверительных интервалов, критерия Стьюдента. Для выборок, не подчинявшихся нормальному распределению, приводились в качестве описательных статистик медиана (50-й перцентиль), а также 25-й и 75-й перцентили (нижний и верхний квартиль), а также доверительный интервал. В связи с тем, что значения большинства исследованных показателей не подчинялись нормальному распределению, параметрические методы статистического анализа не применялись. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна–Уитни. Множественные сравнения независимых групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом Краскела–Уоллиса. Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции ро- Спирмена. Статистическая достоверность полученных результатов при $p < 0,05$ расценивалась как значимая, $p < 0,01$ — как очень значимая, $p < 0,001$ — как максимально значимая.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Структура ДЦП и клинико-инструментальные характеристики наблюдаемых пациентов

Изучение структуры ДЦП показало, что из 357 пациентов с направительным диагнозом ДЦП у 44-х (12,3%) больных верифицировано генетически детерминированное заболевание. Среди 313 (87,7%) детей с клиническим диагнозом ДЦП преобладают спастические формы (78,9%): спастический церебральный паралич (G80.0) - 103 (32,9%) пациента, спастическая диплегия (G80.1) - 98 (31,3%) больных, детская гемиплегия (G80.2) – 46 (14,7%) детей, другой вид детского церебрального паралича (G80.8) – 66 (21,1%) больных. В ходе исследования проанализированы анамнестические и клинико-инструментальные характеристики детей с разными формами ДЦП (табл. 2). Анализ анамнестических данных обнаружил, что оценки по шкале APGAR составляли 7-9 баллов у 111 (35,5%) детей на 1-й минуте жизни и у 164 (52,4%) больных – на 5-й минуте жизни. Таким образом, наличие высоких оценок по шкале APGAR не исключает пре- и интранатального поражения головного мозга ребенка и в последующем, развития у него детского церебрального

паралича. Тем не менее, использование оценки по шкале APGAR в качестве прогностического ориентира в отношении риска развития у ребенка детского церебрального паралича и степени тяжести его течения, не теряет своей значимости. Так, наше исследование показало, что у детей, оцененных на 1-3 балла по шкале APGAR на 1-й минуте жизни, достоверно чаще отмечались тяжелая задержка психо-речевого и моторного развития на первом году жизни ($r=-0,2$, $p=0,019$) и ($r=-0,2$, $p=0,001$), соответственно. Кроме того, у этих пациентов достоверно чаще выявлялось снижение остроты зрения ($r=-0,25$, $p<0,001$) и частичная атрофия зрительных нервов ($r=-0,2$, $p=0,004$). Именно у этих детей в последствии достоверно чаще отмечались тяжелые нарушения глобальных моторных функций (по GMFCS) ($r=-0,2$, $p<0,001$) и мануальных способностей (по MACS) ($r=-0,2$, $p=0,037$), а также формировались контрактуры суставов ($r=-0,2$, $p=0,001$), выявлялось ограничение отведения в тазобедренных суставах ($r=-0,35$, $p<0,001$) и патологические изменения со стороны стоп ($r=-0,2$, $p=0,001$). При проведении МРТ головного мозга у пациентов с ДЦП, имеющих низкие оценки по шкале APGAR на 1-й минуте жизни, достоверно чаще выявлялась диффузная церебральная атрофия ($r=-0,24$, $p<0,001$). У детей с низкими оценками по шкале APGAR на 5-й минуте жизни достоверно чаще отмечалась тяжелая задержка психо-речевого и моторного развития на первом году жизни ($r=-0,2$, $p=0,016$) и ($r=-0,2$, $p=0,001$), соответственно. У этих больных достоверно чаще регистрировались снижение остроты зрения ($r=-0,27$, $p<0,001$) и частичная атрофия зрительных нервов ($r=-0,21$, $p<0,001$). Вторичная нейроортопедическая патология развивалась у данных пациентов также достоверно чаще: ограничение отведения тазобедренных суставов ($r=-0,34$, $p<0,001$), патологические изменения со стороны стоп ($r=-0,21$, $p<0,001$), контрактуры суставов ($r=-0,2$, $p=0,001$). Кроме того, у этих детей впоследствии отмечались тяжелые нарушения глобальных моторных функций (GMFCS) ($r=-0,21$, $p<0,001$) и мануальных способностей (MACS) ($r=-0,2$, $p=0,026$). Диффузная церебральная атрофия по данным МРТ также достоверно чаще регистрировалась у больных, имеющих низкие оценки по шкале APGAR на 5-й минуте жизни ($r=-0,25$, $p<0,001$).

В ходе выполнения исследования нами было установлено, что масса тела при рождении у наблюдаемых пациентов составляла от 520 г до 4540 г, при этом средняя масса тела при рождении составила 2459 г (1400,0; 3625,0). Проведенный корреляционный анализ выявил прямую связь низкой массы тела детей при рождении с низкими оценками по шкале APGAR на 1-й и 5-й минутах жизни ($r=0,32$, $p<0,001$). Кроме того, у этих больных достоверно чаще отмечалось снижение остроты зрения ($r=0,3$, $p<0,001$). Также у детей с низкой массой тела при рождении достоверно чаще выявлялось развитие вторичной нейроортопедической патологии: контрактуры на 3-х и более суставных уровнях ($r=-0,27$, $p=0,034$), ограничение отведения в тазобедренных суставах ($r=-0,33$, $p<0,001$), вывихи ($r=-0,28$, $p<0,001$), подвывихи ($r=-0,26$, $p<0,001$), дисплазия тазобедренных суставов ($r=-0,24$, $p<0,001$), соха valga ($r=-0,24$, $p<0,001$), деформации стоп ($r=-0,23$, $p=0,006$). У данной категории пациентов оперативное ортопедическое лечение также проводилось достоверно чаще ($r=-0,26$, $p=0,004$).

Анализ анамнестических данных показал, что у 6 (1,9%) детей с детским церебральным параличом задержка психо-речевого развития на первом году жизни не отмечалась. У 34-х (10,9%) больных зарегистрирована легкая задержка психо-речевого развития, у 79 (25,2%) пациентов – среднетяжелая и у 194-х (62,0%) детей – тяжелая. Ни у одного пациента не отмечалось нормального моторного развития на первом году жизни.

Легкая задержка моторного развития зафиксирована у 7 (2,2%) больных, среднетяжелая - у 71 (22,7%) пациента, в то время как тяжелая – у 235 (75,1%) детей. В ходе исследования была выявлена прямая связь между задержкой психо-речевого и моторного развития на первом году жизни у наблюдаемых пациентов ($r=0,68$, $p<0,001$). Кроме того, проведенный корреляционный анализ обнаружил прямую корреляцию степени задержки психо-речевого и моторного развития на первом году жизни с уровнем глобальных моторных функций (GMFCS) ($r=0,67$, $p<0,001$) и уровнем мануальных способностей наблюдаемых детей (MACS) ($r=0,46$, $p<0,001$).

Таблица 2. Клинико-инструментальные характеристики детей с разными формами ДЦП

Анализируемый признак		Спаستический церебральный паралич, n=103	Спастическая диплегия, n=98	Детская гемиплегия, n=46	Другой вид ДЦП, n=66
Шкала APGAR 1 минута, баллы	1-3	36 (34,9%)	22 (22,4%)	9 (19,5%)	15 (22,7%)
	4-6	46 (44,7%)	45 (46,0%)	13 (28,3%)	16 (24,3%)
	7-9	21 (20,4%)	31 (31,6%)	24 (52,2%)	35 (53,0%)
Шкала APGAR 5 минута, баллы	1-3	9 (8,7%)	3 (3,1%)	3 (6,5%)	4 (6,1%)
	4-6	53 (51,5%)	47 (47,9%)	11 (23,9%)	19 (28,8%)
	7-9	41 (39,8%)	48 (49,0%)	32 (69,6%)	43 (65,1%)
Средняя масса тела при рождении, г		2250 (1400; 3200)	1882 (1440; 2680)	2905 (1985; 3605)	3200 (2797,5; 3625)
Дебют с рождения		103 (100%)	93 (94,9%)	40 (86,9%)	50 (75,8%)
Дебют после 1 года жизни		-	4 (4,1%)	2 (4,4%)	7 (10,6%)
ЗПРР на первом году жизни	отсутствие	-	1 (1%)	5 (10,9%)	-
	легкая	-	14 (14,3%)	16 (34,8%)	4 (6,1%)
	средней тяжести	5 (4,8%)	47 (48,0%)	18 (39,1%)	9 (13,6%)
	тяжелая	98 (95,2%)	36 (36,7%)	7 (15,2%)	53 (80,3%)
ЗМР на первом году	отсутствие	-	-	-	-
	легкая	-	2 (2,0%)	5 (10,9%)	-
	средней тяжести	-	28 (28,6%)	32 (69,6%)	11 (16,7%)
	тяжелая	103 (100%)	68 (69,4%)	9 (19,6%)	55 (83,3%)
Прогрессирую- щее течение заболевания		-	-	-	4 (6,1%)
Утрата ранее приобретен-ных навыков		-	-	-	3 (4,5%)
Вакцинация	по календарю	-	1 (1,0%)	-	-
	индивидуаль- ный календарь	10 (9,7%)	53 (54,1%)	36 (78,3%)	17 (25,8%)
	медотвод по заболеванию	93 (90,3%)	44 (44,9%)	10 (21,7%)	49 (74,2%)

Таблица 2. Клинико-инструментальные характеристики детей с разными формами ДЦП (продолжение)

Анализируемый признак		Спастический церебральный паралич, n=103	Спастическая диплегия, n=98	Детская гемиплегия, n=46	Другой вид ДЦП, n=66
GMFCS	I	-	6 (6,1%)	15 (32,6%)	6 (9,1%)
	II	-	26 (26,5%)	25 (54,4%)	9 (13,6%)
	III	-	56 (57,2%)	6 (13,0%)	15 (22,7%)
	IV	63 (61,2%)	10 (10,2%)	-	19 (28,8%)
	V	40 (38,8%)	-	-	17 (25,8%)
MACS	1	-	20 (31,8%)	11 (36,7%)	6 (20,0%)
	2	-	29 (46,0%)	10 (33,3%)	10 (33,3%)
	3	-	14 (22,2%)	6 (20,0%)	6 (20,0%)
	4	16 (40,0%)	-	3 (10,0%)	5 (16,7%)
	5	24 (60,0%)	-	-	3 (10,0%)
Степень отставания психического развития	1 период	-	66 (67,4%)	11 (23,9%)	-
	2-3 периода	11 (10,7%)	32 (32,6%)	15 (32,6%)	12 (18,0%)
	4 и более периодов	92 (89,3%)	-	-	54 (82,0%)
Частичная атрофия зрительных нервов		69 (67,0%)	24 (24,5%)	2 (4,3%)	21 (31,8%)
Снижение остроты зрения		103 (100%)	84 (85,7%)	24 (52,2%)	51 (77,3%)
Страбизм	отсутствие	31 (30,1%)	41 (41,8%)	32 (69,6%)	37 (56,1%)
	сходящийся	44 (42,7%)	42 (42,9%)	12 (26,1%)	23 (34,8%)
	расходящийся	28 (27,2%)	15 (15,3%)	2 (4,3%)	6 (9,1%)
Снижение остроты слуха		12 (11,6%)	9 (9,2%)	2 (4,3%)	14 (21,2%)
Сенсоневральная тугоухость		10 (9,7%)	9 (9,2%)	2 (4,3%)	12 (18,2%)
Псевдобульбарный синдром		63 (61,2%)	15 (15,3%)	-	31 (47%)
Слюнотечение		30 (29,1%)	5 (5,1%)	3 (6,5%)	18 (27,3%)
Дисфагия		57 (55,3%)	11 (11,2%)	-	28 (42,4%)
Гипоплазия эмали зубов, кариес		38 (36,9%)	10 (10,2%)	-	7 (10,6%)
Белково- энергетическая недостаточность степень	отсутствие	13 (12,6%)	47 (48,0%)	32 (69,6%)	16 (24,2%)
	легкая	8 (7,8%)	12 (12,2%)	8 (17,4%)	7 (10,6%)
	умеренная	50 (48,5%)	36 (36,7%)	6 (13,0%)	25 (38,0%)
	тяжелая	32 (31,1%)	3 (3,1%)	-	18 (27,2%)
Эпилептиформ- ная активность	отсутствие	23 (22,3%)	39 (39,8%)	21 (45,7%)	25 (37,9%)
	наличие	80 (77,7%)	59 (60,2%)	25 (54,3%)	41 (62,1%)
Эпилептиформ- ная активность	региональ- ная	80 (100%)	57 (96,6%)	25 (100%)	41 (100%)
	диффузная	37 (46,2%)	14 (23,7%)	6 (24,0%)	18 (43,9%)
Эпилептиформ- ная активность	бодрствова- ние	77 (96,2%)	51 (86,4%)	25 (100%)	41 (100%)
	сон	80 (100%)	57 (96,6%)	25 (100%)	41 (100%)
Эпилепсия		60 (58,2%)	17 (17,3%)	15 (32,6)	19 (28,8%)
Семиология эпилептическ их приступов	фокальные	20 (33,3%)	8 (47,0%)	8 (53,3%)	6 (31,6%)
	билатеральные с фокальным началом	33 (55,0%)	8 (47,0%)	7 (46,7%)	9 (47,4%)
	генерализован- ные	7 (11,7%)	1 (6,0%)	-	4 (21,0%)

Таблица 2. Клинико-инструментальные характеристики детей с разными формами ДЦП (продолжение)

Анализируемый признак		Спастический церебральный паралич, n=103	Спастическая диплегия, n=98	Детская гемиплегия, n=46	Другой вид ДЦП, n=66
МРТ головного мозга	атрофия	93 (90,3%)	54 (55,1%)	22 (47,8%)	38 (57,6%)
	глиоз	82 (79,6%)	50 (51,0%)	27 (58,7%)	25 (37,9%)
	киста	-	-	27 (58,7%)	-
	кистозная трансформация	65 (63,1%)	21 (21,4%)	-	16 (24,2%)
	перивентрикулярная лейкопатия	16 (15,5%)	66 (67,4%)	10 (21,7%)	16 (24,2%)
	диффузное поражение белого вещества	-	-	-	12 (18,2%)
	врожденный порок развития	6 (5,8%)	5 (5,1%)	8 (17,4%)	6 (9,1%)

Прогрессирующее течение заболевания было зарегистрировано только у 4-х (1,3%) пациентов с Другим видом ДЦП, из них утрата ранее приобретенных психических и моторных навыков – у 3-х (1,0%) больных.

У всех наблюдаемых пациентов была проведена оценка глобального уровня формирования моторики с использованием «Системы оценки глобальных моторных функций» (Gross Motor Function Classification System, GMFCS), согласно которой у 27 (8,6%) детей отмечался GMFCS I уровня, у 60 (19,2%) больных - GMFCS II уровня, у 77 (24,6%) пациентов - GMFCS III уровня, у 92-х (29,4%) детей - GMFCS IV уровня и у 57 (18,2%) больных - GMFCS V уровня. 163 (52,1%) ребенка, достигшие возраста 4-х лет, были оценены по системе классификации мануальных способностей для детей с церебральным параличом (MACS). Было установлено, что уровень 1 отмечался у 37 (22,7%) пациентов, уровень 2 – у 49 (30,1%), уровень 3 – у 26 (15,9%), уровень 4 – у 24-х (14,7%), уровень 5 – у 27 (16,6%).

Проведенный корреляционный анализ обнаружил прямую связь между уровнями GMFCS и MACS у детей с детским церебральным параличом ($r=0,73$, $p<0,001$). Сочетание оценок по шкалам GMFCS и MACS у наблюдаемых с детским церебральным параличом пациентов представлено в таблице 3.

Таблица 3. Сочетание уровней GMFCS и MACS у пациентов с детским церебральным параличом

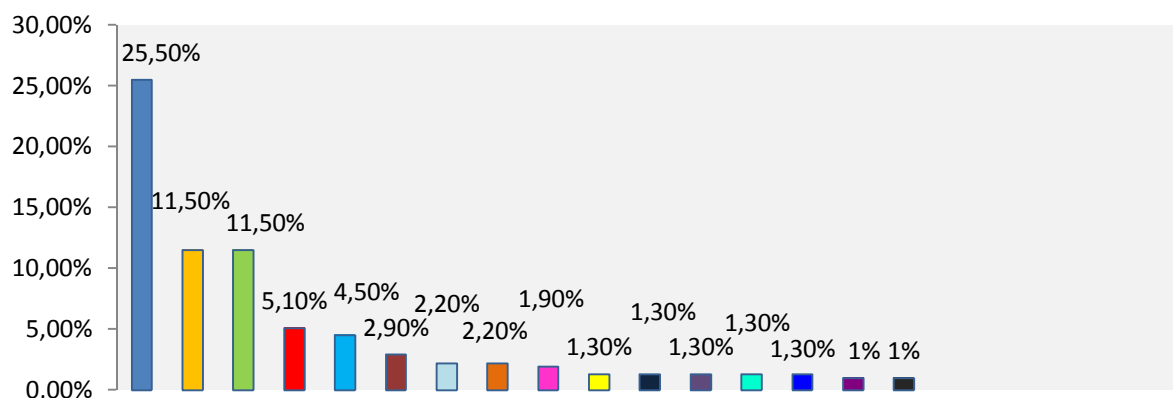
GMFCS, N, (%)	MACS, N, (%)	1	2	3	4	5
	I		12 (3,8%)	3 (1,0%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)
II		13 (4,1%)	15 (4,8%)	3 (1,0%)	-	-
III		12 (3,8%)	30 (9,6%)	6 (1,9%)	3 (1,0%)	-
IV		-	1 (0,3%)	13 (4,1%)	16 (5,1%)	11 (3,5%)
V		-	-	1 (0,3%)	4 (1,3%)	16 (5,1%)

Оценка психического статуса пациентов с детским церебральным параличом показала, что у 20 (6,4%) детей психическое развитие соответствовало возрастной норме. У 77 (24,6%) больных отмечалось отставание психического развития на 1 период от возрастной нормы, у 70 (22,4%) - на 2-3 периода и у 146 (46,6%) – на 4 и более периодов.

Всем, вошедшим в исследование детям с детским церебральным параличом, проведена МРТ головного мозга. Установлены следующие структурные изменения: диффузная церебральная атрофия – у 207 (66,1%) детей, глиозная трансформация – у 184-х (58,8%) больных, перивентрикулярная лейкопатия – у 108 (34,5%) пациентов, кистозная трансформация – у 102-х (32,6%) детей, диффузное поражение белого вещества головного мозга – у 12 (3,8%) пациентов, врожденные пороки развития головного мозга – у 25 (8,0%) больных, киста головного мозга – у 27 (8,6%) детей, локальная церебральная атрофия – у 12 (3,8%). У детей с ДЦП были выявлены различные сочетания имеющейся структурной патологии вещества головного мозга, которые распределялись следующим образом: у 81 (25,9%) ребенка – кистозно-глиозная трансформация и диффузная церебральная атрофия, у 36 (11,5%) пациентов – глиозная трансформация и диффузная церебральная атрофия, у 36 (11,5%) больных – перивентрикулярная лейкопатия и диффузная церебральная атрофия, у 16 (5,1%) детей – глиозная трансформация и перивентрикулярная лейкопатия, у 14 (4,5%) пациентов – кистозная и глиозная трансформация, у 9 (2,9%) больных - киста вещества головного мозга, глиозная трансформация и локальная церебральная атрофия, у 7 (2,2%) детей - киста вещества головного мозга и глиозная трансформация, у 7 (2,2%) пациентов – кистозно-глиозная трансформация и перивентрикулярная лейкопатия, у 6 (1,9%) больных – глиозная трансформация, диффузная церебральная атрофия и перивентрикулярная лейкопатия, у 4-х (1,3%) детей - глиозная трансформация, диффузная церебральная атрофия и врожденные пороки развития головного мозга, у 4-х (1,3%) пациентов – кистозная трансформация, диффузная церебральная атрофия и перивентрикулярная лейкопатия, у 4-х (1,3%) больных – кистозно-глиозная трансформация, диффузная церебральная атрофия и врожденные пороки развития головного мозга, у 4-х (1,3%) детей - кистозно-глиозная трансформация, диффузная церебральная атрофия и перивентрикулярная лейкопатия, у 4-х (1,3%) пациентов – перивентрикулярная лейкопатия и врожденные пороки развития головного мозга, у 3-х (1,0%) больных – кистозная трансформация и перивентрикулярная лейкопатия, у 3-х детей (1,0%) – диффузная церебральная атрофия и диффузное поражение белого вещества головного мозга (рис. 2). Единичные наблюдения иных сочетаний морфологических нарушений вещества головного мозга у наблюдаемых пациентов не анализировались. Несмотря на то, что наблюдаемые нами пациенты получали различные виды восстановительного немедикаментозного лечения в подавляющем числе наблюдений: физиотерапию (магнитотерапию - 93,3% детей, тепловые процедуры - 93,9% пациентов), курсы массажа – 99,0% больных, занятия лечебной физической культурой - 100%, у 71,3% детей отмечались сформировавшиеся контрактуры суставов, у 72,2% больных – тяжелые двигательные нарушения по GMFCS, у 47,2% пациентов – значительное ограничение манипулятивной деятельности по MACS. Данное обстоятельство свидетельствует о недостаточности применения только методов физической реабилитации в комплексном восстановительном лечении детей с ДЦП.

Проведенное нами исследование показало, что лечение ботулотоксином типа А проводилось чаще больным, имеющим не только ограничение отведения тазобедренных суставов ($r=0,35$, $p<0,001$), но и уже сформировавшиеся контрактуры суставов ($r=0,37$,

$p < 0,001$) и тяжелые нарушения глобальных моторных функций (GMFCS) и мануальных способностей (MACS) ($r = 0,3$, $p < 0,001$) и ($r = 0,27$, $p < 0,001$), соответственно, что объясняется не включением ботулинотерапии в алгоритм лечения детей с ДЦП с самого начала проведения реабилитационных мероприятий. У наблюдаемых нами больных с детским церебральным параличом ботулинотерапия была инициирована достоверно чаще после применения медикаментозной антиспастической терапии без ожидаемого клинического эффекта ($r = 0,35$, $p < 0,001$), при том, что сохранение комплаентности в отношении этого метода восстановительного лечения в связи с более быстрым и выраженным положительным клиническим эффектом, чем на терапии антиспастическими лекарственными препаратами было достоверно выше ($r = 0,37$, $p < 0,001$).



- атрофия, кистозная, глиозная трансформации
- атрофия, глиозная трансформация
- атрофия, перивентрикулярная лейкопатия
- глиозная трансформация, перивентрикулярная лейкопатия
- кистозная, глиозная трансформации
- атрофия, глиозная трансформация, киста
- глиозная трансформация, киста
- кистозная, глиозная трансформации, перивентрикулярная лейкопатия
- атрофия, глиозная трансформация, перивентрикулярная лейкопатия
- атрофия, глиозная трансформация, пороки развития
- атрофия, кистозная трансформация, перивентрикулярная лейкопатия
- атрофия, кистозная, глиозная трансформации, пороки развития
- атрофия, кистозная, глиозная трансформации, перивентрикулярная лейкопатия
- перивентрикулярная лейкопатия, пороки развития
- кистозная трансформация, перивентрикулярная лейкопатия
- атрофия, диффузное поражение белого вещества головного мозга

Рисунок 2. Сочетание структурных повреждений вещества головного мозга у пациентов с детским церебральным параличом

Спектр коморбидной патологии у детей с ДЦП

В нашем исследовании анализ клинических симптомов наблюдаемых пациентов с детским церебральным параличом показал, что в неврологическом статусе у 109 (34,8%) детей отмечался псевдобульбарный синдром, у 56 (17,9%) пациентов – слюнотечение, у 96

(30,7%) больных – дисфагия. У 52-х (16,6%) детей наблюдалось сочетание псевдобульбарного синдрома с дисфагией, в то время как у 42-х (13,4%) пациентов было зарегистрировано сочетание псевдобульбарного синдрома, дисфагии и слюнотечения. У больных, имеющих дисфагию, имели место более тяжелые нарушения глобальных моторных функций (GMFCS) и мануальных способностей (MACS) ($r=0,52$, $p<0,001$) и ($r=0,5$, $p<0,001$), соответственно. Очевидно, что данная когорта пациентов имела белково-энергетическую недостаточность, что подтверждено проведенным корреляционным анализом ($r=0,59$, $p<0,001$). У 35 (11,2%) детей отмечалась белково-энергетическая недостаточность легкой степени, у 117 (37,4%) пациентов – умеренная, у 53-х (16,9%) больных – тяжелой степени. Оперативное лечение с установкой гастростомы проведено 18 (5,7%) детям с детским церебральным параличом, достоверно чаще оно применялось у пациентов с дисфагией ($r=0,38$, $p<0,001$), псевдобульбарным синдромом ($r=0,34$, $p<0,001$) и белково-энергетической недостаточностью ($r=0,37$, $p<0,001$), а также у больных с тяжелыми нарушениями глобальных моторных функций (GMFCS) и мануальных способностей (MACS) ($r=0,3$, $p<0,001$) и ($r=0,25$, $p<0,001$), соответственно.

Несмотря на то, что большое число детей с ДЦП, имели дисфагию (30,7%) и белково-энергетическую недостаточность умеренной (37,4%) и тяжелой (16,9%) степеней, ни одному из них не проводилась нутритивная коррекция, а наложение гастростомы осуществлено только 5,7% наблюдаемых больных.

Исследование зрительных функций у пациентов с ДЦП обнаружило, что острота зрения была снижена у 262-х (83,7%) больных, при этом частичная атрофия зрительных нервов отмечалась у 116 (37,1%) детей. У 121 (38,7%) ребенка отмечался сходящийся страбизм, в то время как расходящийся – у 51 (16,3%) пациента. У 141 (45,0%) ребенка страбизм отсутствовал. Выявлена прямая корреляционная зависимость между снижением остроты зрения и задержкой психо-речевого и моторного развития у наблюдаемых детей на первом году жизни ($r=0,47$, $p<0,001$) и ($r=0,45$, $p<0,001$), соответственно. Определена также прямая связь снижения остроты зрения с уровнем глобальных моторных функций (GMFCS) ($r=0,46$, $p<0,001$) и с мануальными способностями детей с детским церебральным параличом (MACS) ($r=0,3$, $p<0,001$). Оценка сохранности слухового анализатора выявила снижение остроты слуха у 37 (11,8%) детей, при этом сенсоневральная тугоухость зарегистрирована у 33-х (10,5%) пациентов. Видео-ЭЭГ мониторинг установил наличие эпилептиформной активности у 205 (65,5%) детей с детским церебральным параличом. Региональная эпилептиформная активность была зарегистрирована у 203-х (99,0%) пациентов, в то время как диффузная – у 75 (36,6%) детей. У 64-х (31,2%) больных отмечалось наличие как региональной, так и диффузной эпилептиформной активности. Эпилептиформная активность зафиксирована во время бодрствования у 194-х (94,6%) пациентов, во сне - у 203-х (99,0%) больных. У 175 (85,4%) детей она регистрировалась как во время бодрствования, так и во время сна. При этом только у 111 (54,1%) детей из 205 пациентов с выявленной эпилептиформной активностью установлен диагноз структурная эпилепсия. Таким образом, у 111 (35,5%) пациентов с детским церебральным параличом отмечалась эпилепсия.

В зависимости от семиологии эпилептических приступов они распределялись следующим образом: билатеральные с фокальным началом – у 57 (51,4%) детей, фокальные – у 42-х (37,8%) пациентов и генерализованные – у 12 (10,8%) больных.

Проведенный корреляционный анализ обнаружил прямую связь между наличием эпилептиформной активности и задержкой психо-речевого и моторного развития

наблюдаемых пациентов на первом году жизни ($r=0,25$, $p<0,001$) и ($r=0,21$, $p<0,001$), соответственно. Установлена также корреляционная зависимость эпилептиформной активности с частичной атрофией зрительных нервов ($r=0,28$, $p<0,001$). Достоверно чаще эпилептиформная активность регистрировалась у детей с выраженными нарушениями глобальных моторных функций (GMFCS) и мануальных способностей (MACS) ($r=0,25$, $p<0,001$) и ($r=0,35$, $p<0,001$), соответственно.

Согласно анамнестическим данным, на терапии антиконвульсантами находился 121 (59,0%) ребенок с обнаруженной эпилептиформной активностью, на момент включения в исследование – 110 (53,6%) детей. Следует отметить, что у 10 (4,9%) пациентов, получавших противосудорожную терапию в анамнезе, эпилептических приступов не было ни разу в жизни. Анализ медицинской документации показал, что профилактическая вакцинация согласно национальному календарю профилактических прививок была проведена только у 1 (0,3%) ребенка с детским церебральным параличом, по индивидуальному календарю профилактических прививок - у 116 (37,1%) детей, 196 (62,6%) пациентов не вакцинированы в связи с наличием медицинского отвода по основному заболеванию.

Гипоплазия эмали зубов и кариес наблюдались у 17,6% пациентов, при этом наблюдения и лечения у стоматолога не получал ни один ребенок с ДЦП. Стоматологические нарушения диагностировались наиболее часто у пациентов со спастическим церебральным параличом - 36,9%, у детей со спастической диплегией они были зарегистрированы в 10,2% случаев, у больных с другим видом детского церебрального паралича – в 10,6% наблюдений. Ни у одного ребенка с детской гемиплегией не было зарегистрировано гипоплазии эмали зубов и кариеса. Таким образом, в нашем исследовании в 47,1% наблюдений стоматологические нарушения выявлялись при спастических формах ДЦП, в то время как при другом виде ДЦП они регистрировались в 10,6% случаев. В ходе выполнения работы были выявлены прямые связи гипоплазии эмали зубов и кариеса с псевдобульбарным синдромом ($r=0,41$, $p<0,001$), со слюнотечением ($r=0,33$, $p<0,001$) и с дисфагией ($r=0,39$, $p<0,001$), что позволило сделать вывод о негативном влиянии указанных симптомов на гигиеническое состояние ротовой полости. Полученные статистически достоверные корреляции между дисфагией, псевдобульбарным синдромом и слюнотечением ($r=0,88$, $p<0,001$) и ($r=0,47$, $p<0,001$), соответственно, позволяют утверждать, что слюнотечение у пациентов с ДЦП связано не с повышенной продукцией слюны, а с трудностями глотания у данных больных, в связи с имеющимися у них неврологическими расстройствами (дисфагия, псевдобульбарный синдром). При выполнении настоящего исследования нами была обнаружена прямая корреляционная зависимость между гипоплазией эмали зубов, кариесом зубов и наличием у детей с ДЦП белково-энергетической недостаточности ($r=0,32$, $p<0,001$). Данное обстоятельство позволяет сделать вывод о негативном влиянии обозначенных стоматологических проблем на кормление ребенка, рацион его питания, на развитие нутритивной недостаточности, а, следовательно, и на качество его жизни. Необходимо отметить, что патологические изменения со стороны полости рта достоверно чаще развивались у детей с задержкой психо-речевого и моторного развития на первом году жизни ($r=0,3$, $p<0,001$) и ($r=0,23$, $p<0,001$), соответственно. Интересным также представляется обнаружение прямой зависимости между стоматологическими патологическими состояниями и степенью нарушений глобальных моторных функций (GMFCS), а также мануальных способностей (MACS) наблюдаемых детей с детским церебральным параличом ($r=0,35$, $p<0,001$) и ($r=0,5$, $p<0,001$),

соответственно. Согласно полученным результатам, гипоплазия эмали зубов и кариес зубов достоверно чаще встречаются у пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями, для которых характерно отсутствие способности к самостоятельному передвижению и значительное ограничение мануальной активности.

Спектр коморбидной патологии, обнаруженной у пациентов с ДЦП представлен на рисунке 3.

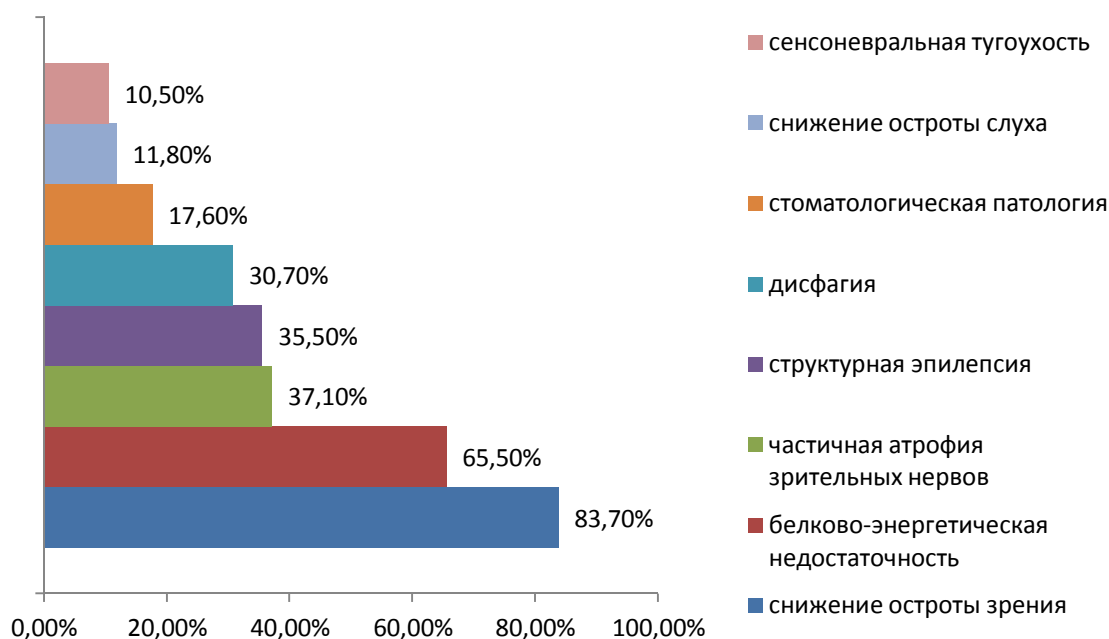


Рисунок 3. Спектр коморбидной патологии у детей с ДЦП

Клинико-инструментальные характеристики детей с наследственными болезнями

Были проанализированы клинико-инструментальные характеристики 44-х (12,3%) наблюдаемых пациентов, с направительным диагнозом ДЦП, который был пересмотрен и в более отдаленном периоде было верифицировано наследственное заболевание (табл. 4). Средний возраст верификации наследственных болезней у наблюдаемых нами пациентов составил $5,02 \pm 3,5$ лет. В наших наблюдениях наибольшее количество пациентов, с исходным неправомочным диагнозом ДЦП, отмечалось при другом виде церебрального паралича (G80.8) - у 34-х (77,3%) из 44-х детей. У 5 (11,3%) больных был первично установлен диагноз спастическая диплегия (G80.1); у 4-х (9,1%) детей - спастический церебральный паралич (G80.0) и у 1 (2,3%) ребенка - детская гемиплегия (G80.2).

Анализ анамнестических данных показал, что у подавляющего большинства детей данной группы оценка по шкале APGAR составляла 7-9 баллов как на 1-й, так и на 5-й минутах жизни: 77,3% и 88,6%, соответственно. В то время как у детей с детским церебральным параличом оценки по шкале APGAR 7-9 баллов на 1-й и 5-й минутах жизни отмечались у 35,5% и 52,4%, соответственно. Средняя масса тела при рождении у детей с генетически детерминированными заболеваниями составляла 3210 г (2862,5; 3485,0), а у больных с ДЦП - 2459 г (1400,0; 3625,0).

Таблица 4. Распределение пациентов с верифицированным наследственным заболеванием по нозологическим формам

Направительный диагноз	Верифицированный диагноз	Возраст дебюта	Возраст постановки диагноза
Другой вид ДЦП (G80.8)	Фронтотемпоральная дегенерация	2 мес.	2 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Миодистрофия Ульриха	с рождения	4 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Болезнь Краббе	с рождения	2 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Хромосомная патология уточненная: микродупликация короткого плеча хромосомы 16: 16p12.3	7 мес.	3 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Спиноцеребеллярная атаксия	6 мес.	5 л.
Спастическая диплегия (G80.1)	НМСН, тип 2В1 (болезнь Шарко-Мари)	2 г.	5 л.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Сукроза-изомальтазная недостаточность	с рождения	3 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Лейкодистрофия с гипомиелинизацией	4 мес.	16 л.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Миодистрофия Ульриха	10 мес.	4 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Дискинезия с фациальными миокимиями	2 г.	12 л.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Болезнь Канаван	с рождения	4 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Синдром Костелло	с рождения	4 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Лейкодистрофия Пелициуса-Мерцбахера	с рождения	3 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Лейкоэнцефалопатия с поражением ствола головного мозга и высоким уровнем лактата при МР-спектроскопии	2 мес.	5 л.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Болезнь Краббе	4 мес.	2 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	L2-гидроксиглутаровая ацидурия	с рождения	2 г.
Спастическая диплегия (G80.1)	Хромосомная патология уточненная: микроделеция короткого плеча хромосомы 1: 1p36.33-р36.32	с рождения	2 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	МПС, тип 3В (синдром Санфилиппо)	3 г.	7 л.
Другой вид ДЦП (G80.8)	МПС, тип 2 (синдром Хантер)	1 г.	3 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	НМСН, тип 1 (болезнь Русси- Леви)	6 мес.	3 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	МПС, тип 2 (синдром Хантер)	3 г.	7 л.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Болезнь Ниманна Пика, тип С	6 мес.	2 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Альфа - маннозидоз	с рождения	2 г.

Таблица 4. Распределение пациентов с верифицированным наследственным заболеванием по нозологическим формам (продолжение)

Направительный диагноз	Верифицированный диагноз	Возраст дебюта	Возраст постановки диагноза
Спастический церебральный паралич (G80.0)	Синдром Смита-Лемли-Опитца	с рождения	3 г.
Спастическая диплегия (G80.1)	Синдром Айкарди - Гутьереса	с рождения	11 л.
Другой вид ДЦП (G80.8)	МПС, тип 3В (синдром Санфилиппо)	1 г.	11 л.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Хромосомная патология уточненная: микродупликация длинного плеча хромосомы 19: 19q13.41	с рождения	3 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Метилмалоновая ацидемия	2 г.	3 г.
Спастический церебральный паралич (G80.0)	Аутосомно - доминантная семейная височная эпилепсия	с рождения	11 л.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Хромосомная патология уточненная: микроделеция короткого плеча хромосомы 1: 1p36.33-p36.32	с рождения	4 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Глутаровая ацидурия, тип 2	с рождения	3 г.
Спастический церебральный паралич (G80.0)	Хромосомная патология уточненная: микроделеция длинного плеча хромосомы 15: 15q15.3	с рождения	5 л.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Хромосомная патология уточненная: синдром микродупликации длинного плеча хромосомы 15: 15q11.2	с рождения	5 л.
Спастический церебральный паралич (G80.0)	Хромосомная патология уточненная: синдром микроделеции длинного плеча хромосомы 7: 7q31.1	с рождения	2 г.
Спастическая диплегия (G80.1)	Митохондриальная энцефаломиопатия	с рождения	9 л.
Детская гемиплегия (G80.2)	Митохондриальная энцефаломиопатия	с рождения	10 л.
Другой вид ДЦП (G80.8)	МПС, тип 2 (синдром Хантер)	1,5 г.	8 л.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Недостаточность пируват дегидрогеназы	6 мес.	5 л.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Пропионовая ацидурия	с рождения	3 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Митохондриальная энцефаломиопатия	с рождения	3 г.
Спастическая диплегия (G80.1)	Хромосомная патология уточненная: синдром микроделеции короткого плеча хромосомы 10: 10p14	с рождения	2 г.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Синдром Ретга	6 мес.	13 л.
Другой вид ДЦП (G80.8)	Хромосомная патология уточненная: синдром микродупликации длинного плеча хромосомы 15: 15q11.2 – q13.3	с рождения	3 г.

Интересным и диагностически ценным является тот факт, что, проведенная на момент включения в исследование, оценка уровня психического развития детей с генетически детерминированными болезнями показала прогрессирующее нарастание степени отставания психического развития у всех детей данной группы, по сравнению с первым годом жизни. Так, у 4,6% больных с психическим развитием соответствующим возрастным нормам на первом году жизни, констатировано отставание психического развития на 1 период, у 6,8% - на 2-3 периода и у 88,6% - на 4 и более периодов, в то время как на первом году жизни они составляли 18,1% и 72,7%, соответственно. При этом аналогичная оценка уровня психического развития у детей с детским церебральным параличом не обнаружила ухудшения психического развития наблюдаемых пациентов, наоборот, была зарегистрирована некоторая положительная динамика в виде увеличения количества детей с нормальным психическим развитием по сравнению с таковым на первом году жизни: 6,4% и 1,9%, соответственно.

Исследование слухового анализатора у всех наблюдаемых пациентов обнаружило, что снижение остроты слуха отмечалось у 29,5% детей с наследственными болезнями, при этом сенсоневральная тугоухость зарегистрирована у 25,0% больных. При этом у пациентов с детским церебральным параличом снижение остроты слуха зафиксировано у 11,8% детей, а сенсоневральная тугоухость - у 10,5% больных. Кроме того, снижение остроты слуха было достоверно чаще у больных с диффузным поражением белого вещества головного мозга ($r=0,22$, $p<0,001$), выявленным при проведении МРТ головного мозга у 41,0% пациентов с генетически детерминированными болезнями.

Таким образом, следует предположить, что обнаружение патологических изменений со стороны слухового анализатора может указывать на необходимость более тщательного обследования пациентов с ДЦП и проведения углубленной дифференциальной диагностики, направленной на исключение/подтверждение наличия у больного генетически детерминированного заболевания.

Сравнительный анализ результатов МРТ головного мозга у всех наблюдаемых больных показал, что у детей с наследственными болезнями наиболее часто отмечалось диффузное поражение белого вещества головного мозга (41,0%) и диффузная церебральная атрофия (34,1%). В то время как наиболее частыми структурными повреждениями головного мозга у больных с ДЦП являлись диффузная церебральная атрофия (66,1%) и глиозная трансформация (58,8%). Врожденные пороки развития головного мозга были обнаружены при проведении МРТ головного мозга у 8,0% детей с ДЦП и у 13,6% больных генетическими болезнями. Несмотря на то, что врожденные пороки развития головного мозга не исключают наличия у пациента детского церебрального паралича, по нашему мнению, их обнаружение должно быть тщательно проанализировано и по совокупности других клинико-инструментальных характеристик пациента, послужить дополнительным аргументом в пользу дообследования больного с привлечением генетика и проведением генетической диагностики.

Был проведен сравнительный анализ клинико-инструментальных показателей детей с наследственными болезнями, спастическим церебральным параличом, как наиболее тяжелой формой ДЦП, и другим видом детского церебрального паралича (табл. 5). Полученные данные свидетельствуют о том, что многие из анализируемых характеристик больных с генетическими заболеваниями сопоставимы с аналогичными у детей с Другим видом ДЦП (масса тела при рождении, оценки по шкале APGAR, сенсоневральная тугоухость,

прогрессирующее течение заболевания, утрата ранее приобретенных моторных и психических навыков, наличие диффузного поражения белого вещества головного мозга и врожденных пороков его развития по данным МРТ), что дает основание сделать предположение, что некоторые пациенты, наблюдающиеся в настоящее время с диагнозом: Другой вид детского церебрального паралича, «маскируют» генетически детерминированные заболевания и требуют проведения дальнейшего дообследования с привлечением генетиков и проведением генетических исследований.

На основании полученных в ходе исследования результатов был разработан дифференциально-диагностический алгоритм детского церебрального паралича с наследственными болезнями (рис. 4).

Таблица 5. Клинико-инструментальные характеристики пациентов с ДЦП и наследственными болезнями

Анализируемый признак		Спастический церебральный паралич, n=103	Другой вид ДЦП, n=66	Наследственные болезни, n=44
Шкала APGAR 1 минута, баллы	1-3	36 (34,9%)	15 (22,7%)	3 (6,8%)
	4-6	46 (44,7%)	16 (24,3%)	7 (15,9%)
	7-9	21 (20,4%)	35 (53,0%)	34 (77,3%)
Шкала APGAR 5 минута, баллы	1-3	9 (8,7%)	4 (6,1%)	-
	4-6	53 (51,5%)	19 (28,8%)	5 (11,4%)
	7-9	41 (39,8%)	43 (65,1%)	39 (88,6%)
Средняя масса тела при рождении, г		2250 (1400; 3200)	3200 (2797,5; 3625)	3210 (2862,5; 3485)
Дебют с рождения		103 (100%)	50 (75,8%)	25 (56,8%)
Дебют после 1 года жизни		-	7 (10,6%)	8 (18,1%)
ЗПРР на первом году жизни	отсутствие	-	-	2 (4,6%)
	легкая	-	4 (6,1%)	2 (4,6%)
	средней тяжести	5 (4,8%)	9 (13,6%)	8 (18,1%)
	тяжелая	98 (95,2%)	53 (80,3%)	32 (72,7%)
ЗМР на первом году	отсутствие	-	-	8 (18,1%)
	легкая	-	-	-
	средней тяжести	-	11 (16,7%)	12 (27,3%)
	тяжелая	103 (100%)	55 (83,3%)	24 (54,6%)
Прогрессирующее течение заболевания		-	4 (6,1%)	34 (77,3%)
Утрата ранее приобретенных навыков		-	3 (4,5%)	20 (45,5%)
Вакцинация	по календарю	-	-	-
	индивидуальный календарь	10 (9,7%)	17 (25,8%)	15 (34,1%)
	медотвод по заболеванию	93 (90,3%)	49 (74,2%)	29 (65,9%)

Таблица 5. Клинико-инструментальные характеристики пациентов с ДЦП и наследственными болезнями (продолжение)

Анализируемый признак		Спастический церебральный паралич, n=103	Другой вид ДЦП, n=66	Наследственные болезни, n=44
Степень отставания психического развития	1 период	-	-	2 (4,6%)
	2-3 периода	11 (10,7%)	12 (18,0%)	3 (6,8%)
	4 и более периодов	92 (89,3%)	54 (82,0%)	39 (88,6%)
Частичная атрофия зрительных нервов		69 (67,0%)	21 (31,8%)	13 (29,5%)
Снижение остроты зрения		103 (100%)	51 (77,3%)	30 (68,2%)
Страбизм	отсутствие	31 (30,1%)	37 (56,1%)	30 (68,2%)
	сходящийся	44 (42,7%)	23 (34,8%)	9 (20,4%)
	расходящийся	28 (27,2%)	6 (9,1%)	5 (11,4%)
Снижение остроты слуха		12 (11,6%)	14 (21,2%)	13 (29,5%)
Сенсоневральная тугоухость		10 (9,7%)	12 (18,2%)	11 (25,0%)
Псевдобульбарный синдром		63 (61,2%)	31 (47,0%)	15 (34,1%)
Слюнотечение		30 (29,1%)	18 (27,3%)	14 (31,8%)
Дисфагия		57 (55,3%)	28 (42,4%)	14 (31,8%)
Гипоплазия эмали зубов, кариес		38 (36,9%)	7 (10,6%)	2 (4,6%)
Белково- энергетическая недостаточность, степень	отсутствие	13 (12,6%)	16 (24,2%)	14 (31,8%)
	легкая	8 (7,8%)	7 (10,6%)	5 (11,4%)
	умеренная	50 (48,5%)	25 (38,0%)	16 (36,4%)
	тяжелая	32 (31,1%)	18 (27,2%)	9 (20,4%)
Эпилептиформная активность	отсутствие	23 (22,3%)	25 (37,9%)	21 (47,7%)
	наличие	80 (77,7%)	41 (62,1%)	23 (52,3%)
Эпилептиформная активность	региональная	80 (100%)	41 (100%)	23 (100%)
	диффузная	37 (46,2%)	18 (43,9%)	10 (43,5%)
Эпилептиформная активность	бодрствование	77 (96,2%)	41 (100%)	22 (95,6%)
	сон	80 (100%)	41 (100%)	22 (95,6%)
Эпилепсия		60 (58,2%)	12 (27,3%)	
Семиология эпилептических приступов	фокальные	20 (33,3%)	6 (31,6%)	5 (41,7%)
	билатеральные с фокальным началом	33 (55,0%)	9 (47,4%)	5 (41,7%)
	генерализованные	7 (11,7%)	4 (21,0%)	2 (16,6%)
МРТ головного мозга	атрофия	93 (90,3%)	38 (57,6%)	15 (34,1%)
	глиоз	82 (79,6%)	25 (37,9%)	5 (11,4%)
	киста	-	-	-
	кистозная трансформация	65 (63,1%)	16 (24,2%)	4 (9,1%)
	перивентрикулярная лейкопатия	16 (15,5%)	16 (24,2%)	6 (13,6%)
	диффузное поражение белого вещества	-	12 (18,2%)	18 (41,0%)
	врожденный порок развития	6 (5,8%)	6 (9,1%)	6 (13,6%)

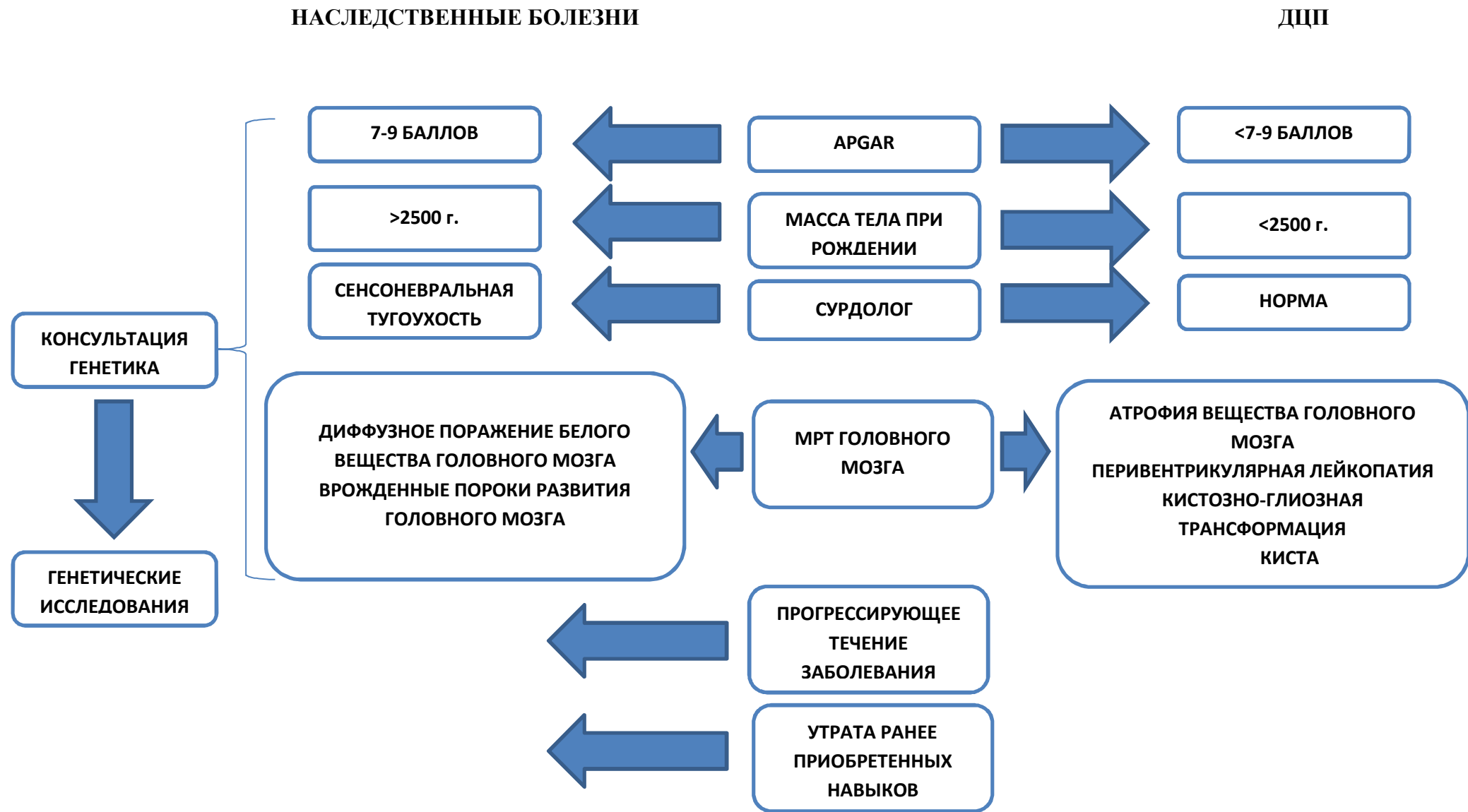


Рисунок 4. Дифференциально-диагностический алгоритм ДЦП с наследственными болезнями

Нутритивный статус детей с детским церебральным параличом и сопутствующей белково-энергетической недостаточностью

Углубленное исследование нутритивного статуса было проведено 27 пациентам с детским церебральным параличом (G80) и сопутствующей белково-энергетической недостаточностью, из них 11 (40,7%) девочкам, 16 (59,3%) мальчикам. У 17 (63,0%) больных был установлен диагноз Спастический церебральный паралич (G80.0), у 5 (18,5%) детей – Спастическая диплегия (G80.1), у 3-х (11,1%) пациентов – Детская гемиплегия (G80.2) и у 2-х (7,4%) больных – Другой вид детского церебрального паралича (G80.8). У 24-х (88,9%) детей отмечалась дисфагия, у 22-х (81,5%) больных – псевдобульбарный синдром, сочетание дисфагии с псевдобульбарным синдромом зарегистрировано у 22-х (81,5%) пациентов. У 15 (55,6%) детей зафиксирован нерегулярный стул твердыми каловыми массами, что сочеталось с признаками дисфункции билиарного тракта. Возраст пациентов варьировал от 5 до 11 лет. Средний возраст больных составил 7,4 (5,7; 8,0) лет. Все наблюдаемые больные, включенные в данную группу, были осмотрены диетологом, которым был установлен диагноз Белково – энергетическая недостаточность. При этом у 17 (63,0%) пациентов отмечалась легкая белково – энергетическая недостаточность (E 44.1), у 5 (18,5%) детей – умеренная (E 44.0) и у 5 (18,5%) больных – тяжелая (E 43.0).

Оценка антропометрических данных с использованием программы «WHO AnthroPlus» показала, что Z-score массы тела к возрасту (WAZ) составил от -4,33 до 0,27 (рис. 5). Средний показатель Z-score массы тела к возрасту (WAZ): -1,34 (-2,23; -0,43).

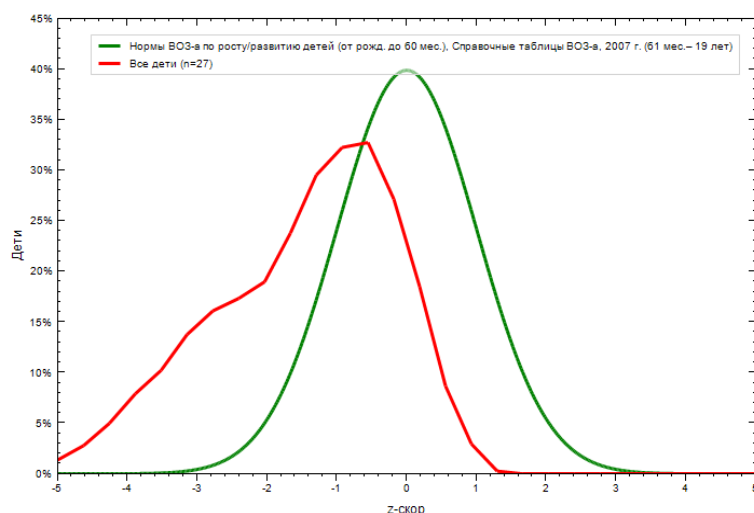


Рисунок 5. Масса тела /возраст Z-score WAZ

Z-score длины тела к возрасту (HAZ) варьировал от -3,27 до 1,03 (рис. 6). Средний показатель Z-score длины тела к возрасту (HAZ) составил -1,34 (-2,14; -0,53).

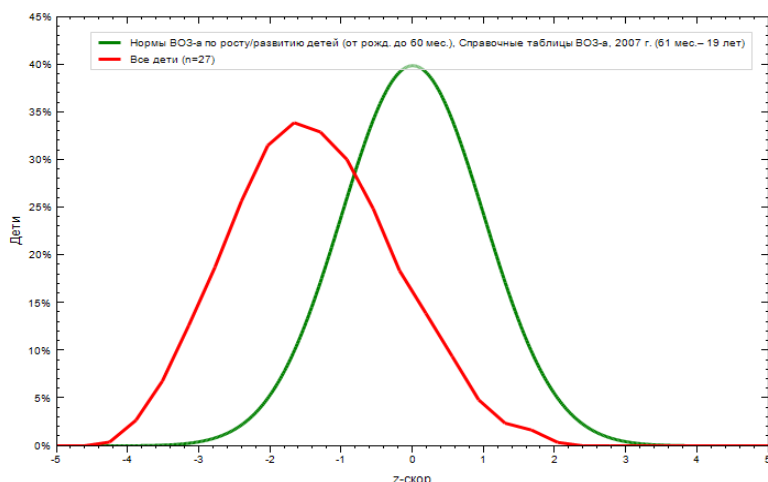


Рисунок 6. Длина тела/возраст Z-score HAZ

Z-score ИМТ к возрасту (BAZ) варьировал от -3,31 до 0,83 (рис. 7). Средний показатель Z-score ИМТ к возрасту (BAZ) составил -0,87 (-2,01; 0,18).

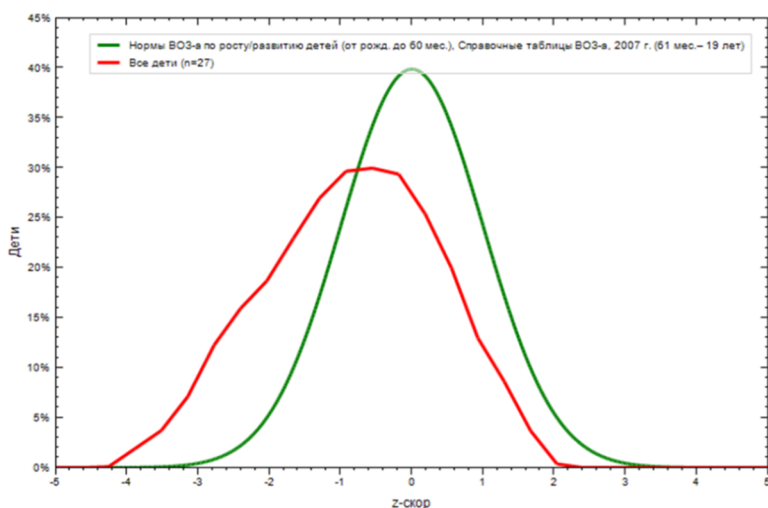


Рисунок 7. ИМТ/возраст Z-score BAZ

Биоимпедансный анализ состава тела обнаружил, что индекс массы тела был понижен у 16 (59,3%) наблюдаемых пациентов, у 11 (40,7%) больных - находился в пределах нормы. При этом он распределялся в группе детей с ДЦП от 12,3 до 16,5. Средний ИМТ составлял 14,6 (13,1; 15,4). Жировая масса тела у больных с ДЦП варьировала от 0,9 до 9,3 кг. При этом у 2-х (7,4%) детей отмечалось ее снижение, у 2-х (7,4%) пациентов она была повышена и у 23-х (85,2%) больных регистрировалось нормальное ее содержание. Тощая масса тела была понижена у 20 (74,1%) больных, у 7 (25,9%) детей она соответствовала норме. В наблюдаемой группе этот показатель варьировал от 10,9 до 34,7 кг. Активная клеточная масса (АКМ) была снижена у 20 (74,1%) пациентов, в то время как у 7 (25,9%) детей отмечались ее нормальные показатели. Данный показатель варьировал от 3,1 до 21,3 кг. Доля активной клеточной массы была понижена у 19 (70,4%) детей, повышена – у 4-х (14,8%) больных, соответствовала нормативным показателям – у 4-х (14,8%) пациентов. В наблюдаемой группе пациентов доля АКМ распределялась от 36,0% до 68,0%. Скелетно-мышечная масса тела была понижена у 5 (18,5%) больных, повышена – у 3-х (11,1%) детей и

соответствовала нормальным величинам у 19 (70,4%) пациентов. Данный показатель варьировал от 3 до 21 кг у детей с детским церебральным параличом. Доля скелетно-мышечной массы была повышена у 14 (51,9%) больных, понижена – у 1 (3,7%) пациента, соответствовала норме – у 12 (44,4%) детей. Распределение в исследуемой группе данного параметра приходилось от 23,0% до 60,0%. Удельный основной обмен (УОО) был понижен у 3-х (11,1%) детей, повышен – у 7 (25,9%) больных, соответствовал норме – у 17 (63,0%) пациентов. Данный показатель варьировал от 853,0 до 1523,0 ккал/кв.м/сут. Общая жидкость организма была в пределах нормальных значений у 14 (51,9%) детей, повышена – у 11 (40,7%) больных, понижена – у 2-х (7,4%) пациентов. Данный показатель варьировал от 7,8 до 25,0 кг. Внеклеточная жидкость была понижена у 15 (55,6%) наблюдаемых пациентов, в то время как у 12 (44,4%) детей находилась в пределах нормы. Данный показатель распределялся от 5,0 до 12,0 кг. Фазовый угол биоимпеданса был понижен у 15 (55,6%) детей, повышен у 1 (3,7%) ребенка, соответствовал норме – у 11 (40,7%) пациентов. Этот показатель варьировал от 3,3 до 9,8 градусов. Содержание жира (%) было понижено у 15 (55,6%) наблюдаемых пациентов, у 1 (3,7%) ребенка оно было повышенным и у 11 (40,7%) детей – находилось в пределах нормальных величин. Данный показатель варьировал от 7,0% до 27,0%.

В наблюдаемой группе детей не было пациентов, получающих зондовое питание или питание через гастростому. Оценка питания наблюдаемых пациентов показала, что из 27 детей с детским церебральным параличом режим питания не соблюдался у 19 (70,4%) пациентов. Питьевой режим не соблюдался у 14 (51,8%) детей. Снижение аппетита выявлено у 20 (74,1%) наблюдаемых больных. Ни один из наблюдаемых пациентов не получал дополнительного питания с использованием специализированных продуктов. У 15 (55,6%) детей зафиксирован нерегулярный стул твердыми каловыми массами, что сочеталось с признаками дисфункции билиарного тракта.

У всех наблюдаемых пациентов был изучен химический состав рациона питания (рис. 8). Анализ полученных данных показал, что у всех 27 (100%) пациентов отмечалось снижение калорийности питания, по сравнению с возрастной нормой потребления (от 10% до 52% ниже возрастной нормы потребления). В ходе исследования были обнаружены прямые связи данного показателя со следующими параметрами: массой тела ($r=0,61$, $p<0,01$), индексом массы тела ($r=0,57$, $p<0,01$), жировой массой тела ($r=0,53$, $p<0,01$), тощей массой тела ($r=0,52$, $p<0,01$), скелетно-мышечной массой тела ($r=0,51$, $p<0,01$), долей скелетно-мышечной массы тела ($r=0,54$, $p<0,01$), общей жидкостью ($r=0,71$, $p<0,01$), внеклеточной жидкостью ($r=0,74$, $p<0,01$), содержанием белка в рационе питания ($r=0,84$, $p<0,01$), содержанием жира в рационе питания ($r=0,76$, $p<0,01$) и содержанием углеводов в рационе питания ($r=0,85$, $p<0,01$). У 17 (63,0%) детей отмечалось снижение содержания белка в фактическом питании по сравнению с возрастной нормой потребления (от 10% до 55% ниже возрастной нормы потребления), в то время как у 10 (37,0%) больных зафиксировано его повышение (от 10% до 24% выше возрастной нормы потребления). Проведенный корреляционный анализ обнаружил прямые связи между содержанием белка в рационе питания наблюдаемых детей и следующими показателями: массой тела ($r=0,49$, $p<0,05$), индексом массы тела ($r=0,50$, $p<0,01$), скелетно-мышечной массой тела ($r=0,41$, $p<0,05$), долей скелетно-мышечной массы тела ($r=0,41$, $p<0,05$), общей жидкостью ($r=0,60$, $p<0,01$), внеклеточной жидкостью ($r=0,60$, $p<0,01$), содержанием в фактическом питании жиров ($r=0,91$, $p<0,01$), углеводов ($r=0,48$, $p<0,05$) и калорийностью питания ($r=0,84$, $p<0,01$).

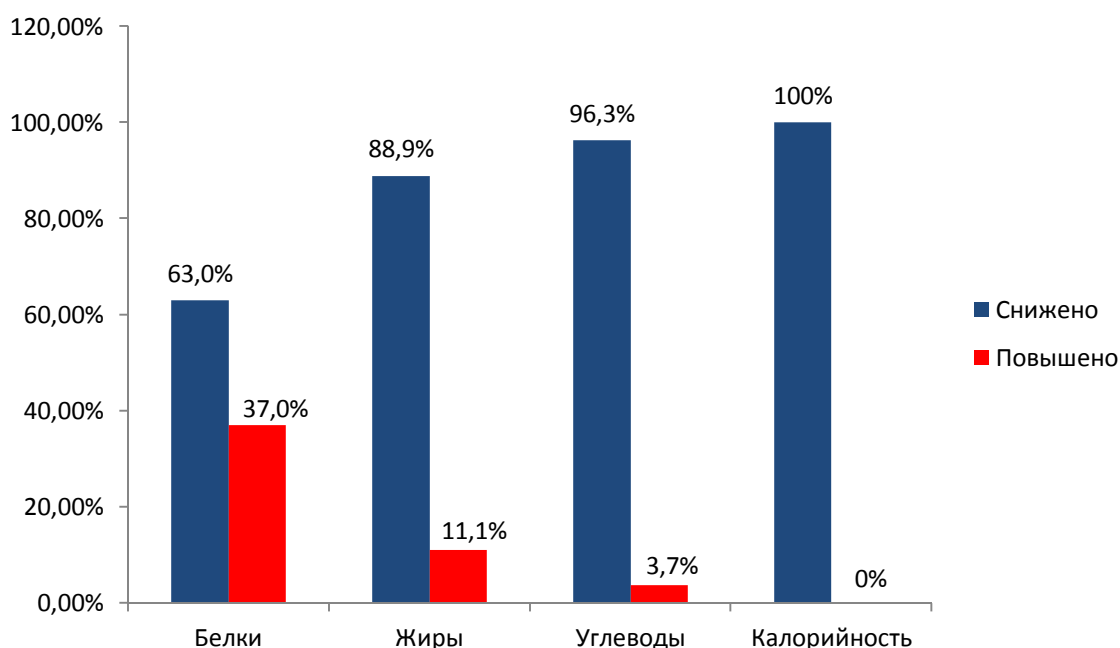


Рисунок 8. Химический состав рационов наблюдаемых пациентов. Содержание основных нутриентов в рационе по отношению к рекомендованной возрастной норме потребления

Содержание жира в рационе питания было сниженным у 24-х (88,9%) пациентов (в диапазоне от 10% до 33% ниже возрастной нормы потребления), повышено – у 3-х (11,1%) детей (от 10% до 22% выше возрастной нормы потребления). Выявлены прямые корреляционные зависимости между содержанием жира в фактическом питании наблюдаемых пациентов и следующими показателями: массой тела ($r=0,51$, $p<0,01$), индексом массы тела ($r=0,42$, $p<0,05$), жировой массой тела ($r=0,39$, $p<0,05$), тощей массой тела ($r=0,41$, $p<0,05$), скелетно-мышечной массой тела ($r=0,42$, $p<0,05$), долей скелетно-мышечной массы тела ($r=0,48$, $p<0,05$), общей жидкостью ($r=0,66$, $p<0,01$), внеклеточной жидкостью ($r=0,56$, $p<0,01$), содержанием белка в рационе питания ($r=0,91$, $p<0,01$) и калорийностью питания ($r=0,76$, $p<0,01$).

Снижение содержания углеводов в фактическом питании было зарегистрировано у 26 (96,3%) больных (от 10% до 42% ниже возрастной нормы потребления), в то время как его повышения не отмечалось ни в одном наблюдении. Проведенный корреляционный анализ обнаружил прямые связи между содержанием углеводов в фактическом питании наблюдаемых пациентов и следующими показателями: массой тела ($r=0,53$, $p<0,01$), индексом массы тела ($r=0,49$, $p<0,01$), жировой массой тела ($r=0,50$, $p<0,01$), тощей массой тела ($r=0,46$, $p<0,05$), скелетно-мышечной массой тела ($r=0,43$, $p<0,05$), долей скелетно-мышечной массы тела ($r=0,42$, $p<0,05$), общей жидкостью ($r=0,55$, $p<0,01$), внеклеточной жидкостью ($r=0,62$, $p<0,01$), содержанием белка в рационе питания ($r=0,48$, $p<0,05$) и калорийностью питания ($r=0,85$, $p<0,01$).

У 17 (63,0%) наблюдаемых пациентов отмечалось сочетание недостаточности белка, жира, углеводов и низкой калорийности фактического питания. У 6 (22,2%) детей анализ химического состава рациона питания обнаружил сочетание сниженного содержания жира, углеводов и низкой калорийности фактического питания с повышенным содержанием белка. У 3-х (11,1%) больных зарегистрировано повышенное содержание белка и жира на фоне

сниженного содержания углеводов и низкой калорийности фактического питания. У 1 (3,7%) ребенка отмечено повышенное содержания белка и углеводов в рационе питания на фоне сниженного содержания жиров и низкой калорийности фактического питания.

Таким образом, проведенный анализ химического состава рациона питания наблюдаемых пациентов, выявил дефицит макронутриентов и показал, что, имеющаяся у них белково-энергетическая недостаточность, связана с недостаточным потреблением белков, жиров, углеводов и низкой калорийностью принимаемой пищи. Обнаруженные прямые корреляционные связи между потреблением энергии и макронутриентов и показателями нутритивного статуса ребенка говорят о том, что снижение нутритивного статуса у обследованной категории больных напрямую связано с недостаточным потреблением питательных веществ.

Диетотерапия строилась на основе персонализированного подхода с учетом актуальных рекомендаций ESPGHAN (2017 г) по нутритивному обеспечению детей с неврологической патологией. После проведенной коррекции рационов питания с применением специализированных продуктов для энтерального питания, метаболических и комплексных витаминно-минеральных препаратов всем пациентам с белково-энергетической недостаточностью был проведен динамический контроль. После проведенного курса терапии Z-score массы тела к возрасту (WAZ) распределялся от -4,4 до 0,2. Средний показатель Z-score массы тела к возрасту (WAZ) составлял -0,92 (-1,81; -0,39) (рис. 9). Проведенный динамический контроль выявил достоверное увеличение Z-score массы тела к возрасту (WAZ) у наблюдаемых пациентов после проведенного лечения ($p < 0,001$).

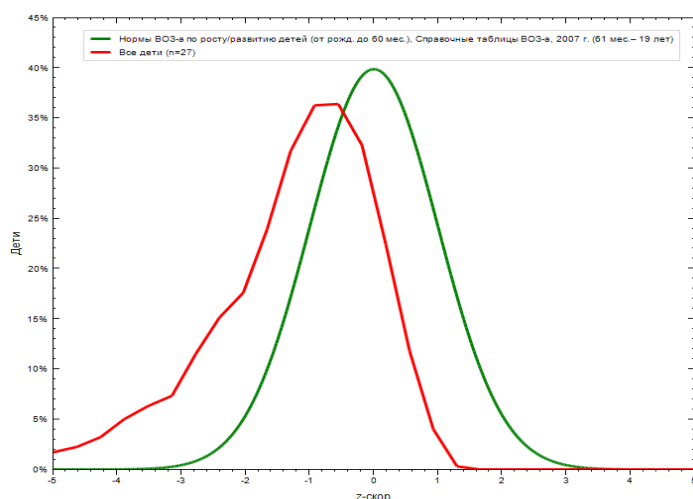


Рисунок 9. Масса тела/возраст Z-score WAZ

Динамический контроль за длиной тела детей обнаружил, что показатель Z-score длины тела к возрасту (HAZ) варьировал от -3,22 до 0,91 (рис. 10).

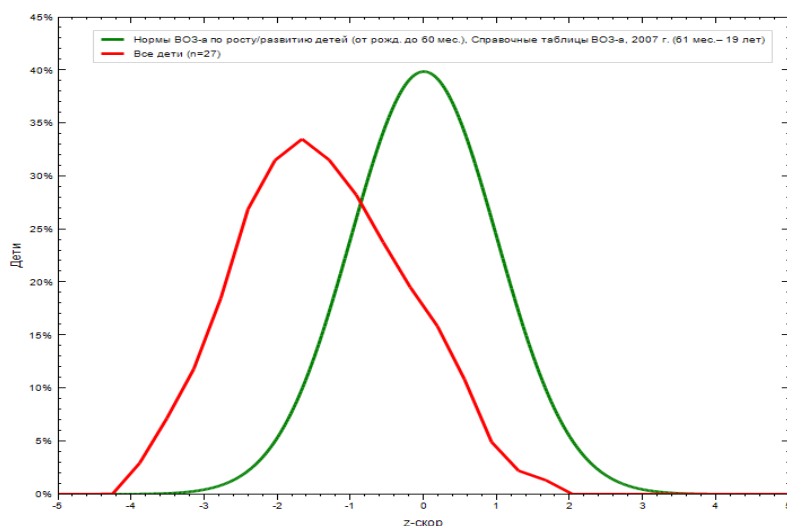


Рисунок 10. Длина тела/ возраст Z-score HAZ

Z-score ИМТ к возрасту (BAZ) варьировал от -3,12 до 1,13, что было достоверно выше данного показателя, определенного у наблюдаемых пациентов при первичном исследовании до проведения курса терапии ($p < 0,001$) (рис. 11). Средний показатель Z-score ИМТ к возрасту (BAZ) составил -0,52 (-1,31; 0,2).

Настоящее исследование показало, что на фоне проведенной базовой медикаментозной терапии и нутритивной коррекции была отмечена положительная динамика в виде увеличения массы тела, соотношения массы тела к возрасту, нормализации аппетита у 55,5% пациентов.

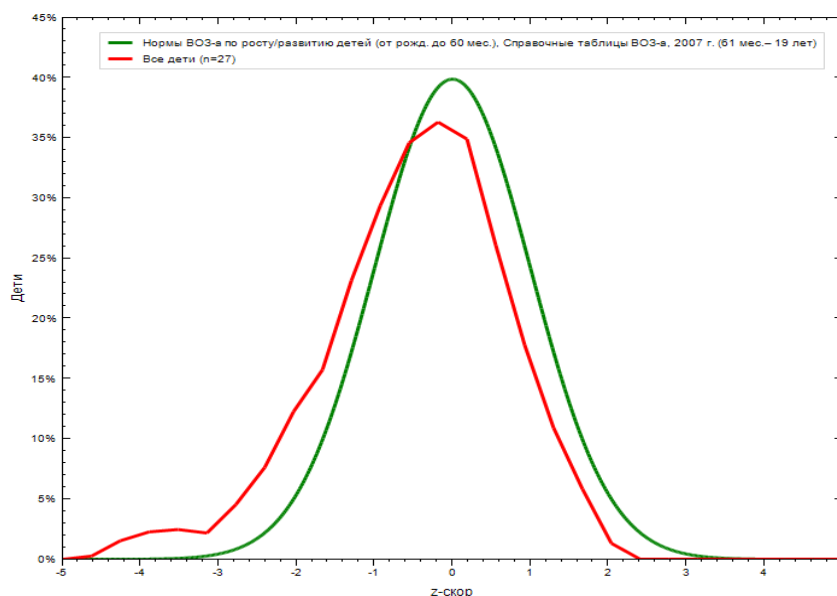


Рисунок 11. ИМТ /возраст Z-score BAZ

Контрольное биоимпедансное исследование состава тела, после проведенного 2-х месячного курса терапевтических мероприятий, обнаружило положительную динамику в виде: увеличения индекса массы тела у 8 (29,6%) пациентов ($p < 0,001$), увеличения тощей массы тела у 12 (44,4%) больных ($p < 0,001$), увеличения активной клеточной массы у 14 (51,8%) детей ($p < 0,001$), увеличения доли активной клеточной массы у 10 (37,0%) пациентов

($p=0,002$), нормализации содержания общей жидкости в организме у 7 (25,9%) больных ($p<0,001$) и внеклеточной жидкости у 14 (51,8%) детей ($p<0,001$), нормализации фазового угла биоимпеданса у 10 (37,0%) пациентов ($p=0,006$) и увеличения содержания жира до возрастной нормы у 10 (37,0%) больных ($p=0,004$). Особенно важно отметить увеличение активной клеточной массы, доли активной клеточной массы и нормализацию фазового угла биоимпеданса – показателей, напрямую связанных с физической работоспособностью, а значит – и с реабилитационным потенциалом детей с ДЦП.

После 2 месяцев комплексных мероприятий, направленных на коррекцию нутритивного статуса, повторно оценивались режим и рацион питания детей, характер аппетита и регулярность стула. Было установлено, что 24 (88,9%) наблюдаемых пациента соблюдали режим питания, 23 (85,2%) ребенка соблюдали питьевой режим, снижение аппетита отмечалось у 5 (18,5%) детей, в то время как у 22-х (81,5%) больных аппетит был сохранен. У 26 (96,3%) детей отмечался регулярный стул.

Если в начале настоящего исследования наблюдаемые с детским церебральным параличом пациенты были распределены в зависимости от степени белково-энергетической недостаточности следующим образом: легкая – у 17 (63,0%) детей, умеренная – у 5 (18,5%) больных и тяжелая – у 5 (18,5%) пациентов, то после проведения 2-х месячного курса базовой медикаментозной терапии и нутритивной коррекции отмечалось следующее их распределение: 22 (81,5%), 2 (7,4%) и 3 (11,1%), соответственно (рис. 12).

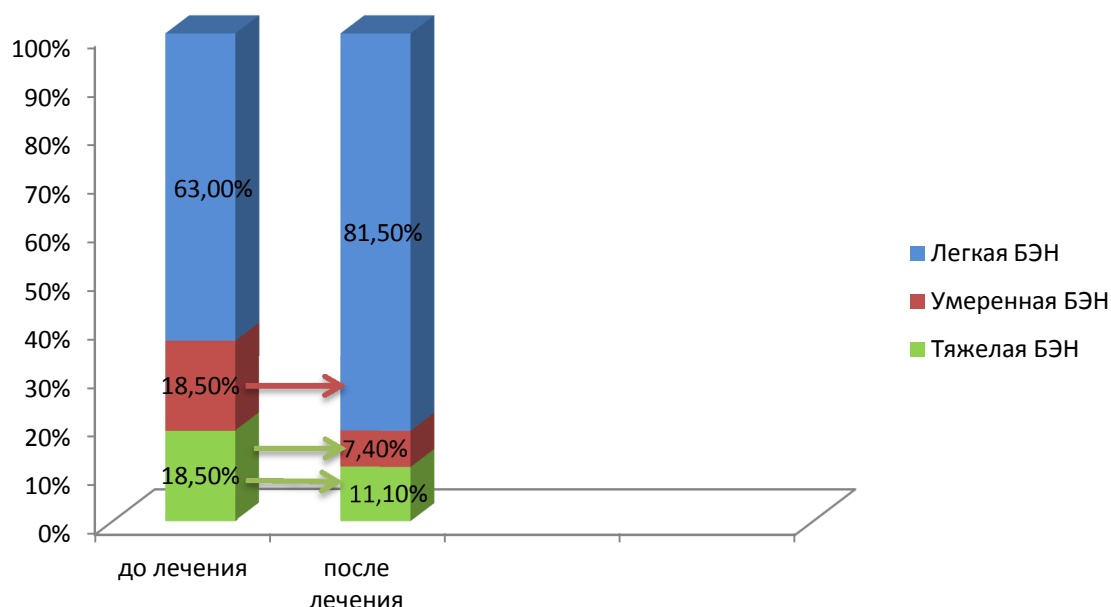


Рисунок 12. Динамика белково-энергетической недостаточности у детей с ДЦП на фоне проведенной коррекции

На основании анализа клинико-инструментальных характеристик пациентов с ДЦП и углубленного динамического изучения нутритивного статуса на фоне проведенной коррекции нутритивных нарушений был разработан алгоритм диагностики и коррекции нутритивных нарушений у детей с ДЦП и белково-энергетической недостаточностью (рис. 13).



Рисунок 13. Алгоритм диагностики и коррекции нутритивных нарушений у детей с ДЦП и белково-энергетической недостаточностью (БЭН)

Обеспечение мультидисциплинарного сопровождения детей с детским церебральным параличом в контексте анализа клинических рекомендаций и нормативных документов по оказанию первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи

Проведенное нами исследование и анализ полученных результатов, выявили большой процент диагностических ошибок (12,3%) и высокую распространенность сопутствующей соматической патологии у детей с детским церебральным параличом. Не вызывает сомнений тот факт, что наличие коморбидной патологии оказывает негативное влияние на реабилитационный потенциал пациентов с ДЦП, качество жизни больных и их семей. Тем не менее, было установлено, что несмотря на все вышеуказанное, дети с детским церебральным параличом не получают диагностической и терапевтической помощи в полном объеме. Данное обстоятельство послужило основанием к проведению анализа, имеющихся в нашей стране нормативных документов по оказанию как первичной медико-санитарной помощи детям при ДЦП (амбулаторное звено), так и специализированной медицинской помощи в условиях стационара на этапах диагностики, подбора терапии и в фазе медицинской реабилитации. Кроме того, нами были проанализированы Клинические рекомендации по детскому церебральному параличу Министерства Здравоохранения РФ. С 2015 года на территории Российской Федерации действуют стандарты оказания медицинской помощи детям с ДЦП, утвержденные соответствующими Приказами Минздрава России:

- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 июня 2015 г. N 340н
"Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе";
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 июня 2015 г. N 339н
"Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза диагностики и подбора лечения)";
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16 июня 2015 г. N 349н
"Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза медицинской реабилитации)".

В каждом из представленных стандартов по оказанию медицинской помощи детям с ДЦП приведены медицинские услуги, осуществляемые на этапе диагностики заболевания и на этапах лечения и контроля за ним. Перечень профильных специалистов, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (амбулаторное звено) и специализированную медицинскую помощь в условиях стационара на этапах диагностики, а также усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения, представлены в таблице 6.

Перечень профильных специалистов, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (амбулаторное звено) и специализированную медицинскую помощь в условиях стационара на этапах лечения и контроля за ним, а также усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения, представлены в таблице 7.

Таблица 6. Профильные специалисты, оказывающие медицинскую помощь детям с ДЦП на этапе диагностики заболевания

Профильный специалист	Приказ №340Н		Приказ №339Н		Приказ № 349Н	
	Частота предоставления	Кратность применения	Частота предоставления	Кратность применения	Частота предоставления	Кратность применения
невролог	1	1	1	1	1	1
офтальмолог	0,1	1	1	1	0,2	1
педиатр	0,3	1	1	1	1	1
травматолог-ортопед	0,5	1	1	1	0,8	1
физиотерапевт	1	1	1	1	1	1
врач ЛФК	1	1	1	1	1	1
психолог	1	1	1	1	1	1
логопед (при дисфагии)	0,2	1	0,3	1	0,3	1
логопед (при дизартрии)	0,8	1	0,8	1	0,8	1
мануальный терапевт	-	-	-	-	0,1	1
рефлексо-терапевт	-	-	-	-	0,1	1

Таблица 7. Профильные специалисты, оказывающие медицинскую помощь детям с ДЦП на этапе лечения и контроля за лечением

Профильный специалист	Приказ №340Н		Приказ №339Н		Приказ № 349Н	
	Частота предоставления	Кратность применения	Частота предоставления	Кратность применения	Частота предоставления	Кратность применения
невролог	1	5	1	5	1	5
офтальмолог	0,05	1	0,05	1	0,05	1
педиатр	0,1	2	0,5	2	0,2	2
травматолог-ортопед	0,3	1	0,9	1	0,3	1
физиотерапевт	0,9	2	0,9	2	0,9	2
врач ЛФК	1	2	0,9	2	1	2
психолог	0,9	1	0,9	1	0,9	1
логопед (при дисфагии)	0,2	1	0,3	1	0,3	1
логопед (при дизартрии)	0,8	1	0,8	1	0,8	1
мануальный терапевт	-	-	-	-	0,05	2
рефлексо-терапевт	-	-	-	-	0,1	2

Как видно из представленных в таблицах данных, ни в одном из действующих в настоящее время в Российской Федерации стандартов по оказанию амбулаторной и стационарной медицинской помощи (этап диагностики; этап лечения и контроля за лечением) детям с ДЦП нет консультаций следующих профильных специалистов: генетика, сурдолога, диетолога, стоматолога, детского хирурга даже с низкой частотой предоставления. Тем не менее, проведенное нами исследование показало, что включение указанных специалистов в мультидисциплинарное сопровождение пациентов с ДЦП является необходимым условием для создания системы по оказанию высококвалифицированной комплексной медицинской помощи этим больным. Клинические рекомендации по ДЦП указывают на необходимость мультидисциплинарного подхода при данной неврологической патологии. Согласно данным рекомендациям консультация генетика показана на этапе диагностики ДЦП. Кроме того, рекомендуется оценка наличия коморбидной патологии, в том числе, нарушений питания. В то же время, в указанном документе не находит отражения необходимость привлечения стоматологов к курации детей с ДЦП, а рекомендуемая хирургическая медицинская помощь ограничена ортопедическими и нейрохирургическими вмешательствами. По нашему мнению, целесообразно дополнить имеющиеся клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с ДЦП включением в расширенный алгоритм стоматологического и хирургического лечения общего профиля – установка гастростомы. Инструментальные методы исследования, рекомендуемые к применению у детей с ДЦП, не включают в себя анализ состава тела ни в одном из проанализированных нами нормативных документах.

ВЫВОДЫ

1. Анализируемая группа детей с направительным диагнозом детский церебральный паралич представлена пациентами с детским церебральным параличом (87,7%) и детьми с наследственными болезнями (12,3%). В структуре детского церебрального паралича преобладают спастические формы (78,9%): спастический церебральный паралич (G80.0) - 103 (32,9%) пациента, спастическая диплегия (G80.1) - 98 (31,3%) больных, детская гемиплегия (G80.2) – 46 (14,7%) детей, другой вид детского церебрального паралича (G80.8) – 66 (21,1%) больных.

2. У детей с детским церебральным параличом оценки по шкале APGAR 7-9 баллов зарегистрированы у 111 (35,5%) детей на 1-й минуте жизни и у 164 (52,4%) больных - на 5-й минуте жизни. Оценки по шкале APGAR 7-9 баллов, как на 1-й, так и на 5-й минутах жизни, не исключают наличия у ребенка пре- и интранатального поражения головного мозга и не могут быть предикторами, абсолютно исключающими развитие у ребенка детского церебрального паралича в последующем.

3. Включение ботулинотерапии в алгоритм лечения детей с детским церебральным параличом осуществляется в поздние сроки восстановительного лечения, что негативно сказывается на реабилитационном потенциале. Ботулинотерапия была инициирована достоверно чаще после применения медикаментозной антиспастической терапии без ожидаемого клинического эффекта ($r=0,35$, $p<0,001$). Комплаентность в отношении данного метода восстановительного лечения обусловлена быстрым и выраженным положительным клиническим эффектом по сравнению с антиспастическими лекарственными препаратами ($r=0,37$, $p<0,001$).

4. У детей с верифицированным генетически детерминированным заболеванием первоначально установленным диагнозом является другой вид детского церебрального паралича (77,3%). Другой вид детского церебрального паралича (G80.8) – форма ДЦП, требующая проведения более тщательной дифференциальной диагностики, в связи с наличием клинических и инструментальных особенностей, сходных с таковыми при генетически детерминированных болезнях (масса тела при рождении, оценки по шкале APGAR, сенсоневральная тугоухость, наличие диффузного поражения белого вещества головного мозга и врожденных пороков его развития по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга), что требует обязательного проведения селективного генетического скрининга.

5. Масса тела при рождении >2500 г; оценки по шкале APGAR 7-9 баллов; утрата ранее приобретенных моторных и психических навыков; прогрессирующее течение заболевания; сенсоневральная тугоухость; диффузное поражение белого вещества головного мозга и врожденные пороки развития головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга являются предикторами вероятного наследственного заболевания, имитирующего детский церебральный паралич, что позволяет использовать данные показатели в качестве дифференциально-диагностических маркеров детского церебрального паралича и наследственных болезней.

6. Сопутствующая патология у детей с детским церебральным параличом представлена: снижением остроты зрения (83,7%), белково-энергетической недостаточностью (65,5%), частичной атрофией зрительных нервов (37,1%), структурной эпилепсией (35,5%), дисфагией (30,7%), стоматологической патологией (17,6%), снижением остроты слуха (11,8%), сенсоневральной тугоухостью (10,5%), что требует соответствующего медицинского сопровождения.

7. Прямые связи псевдобульбарного синдрома ($r=0,41$, $p<0,001$), дисфагии ($r=0,39$, $p<0,001$) и слюнотечения ($r=0,33$, $p<0,001$) с патологией ротовой полости указывают на негативное влияние указанных симптомов на гигиеническое состояние полости рта. Стоматологическая патология усугубляет имеющуюся нутритивную недостаточность у больных детским церебральным параличом ($r=0,32$, $p<0,001$).

8. Белково-энергетическая недостаточность отмечается более, чем у половины детей с детским церебральным параличом (65,5%): легкая – у 11,2% пациентов, умеренная – у 37,4% больных, тяжелая – у 16,9% детей, что определяет необходимость своевременной коррекции нутритивного статуса.

9. Оценка питания детей с белково-энергетической недостаточностью показала, что снижение аппетита регистрируется у 74,1% больных, нарушение режима питания – у 70,4% пациентов. По данным анализа химического состава рациона недостаточная калорийность рациона по сравнению с рекомендуемым потреблением отмечается у всех наблюдаемых детей, дефицит белка – у 63%, жира – у 88,9%, углеводов – у 96,3% пациентов.

10. Комплексные лечебные мероприятия по коррекции белково-энергетической недостаточности с применением специализированных продуктов для энтерального питания, метаболических препаратов и витаминно-минеральных комплексов обеспечивают положительную динамику: нарастание антропометрических показателей (Z -score индекса массы тела ($p<0,001$) и Z -score массы тела к возрасту ($p<0,001$)), улучшение аппетита и нормализацию компонентного состава тела (тощей массы тела ($p<0,001$), активной клеточной массы ($p<0,001$), доли активной клеточной массы ($p=0,002$), содержания жира

($p=0,004$), фазового угла биоимпеданса ($p=0,006$)), что выражается снижением числа пациентов с умеренной (на 11,1%) и тяжелой (на 7,4%) белково-энергетической недостаточностью.

11. Многообразие генетически детерминированных болезней, имитирующих детский церебральный паралич, а также, сопутствующая соматическая патология, негативно сказывающаяся на течении основного заболевания, обуславливают необходимость обеспечения мультидисциплинарного сопровождения детей с детским церебральным параличом с привлечением генетика, сурдолога, стоматолога, детского хирурга, диетолога и проведения анализа состава тела.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагноз детский церебральный паралич требует проведения тщательной дифференциальной диагностики с генетически детерминированными болезнями. Наибольшую настороженность в отношении наследственных болезней, имитирующих клинику детского церебрального паралича, должны вызывать пациенты с Другим видом детского церебрального паралича (G80.8).

2. Методом выбора купирования спастичности в начале восстановительного лечения у детей со спастическими формами детского церебрального паралича должны быть инъекции ботулинического токсина типа А.

3. Профилактическая вакцинация у детей с детским церебральным параличом должна проводиться согласно национальному календарю профилактической вакцинации при отсутствии медицинских противопоказаний, связанных с сопутствующей патологией.

4. Детям с детским церебральным параличом необходим мониторинг нутритивного статуса с оценкой не только режима питания, химического состава рациона, антропометрических индексов, но и с проведением анализа состава тела.

5. Лечение белково-энергетической недостаточности у детей с детским церебральным параличом должно включать коррекцию режима питания с применением специализированных продуктов, метаболической терапии, ферментных и комплексных витаминных препаратов.

6. В алгоритм диагностики детского церебрального паралича у детей следует включить консультации: генетика, сурдолога, стоматолога, детского хирурга, диетолога.

7. В алгоритм лечения и контроля за ним у детей с детским церебральным параличом следует включить консультации: генетика (в случае отсутствия на этапе диагностики), сурдолога (в случае отсутствия на этапе диагностики), стоматолога, детского хирурга, диетолога.

8. Необходимо внести дополнение к утвержденным в Российской Федерации нормативным документам по оказанию медицинской помощи детям с детским церебральным параличом на этапах диагностики, лечения и контроля за лечением, включив анализ состава тела в перечень инструментальной диагностики, рекомендуемой к применению у детей с детским церебральным параличом.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК на соискание ученой степени доктора наук

1. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Балканская С.В., Пак Л.А. Детский церебральный паралич: современные подходы к лечению. Лечащий врач: медицинский научно-практический журнал. 2007; 5: 80-2.
2. Джилавын М.Г., Киргизов И.В., Кузенкова Л.М., Пак Л.А. Особенности хирургического лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с тяжелыми неврологическими заболеваниями. Детская хирургия. 2014; 2: 10-5.
3. Пак Л.А., Браун О.Ю., Фисенко А.П. и др. Альтернативные методы лечения детского церебрального паралича. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017; 1: 50-6.
4. Пак Л.А., Жердев К.В., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Бурсагова Б.И. Терапевтические методы при детском церебральном параличе с позиций доказательной медицины (обзор литературы). Российский Педиатрический Журнал. 2018; 21(3): 168-174.
5. Жердев К.В., Пак Л.А., Волкова М.О., Зубков П.А., Челпаченко О.Б. Актуальные направления оптимизации хирургического лечения опорно-двигательных нарушений при спастических формах детского церебрального паралича. Российский Педиатрический Журнал. 2018; 21(3): 175-81.
6. С.П. Яцык, К.В. Жердев, П.А. Зубков, Л.А. Пак, М.О. Волкова, О.Б. Челпаченко, А.А. Петельгузов Роль нейрогенных деформаций стоп в структуре нарушений функций нижних конечностей у пациентов с детским церебральным параличом. Стратегии хирургического лечения. Обзор литературных данных. Медицинский совет. 2018; 11: 168-73.
7. Пак Л.А., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Бурсагова Б.И. Детский церебральный паралич: диагностические ошибки. Российский Педиатрический Журнал. 2018; 21(4): 237-40.
8. Пак Л.А., Браун О.Ю., Фисенко А.П. и др. Комплементарные методы лечения детского церебрального паралича. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018; 3: 80-5.
9. Куренков А.Л., Ключкова О.А., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Мамедьяров А.М., Пак Л.А. Расширение показаний к препарату ботулинического токсина типа А (Abobotulinumtoxin A): оптимальный подход к выбору мышц-мишеней и расчету доз при спастических формах детского церебрального паралича. Фарматека. 2018; 10: 46-51.
10. Пак Л.А., Кузенкова Л.М., Фисенко А.П., Найдено А.В. Генетически детерминированные болезни у детей в структуре детского церебрального паралича. Российский Педиатрический Журнал. 2018; 21(6): 324-30.
11. Fisenko A. P., Chelpachenko O. B., Pak L. A. et al. Personalized approach to the treatment of supporting motor disturbances of the lower extremities in children with spastic forms of cerebral palsy. Medical news of the north Caucasus. 2018; 13(3): 503-7.
12. Пак Л.А., Макарова С.Г., Чумбадзе Т.Р., Фисенко А.П. Нарушения нутритивного статуса и их коррекция у детей с детским церебральным параличом. Российский Педиатрический Журнал. 2019; 22(1): 23-7.
13. Пак Л.А., Кузенкова Л.М., Фисенко А.П., Куренков А.Л. Детский церебральный паралич: клинические и инструментальные характеристики. Российский Педиатрический Журнал. 2019; 22(1): 4-11.

14. Пак Л.А., Фисенко А.П., Кузенкова Л.М., Макарова С.Г. Обоснование расширения перечня профильных специалистов для оказания специализированной помощи больным детским церебральным параличом. Российский Педиатрический Журнал. 2019; 22(2): 68-74.

Монографии

15. Неврология раннего детства: от 0 до 3 лет. Под ред. Шамансурова Ш.Ш. и Студеникина В.М. Ташкент: издательско-полиграфический творческий дом «O'Qituvchi». 2010: 616.

16. Нейродиетология детского возраста. Под ред. В.М. Студеникина. М.: Издательство «Династия». 2012: 672.

17. Новые мишени нейродиетологии детского возраста. Под ред. В.М. Студеникина. М.: Издательство «Династия». 2012: 252.

Публикации в других изданиях

18. Студеникин В.М., Курбайтаева Э.М., Балканская С.В., Пак Л.А. Нейродиетология: концепция и основные понятия (часть 1). Справочник педиатра: ежемесячный научно-практический журнал. 2007; 3: 41-58.

19. Студеникин В.М., Курбайтаева Э.М., Балканская С.В., Пак Л.А. Нейродиетология: концепция и основные понятия (часть 2). Справочник педиатра: ежемесячный научно-практический журнал. 2007; 4: 35-48.

20. Студеникин В.М., Курбайтаева Э.М., Балканская С.В., Пак Л.А. Нейродиетология: концепция и основные понятия (часть 3). Справочник педиатра: ежемесячный научно-практический журнал. 2007; 5: 68-79.

21. Студеникин В.М., Балканская С.В., Пак Л.А., Шелковский В.И. X-сцепленная адренолейкодистрофия и диета (масло Лоренцо). Справочник педиатра: ежемесячный научно-практический журнал. 2008; 4: 22-37.

22. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Пак Л.А., Коноплева А.О. Нутритивные аспекты церебрального паралича. Мат. Всероссийской научно-практической конференции «Современная реабилитация детского церебрального паралича: медицинские и социальные аспекты». Москва. 24 ноября 2009: 84-85.

23. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Пак Л.А., Коноплева А.О. Нейродиетология в реабилитации детей с ДЦП. Мат. Всероссийской научно-практической конференции «Современная реабилитация детского церебрального паралича: медицинские и социальные аспекты». Москва. 24 ноября 2009: 86-7.

24. В.М. Студеникин, В.И. Шелковский, С.Ш. Турсунхужаева, Л.А. Пак, А.В. Горюнова О нейродиетологии, нейропитании, нейронутрициологии и нейродиететике в детской неврологии и психоневрологии (часть 1). Справочник педиатра. 2010; 5: 33-42.

25. В.М. Студеникин, В.И. Шелковский, С.Ш. Турсунхужаева, Л.А. Пак, А.В. Горюнова О нейродиетологии, нейропитании, нейронутрициологии и нейродиететике в детской неврологии и психоневрологии (часть 2). Справочник педиатра. 2010; 6: 48-58.

26. Студеникин В.М., Пак Л.А. ДЦП, эпилепсия, пищевая непереносимость и нейродиетология. Вестник физиотерапии и курортологии. 2010; 6: 187.

27. Пак Л.А. Долгий путь к редкому диагнозу. Редкий журнал. 2014; 5: 26-7.

28. K.Savostyanov, A.Pushkov, N.Mazanova, L.Pak, L.Kuzenkova, T.Podkletnova, A.Pakhomov, A.Sukhozhenko, S.Moiseev Lyso-Gb3 is as a primary biomarker for Fabry disease screening among high-risk contingents. *Molecular Genetics and Metabolism*. Feb.2019; vol.126: 130.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GMFCS - Gross Motor Function Classification System (Система оценки глобальных моторных функций)

MACS - Manual Ability Classification System (Система классификации мануальных способностей)

АКМ – активная клеточная масса

БЭН – белково - энергетическая недостаточность

ДЦП – детский церебральный паралич

ЖМ – жировая масса тела

ИМТ – индекс массы тела

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПВЛ – перивентрикулярная лейкопатия

СММ – скелетно-мышечная масса тела

ТМ – тощая масса тела

УОО – удельный основной обмен

ФУ – фазовый угол

ЦНС – центральная нервная система

ЧАЗН – частичная атрофия зрительных нервов

ЭЭГ – электроэнцефалография