

Кривоножкина Полина Станиславовна

**Особенности нервной системы и диапазон
нейропластичности у детей с гемиплегической
формой детского церебрального паралича**

14.01.08 педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук

Малюжинская Наталья Владимировна

Официальные оппоненты:

Кешишян Елена Соломоновна, доктор медицинских наук, профессор, ОСП НИКИ педиатрии ГБОУ ВПШ РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, научный отдел «неонатологии и патологии детей раннего возраста», центр коррекции развития детей раннего возраста, заведующий научным отделом, руководитель центра.

Хачатрян Люсинэ Грачиговна, доктор медицинских наук, профессор, Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, кафедра детских болезней лечебного факультета, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы

Защита состоится « » апреля 2015 г в часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.05 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ «Волгоградского государственного медицинского университета» 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1 и на сайте: www.volgmed.ru, с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.м.н., профессор

Селихова Марина Сергеевна

Актуальность проблемы.

Инвалидизация при детском церебральном параличе возникает практически с первых дней жизни (Козловская И.Б., Павлов Н.А., Галанов Д.В, 2011, Гомазков О. Н., 2009, Луцкий М.А., Тонких Р.В., Анибал А.П., 2010). Дети, страдающие детским церебральным параличом, требуют постоянного ухода со стороны близких, длительных курсов дорогостоящей комплексной терапии, как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях (Стулин И. Д., Крылова Е. А., Сазонова А. Г., 2011, Гусев Е. И., Гехт А. Б., 2009, Anderson D., Larson D., 2010). Большинство таких детей социально дезадаптированы зависимы от окружающих (Яхно Н. Н., Захаров В.В., Локшина А. Б. и др., 2012, Стулин И. Д., Мусин Р. С., Солонский Д. С., 2009, Полетаев А. Б., Чурилов Л. П., 2011). Разработка социальных программ адаптации, как можно более раннее внедрение новых методов лечения, способствующих интенсификации реабилитационных мероприятий при детском церебральном параличе с уменьшением числа неблагоприятных исходов в виде инвалидности, являются стратегическими направлениями в работе органов здравоохранения над данной проблемой (Парфенов В. А., 2011, Узбеков М. Г., 2009, Румянцева С. А., Афанасьев В. В., Силина Е. В. и др., 2010).

Следует отметить, что адекватность и эффективность терапии детского церебрального паралича зависит от того, в каком возрасте начато лечение (Успенская О. В., Яхно Н. Н., Белушкина Н. Н., 2010, Федин А. И., Евсеев В. Н., Кузнецов О. Р., 2009, Hernandez-Guillamon M.; Garcia-Bonilla L., Solé M. et. al., 2010). Возраст детей от новорожденности до 3 лет – это наиболее перспективный период для проведения лечения и реабилитации (Eriksson U. K., Sjöberg B. G., Bennet A. M. et. al., 2010, Poletaev A. B., Stepanyuk V. L., Gershwin M. E., 2008, Chen R. L., Balami J. S., Esiri M. M. et. al, 2010). В соответствии с патогенетическими и патофизиологическими особенностями нервной ткани в данный временной промежуток у детей отмечается самая высокая эффективность лечебных мероприятий, а в более поздние сроки

значительно снижается реабилитационный потенциал ребенка, ответ на терапию минимален (Fiskesund R., Stegmayr B., Hallmans G., 2010, Гусев Е. И., Крыжановский Г. Н., 2011, Rao M. A., Dempsey R., Hatcher J. F., 2008). Такой феномен головного мозга объясняется нейрофизиологическими данными о значительной биологической структурно-функциональной «подвижности» нервной системы (Johnston M.V., 2009, Brea D., Sobrino T., Ramos-Cabrera P. et al., 2010, Idicula T. T., Waje-Andreassen U., Brogger J., 2009), т.е. нейропластичностью.

Нейропластичность - способность нервной системы в ответ на эндогенные и экзогенные стимулы адаптироваться путем оптимальной структурно-функциональной перестройки головного мозга на разных уровнях организации: молекулярном, клеточном, тканевом (Гуляева Н. В., 2009, Боголепова А.Н., Чуканова Е.И., 2010, Anderson D., Larson D., 2010, Chen R. L., Balami J. S., Esiri M. M. et al., 2010). Процессы нейропластичности сопровождаются структурно-функциональными изменениями не только в участках поврежденной мозговой ткани, но и в окружающих очаг тканях, и на отдалении (Гехт А. Б., Хасанова Д. Р., Данилова Т. В., 2010, Zaichik Ash., Churilov L. P., Utekhin V. J., 2008, Rymer M. M., Summers D., 2011). Следовательно, задача врача найти такой метод лечения, чтобы не только, по возможности, восстановить зону повреждений, но и активизировать работу перифокальных тканей для компенсации утраченных функций (Takano T., Oberheim N. et al, 2009, Talwalkar S. S., Von Homme M., Miller J. J. et al., 2008, Хатькова С.Е., 2010).

Для того, чтобы создать для детей с детским церебральным параличом комплекс наиболее своевременных, адекватных, эффективных лечебно-профилактических и адаптационно-реабилитационных мер, необходимо изучить диапазон нейропластичности и возможность влияния на его границы с помощью различных терапевтических методик (Баранов А.А., Клочкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., Никитин С.С., Артёменко

А.Р., Мамедъяров А.М., 2012, Shoenfeld Y., Isenberg D. A., 2008, Idicula T. T., Waje-Andreassen U., Brogger J., 2010).

Цель работы

Повышение эффективности терапии детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича на основании изучения диапазона нейропластичности.

Задачи исследования

1. Изучить перинатальные факторы риска поражения ЦНС с формированием у детей детского церебрального паралича и определить их прогностическую значимость.
2. Изучить диапазон нейропластичности в зависимости от изменений функций головного мозга по данным электроэнцефалографии, оценки психокогнитивного статуса у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича.
3. Изучить диапазон нейропластичности в зависимости от изменений структуры головного мозга по данным МРТ головного мозга у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича.
4. Оценить влияние на границы нейропластичности головного мозга у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича стандартной медикаментозной терапии и комбинированной терапии (стандартная медикаментозная терапия и немедикаментозные методы терапии (динамическая электронейростимуляция).

Новизна исследования

Впервые изучены перинатальные факторы риска поражения ЦНС с последующим формированием у детей детского церебрального паралича с определением их прогностической значимости. Впервые изучен диапазон нейропластичности у детей гемиплегической формой детского церебрального паралича с учётом возраста. Проведена масштабная сравнительная оценка границ нейропластичности в зависимости от характера применяемой терапии и найдены патогенетические обоснования целесообразности применения

комбинированного метода коррекции данной патологии, по сравнению со стандартной медикаментозной монотерапией.

Практическая значимость исследования.

Изучена прогностическая значимость факторов возникновения детского церебрального паралича у детей, что позволило разработать балльную оценочную шкалу прогнозирования риска развития данного заболевания на уровне роддома. Оценка биоэлектрической активности головного мозга, психокогнитивного статуса, структурных изменений нервной ткани у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича даёт возможность определить имеющийся диапазон нейропластичности. Выявленная возможность влияния комбинированной терапии (стандартная медикаментозная терапия с динамической электростимуляцией) на границы нейропластичности у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича позволяет сделать более эффективной терапию данной категории больных вследствие более значимого расширения границ. На основании полученных данных изданы методические рекомендации для педиатров, неонатологов, неврологов, интернов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Определены основные факторы риска формирования детского церебрального паралича: глубокая недоношенность новорожденного или малый вес при рождении, аборт в анамнезе, тяжёлый гестоз, преждевременные роды, длительный безводный период после отхождения околоплодных вод, очень низкий балл по шкале Апгар, гипербилирубинемия
2. Функциональные параметры диапазона нейропластичности у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича 1-3 лет отличаются от здоровых детей того же возраста: преобладает медленноволновая активность, т.е. амплитуда и индексов тета-ритма и

дельта-ритма; снижен уровень психокогнитивного статуса в форме лёгкой или средней степени задержки психического развития

3. Структурные параметры головного мозга у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича 1-3 лет имеют характерные особенности по сравнению здоровыми детьми того же возраста: внутренняя симметричная/асимметричная гидроцефалия, ипсилатеральные внутримозговые (чаще порэнцефалические) кисты, перивентрикулярный лейкоареоз, ипсилатеральная гемиатрофия головного мозга.
4. Применение стандартной медикаментозной терапии и немедикаментозных методов коррекции, основанных на эффекте воздействия на биологически обратную связь (ДЭНАС-терапия), в сочетании со стандартными лекарственными препаратами у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича расширяет границы нейропластичности, способствуя организации ритмов биоэлектрической активности, повышению коэффициента психического развития, уменьшению внутренней вентрикуломегалии. Комбинированная терапия (стандартная медикаментозная терапия и немедикаментозные методы терапии (динамическая электронейростимуляция) превосходит эффективность стандартной монотерапии лекарственными препаратами по всем изучаемым структурно-функциональным параметрам.

Апробация работы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на межкафедральной конференции с участием кафедры детских болезней, кафедры педиатрии и неонатологии ФУВ и кафедры детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава РФ и врачей ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница», ГУЗ «Детская клиническая больница №8» г.Волгограда в 2014 г. Материалы диссертации были представлены на II Международной конференции

«Современная биология: актуальные вопросы» (г. Москва, 2014), на научно-практической конференции «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия» (г. Новосибирск, 2014), на III Международной научно-практической конференции «Биолог. Научный фонд» (г. Москва, 2014), на IV Международной научно-практической конференции «Теория и практические аспекты развития научной мысли» (г. Москва), VII Международной научно-практической конференции «Современные концепции научных исследований» (г. Москва).

Объем и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы, включающего 217 источников, из них 136 отечественных и 82 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 178 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы, 17 рисунков.

Внедрение результатов исследования.

Результаты внедрены в работу ГУЗ «Детская больница №8» г. Волгограда, ГБУЗ «Областная детская клиническая больница». Полученные данные используются в учебном процессе на кафедрах детских болезней педиатрического и лечебного факультетов, акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России для обучения педиатров, детских неврологов, акушеров-гинекологов, клинических интернов и ординаторов.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 7 работ, отражающих основные положения диссертации. Работы опубликованы в местной и центральной печати, в том числе 3 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Для осуществления поставленной цели работа выполнялась в три этапа, которые соответствовали проведению неврологического, психологического и клинико-инструментального исследования.

Первый этап работы выполнен в дизайне ретроспективного аналитического исследования факторов риска развития детского церебрального паралича и состоял из двух частей. В первой его части с целью изучения возможности усовершенствования прогнозирования риска развития детского церебрального паралича у новорождённых для оптимизации диспансерного учёта была проанализирована первичная медицинская документация пациентов от 1 до 3 лет с диагнозом детский церебральный паралич. Анкетирование среди родителей данных детей проводилось с использованием специальных опросников.

Вторая часть исследования была посвящена определению прогностически значимых факторов риска развития ДЦП и разработке балльно-оценочной шкалы для прогнозирования риска его формирования.

На втором этапе работы выполнялось изучение диапазона нейропластичности у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича, которое состояло из трёх частей. В первой его части с целью определения функционального состояния и зрелости мозговых структур у данной группы детей проводилось изучение биоэлектрической активности нервной ткани посредством стандартного электроэнцефалографического исследования. Во второй части был изучен психокогнитивный статус детей той же группы. В третьей части изучались структурные показатели нейропластичности по результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга. Все три части второго этапа работы проводились на базе неврологического отделения «Детской клинической больницы №8» г. Волгограда. Полученные выводы о параметрах исходного состояния нейропластичности послужили базой для выполнения клиническо-инструментальной части третьего этапа исследования.

Третий этап работы выполнен в дизайне проспективного рандомизированного сравнительного одноцентрового открытого исследования в параллельных группах. В ходе данного исследования оценки влияния комбинированной терапии на границы диапазона нейропластичности детей с гемиплегической формой ДЦП численностью 259 человек мы случайным образом разделили на 2 группы по 130 и 129 человек соответственно. Основной задачей данного этапа работы было изучение влияния комбинированной терапии (сочетание стандартной медикаментозной терапии с динамической электростимуляцией) у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича в возрасте 1-3 лет в сравнении со стандартной медикаментозной монотерапией (приказ от 29 ноября 2004 г. № 288 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным детским церебральным параличом»). Стандартная медикаментозная терапия включала следующие препараты: толперизон, ацетазолamid, кортексин в возрастных дозировках. Протокол исследования включал в себя электроэнцефалографическое исследование, оценку психокогнитивного статуса, МРТ головного мозга.

Статистический анализ.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета статистических программ «Microsoft Office Excel 2003» и «Statistica 6.0» (StatSoft, USA). Качественные показатели проверялись статистическим расчётом относительного риска (RR), абсолютного (атрибутивного) риска (AR) и отношения шансов события (OR) с учётом 95% доверительного интервала (CI). Использовались показатели вариационной статистики: значения средней арифметической (M), среднеквадратичного отклонения, стандартной ошибки (m). критерий достоверности различий Фишера-Стьюдента (t); уровень статистической значимости различий - $p < 0,05$. (Реброва О.Ю, 2005, Mosalov O.P., Rebrova O.Yu., Red'ko V.G., 2007).

Результаты собственных исследований.

В рамках данного исследования в период с 2012 по 2015 год были проанализированы анамнестические данные 524 историй болезней стационарных больных и 216 амбулаторных карт пациентов, проходящих лечение в неврологическом отделении ГУЗ «Детская клиническая больница №8» г.Волгограда. Средний возраст детей составил $1,8 \pm 0,68$ года.

Изучив особенности течения беременности у матерей, имеющих детей с ДЦП, мы систематизировали и проанализировали анамнестические перинатальные факторы риска развития детского церебрального паралича.

Аntenатальные факторы составили 74% всех случаев ДЦП (n=547). Анализ антенатальных факторов показал, что малый вес (гипотрофия плода) встретились в 72% случаев (n=532) поражения ЦНС (при этом большой вес при рождении встречался в 1.7% случаев (n=12)), угроза прерывания беременности наблюдалась в 49% случаев ДЦП (n=362), наличие абортов в анамнезе составляло 40% (n=296), тяжёлого гестоза (токсикоз, острый пиелонефрит, артериальная гипертензия и отёки) отмечалось в 32% случаев (n=237), перенесённое ОРВИ или ОРЗ во время беременности встречалось в 17% случаев (n=126), обвитие пуповиной с развитием внутриутробной гипоксии наблюдалось в 13,5% (n=99), многоплодная беременность в 10% случаев (n=74), наличие анемии в 7% случаев (n=51) развития ДЦП, внутриутробные инфекции и обострение хронических инфекций половых путей имели место в 9% случаев (n=66), внутриутробная ишемия головного мозга, наличие внутрижелудочковых кровоизлияний и кист головного мозга отмечалось в 8,1% случаев (n=61), многоводие или маловодие наблюдалось в 7% случаев ДЦП (n=51), неправильное положение плода в матке – ягодичное предлежание, поперечное положение – отмечалось в 1,7% случаев (n=13), заболевания крови (тромбоцитопения, геморрагический васкулит) – в 2% (n=15), эндокринопатии и приём лекарственных средств тератогенного действия - в 1,5% случаев (n=11), мертворождения в анамнезе в 3% случаев (n=22).

Интранатальные факторы составили 10% всех случаев ДЦП (n=74). После статистического анализа анамнестических данных среди интранатальных факторов развития ДЦП на долю преждевременных родов приходится 55% всех случаев (n=407), кесарева сечения - 34% всех случаев (n=251), асфиксия в родах отмечалась в 8,4% случаев развития ДЦП (n=62), стремительные роды составили 3,4% всех случаев (n=25), ПОНРП - в 3% случаев (n=22), затяжные роды и слабость родовой деятельности составили по 1,7% (n=13). Степень асфиксии, перенесённой новорождённым во время родов, определяют по шкале Апгар. При этом очень низкий балл (1-3 балла) по шкале Апгар, соответствующий тяжёлой форме перенесённой асфиксии, имели 59% новорождённых с детским церебральным параличом (n=436), низкий балл (4-5 баллов) по шкале Апгар, соответствующей среднетяжёлой форме асфиксии, отмечался в 26% случаев (n=192), средний балл (6-7 баллов) по шкале Апгар, соответствующий лёгкой форме асфиксии, был зафиксирован лишь в 15% случаев (n=111).

Сочетание анте- и интранатальных факторов составляет 15% (n=111). В данную группу входят факторы из первой и второй групп.

Постнатальные факторы составили около 1% случаев (n=7). После статистического анализа анамнестических данных среди постнатальных факторов развития ДЦП на долю гипербилирубинемии приходится 43% всех случаев (n=318), травмы головного, спинного мозга, периферической нервной системы – 2% всех случаев (n=14), септическое состояние отмечалась в 1,9% случаев развития ДЦП (n=13), гемолитическая болезнь новорождённых составила по 1,6% (n=11).

Были выявлены основные факторы риска развития детского церебрального паралича: малый вес плода к моменту рождения, очень низкий балл по шкале Апгар, тяжёлый гестоз, аборт в анамнезе, преждевременные роды, длительный безводный период после отхождения околоплодных вод, гипербилирубинемия.

С учётом результатов проведённого ретроспективного аналитического исследования факторов риска развития ДЦП мы разработали балльно-оценочную шкалу прогнозирования данной патологии. Уже на I (первом) этапе развития новорождённого неонатологи и детские неврологи, используя данную шкалу, могут рассчитать риск формирования у ребёнка синдрома комплекса детского церебрального паралича в течение следующего года жизни. Таким образом, ребёнок, имеющий такой риск, будет находиться на диспансерном учёте, а при необходимости ему будет оказана своевременная медицинская помощь.

Для составления балльной оценочной шкалы и определения степени риска развития ДЦП, произведен расчет доли влияния различных факторов на развитие ДЦП по результатам полученных исследований по формуле: $EF = (RR - 1) / RR * 100$, где RR-соответствующий показатель; EF-влияние этиологического фактора. Результаты были расположены по регрессивному принципу и каждому определены соответствующие баллы (таблицы 1,2,3).

Таблица 1

Аntenатальные факторы риска развития детского церебрального паралича.

Название антенатального фактора	балл
Малый вес (гипотрофия плода)	11
Угроза прерывания беременности	10
Аборты в анамнезе	9
Тяжёлый гестоз	8
ОРВИ, ОРЗ	7
Обвитие пуповиной с внутриутробной гипоксией	6
Многоплодная беременность	5
Анемия	4
Внутриутробные инфекции (TORCH), либо обострение хронических инфекций половых путей	3
Много или маловодие	2
Внутриутробная ишемия головного мозга, внутрижелудочковые и внутримозговые кровоизлияния, кисты головного мозга	2
Неправильное положение плода в матке	2
Заболевания крови у матери	1
Эндокринопатии у матери (сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность, гипер- и гипотиреоз и др.), сердечно-сосудистая патология	1
Приём тератогенных лекарственных средств	1
Мертворожденные в анамнезе	1
Итоговый балл (сумма баллов нескольких антенатальных факторов)	

Таблица 2.

Интранатальные факторы риска развития детского церебрального паралича.

Название интранатального фактора	Баллы
Преждевременные роды	6
Длительный безводный период после отхождения околоплодных вод	5
Кесарево сечение	4
Асфиксия	3
Затяжные роды, слабость родовой деятельности	3
Стремительные роды	2
ПОНРП	1
Затяжные роды	1
Слабость родовой деятельности	1
Итоговый балл (сумма баллов нескольких интранатальных факторов)	

Таблица 3.

Постнатальные факторы развития детского церебрального паралича.

Название постнатального фактора	Баллы
Гипербилирубинемия (≥ 300 мкмоль/л)	4
Тяжёлые инфекции с септическим состоянием	3
Травмы головы и шейного отдела спинного мозга (ушиб мозга, внутримозговые гематомы, кровоизлияния)	2
Гемолитическая болезнь новорожденных	1
Итоговый балл (сумма баллов нескольких постнатальных факторов)	

Оценку состояния новорождённого по шкале Апгар (ША) на 1 и 5 минуте мы выделили в отдельный фактор: 6-7 баллов по ША соответствовали 1 баллу; 4-5 баллов - 2 баллам; 2-3 балла – 3 баллам.

Итоговая оценка прогнозирования риска складывается из суммарных итоговых оценок по каждому критерию каждой таблицы:

$\Sigma = \text{АФ} + \text{ИФ} + \text{ПФ} + \text{ША}$, где Σ - символ суммы или суммарный итоговый балл, АФ – итоговый антенатальный фактор, ИФ – итоговый интранатальный фактор, ПФ – итоговый постнатальный фактор, ША – оценка баллов по шкале Апгар.

Таким образом, высокий риск развития детского церебрального паралича имеют новорождённые, которые набрали сумму в 14 и более баллов по нашей оценочной шкале. В случае, если ребёнок набирает меньшее (чем 14) количество баллов, формирование у него признаков поражения ЦНС в форме ДЦП наименее вероятно.

Активный поиск причин и особенностей формирования ДЦП привёл к новому взгляду на патогенез поражений ЦНС. Данные процессы на современном этапе развития науки рассматриваются с точки зрения способности нервной ткани приспособливаться к различным вариантам повреждений на клеточном уровне (Баранов А.А. и соавт., 2012, Идрисова, Ж.Р., 2008, Путилина М.В., 2011), т.е. с использованием новых знаний о нейропластичности.

Нейропластичность заключается в появлении и развитии новых межнейрональных связей (синаптогенез), новых нервных клеток (нейрогенез), а также в «миграции» глиальных элементов, образовании новых сосудов (ангиогенез) (Алферова В.В., Узбеков М.Г., Мисионжник Э.Ю., Гехт А.Б., 2011, Васильев А.С., Бабенков Н.В., Носенко Е.М., 2011, Воробьева О.В. 2011). Следовательно, диапазон нейропластичности включает в себя как функциональные, так и структурные изменения нервной ткани.

Функциональные параметры нейропластичности у детей с гемиплегической формой ДЦП были изучены по двум показателям: биоэлектрическая активность нервной ткани и уровень психокогнитивного статуса.

Для оценки биоэлектрической активности нервной ткани у детей с гемиплегической формой ДЦП проводилась электроэнцефалография. Были выявлены особенности биоэлектрической активности головного мозга у детей с гемиплегической формой ДЦП по сравнению со здоровыми. К ним относятся преобладание медленноволновой активности, т.е. высокая частота и индекс активности тета- и дельта-ритмов. Так, амплитуда тета-ритма у детей с ДЦП превышает такой же показатель в контрольной группе здоровых детей в 2,17 раз (или на 82,8%), индекс активности увеличен в 2,3 раза (или на 133,3%). Амплитуда дельта-ритма у детей в группе ДЦП выше такого же параметра в контрольной группе в 1,5 раза (или на 51,96%). Индекс активности дельта-ритма увеличен в 1,3 раза (или на 31,19%) по сравнению с контрольной группой.

При оценке уровня психического развития каждого ребёнка с гемиплегической формой ДЦП был определён коэффициент психического развития (КПР), с помощью которого было выявлено наличие и характер задержки психоречевого развития. У детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича в возрасте от 1 года до 3 лет нормальное психическое развитие с коэффициентом психического развития от 90 до 100 баллов встретилось в 8,5% случаев (n=22), пограничное состояние психического развития с риском проявления отставания с коэффициентом психического развития от 80 до 89 баллов наблюдалось в 10,8% случаев (n=28), лёгкая степень задержки психического развития с отставанием на 1 возрастной период с коэффициентом психического развития от 70 до 79 баллов отмечено в 14,7% случаев (n=38), средняя степень задержки психического развития с отставанием на 2 возрастных периода с коэффициентом психического развития от 60 до 69 баллов - в 52,5% случаев (n=136), тяжёлая степень задержки психического развития с отставанием на 3 возрастных периода с коэффициентом психического развития ниже 59 баллов – в 13,5% случаев (n=35).

Структурные изменения нервной ткани, сопутствующие появлению у детей гемиплегической формой детского церебрального паралича, были изучены по данным МРТ головного мозга. Внутренняя симметричная/асимметричная гидроцефалия была обнаружена в 70,8% случаев заболевания ДЦП, ипсилатеральные (на стороне поражения) внутримозговые (чаще порэнцефалические) кисты наблюдались в 75,8% случаев, перивентрикулярный лейкоареоз составил 31,7% случаев, ипсилатеральная гемиатрофия головного мозга была отмечена в 58,2% случаев.

В группе (n=130) детей с гемиплегической формой ДЦП, получавшей стандартную медикаментозную терапию (толперизон, ацетазоламид, кортексин), патологические электронейрофизиологические параметры нейропластичности снизились в среднем на 11,45%, в то время, как в группе

детей с гемиплегической формой ДЦП, получавшей комбинированную терапию (стандартная медикаментозная терапия с динамической электростимуляцией), те же показатели снизились на 29%.

У детей в группе, получавшей стандартную медикаментозную монотерапию, коэффициент психического развития увеличился в среднем на 4,1%, в то время, как в группе, получавшей комбинированную терапию, КТР увеличился на 7,2% (см. таблицы 4,5).

Таблица 4.

Показатели психокогнитивного развития детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича в группе, получавшей стандартную медикаментозную монотерапию, до и после проведённого лечения.

Исследуемая сфера		Средние значения психического статуса в баллах					
		1п/г	2п/г	3п/г	4п/г	5п/г	6п/г
Коэффициент психического развития	До лечения	62,9±0,9	69,8±0,8	76,8±0,7	80,7±0,6	83,3±0,8	90,1±0,9
	После лечения	65± 0,5 [#]	71,7±0,7 [#]	78,3±0,4 [#]	82,1±0,5 [#]	84,8±0,3 [#]	92,4±0,2 [*]

*- $p < 0,05$ – статистически достоверные данные, #- $p < 0,05$ – статистически недостоверные данные.

В группе детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича, получавших курс стандартной лекарственной терапии, только один пациент достиг уровня нормального психического развития. Количество детей с пограничным психическим развитием увеличилось на 2,2% ($n=4$), $p < 0,05$. Лёгкую степень задержки психического развития достиг один ребёнок с исходной средней степенью, $p > 0,05$. Таким образом, в данной группе была отмечена тенденция к уменьшению числа детей со средней степенью задержки психического развития на 4,1% ($n=5$), $p < 0,05$, и увеличению числа детей с пограничным психическим развитием – на 2,2% ($n=4$), $p < 0,05$.

Таблица 5.

Показатели психокогнитивного развития у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича в группе, получавшей комбинированную терапию, до и после лечения.

Исследуемая сфера	Средние значения психического статуса в баллах						
		1п/г	2п/г	3п/г	4п/г	5п/г	6п/г
Коэффициент психического развития	До лечения	62,9±0,9	69,8±0,8	76,8±0,7	80,7±0,6	85,9±0,8	90,1±0,9
	После лечения	66,7±0,5*	72,9±0,7*	79,4±0,8*	84± 0,5*	84,8±0,3 [#]	93,7±0,2*

*- $p < 0,05$ – статистически достоверные данные, [#]- $p < 0,05$ – статистически недостоверные данные

В группе детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича, получавших курс комбинированной терапии, в отличие от группы со стандартной медикаментозной терапией, значительно увеличилось количество пациентов с нормальным психическим развитием - на 2,3% (n=4), $p < 0,05$. Только один ребёнок достиг уровня пограничного психического развития, исходно имея легкую степень задержки психического развития. Количество пациентов с лёгкой степенью задержки психического развития увеличилось на 4,1% (n=5), $p < 0,05$. Число детей со средней степенью задержки психического развития значительно уменьшилось до 6% (n=9), $p < 0,05$. Необходимо отметить, что уменьшение числа пациентов с тяжёлой задержкой психического развития наблюдалось только в группе, получившей комбинированную терапию (n=1).

К окончанию курса лечебных мероприятий у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича в группе, получавшей стандартную медикаментозную терапию, и у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича, получавшей комбинированную терапию, было выявлено уменьшение диаметра боковых желудочков. Соответствующие данные 1 и 2 группы представлены в таблице 6,7.

Таблица 6.

Размеры боковых желудочков у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича в группе, получавшей стандартную медикаментозную терапию, до и после лечения.

Диаметр боковых желудочков (мм)	Количество детей, у которых выявлен данный размер вентрикуломегалии до лечения, n, человек (%)	Количество детей, у которых выявлен данный размер вентрикуломегалии после лечения, n, человек (%)
6	8 (7,4%)	13 (12,1%)*
8	13 (12,1%)	10 (9,3%)*
10	11 (10,2%)	12 (11,2%)#
11	21 (19,6%)	21 (19,6%)#
14	19 (17,7%)	17 (15,8%)*
18	7 (6,5%)	10 (9,3%)*
19	16 (14,9%)	14 (13%)*
23	12 (11,2%)	10 (9,3%)*

*- $p < 0,05$ – статистически достоверные данные, #- $p < 0,05$ – статистически недостоверные данные

В группе пациентов, получавших стандартную медикаментозную терапию, после окончания лечения уменьшилось количество детей с диаметром желудочков 23мм на 1,9% (n=2), 19мм на 1,9% (n=2), с 14мм на 1,9% (n=2), 8мм на 2,8% (n=3), $p < 0,05$. При этом важно отметить, что увеличилось количество детей с диаметром боковых желудочков 6мм на 4,7% (n=5), 10мм на 1% (n=1) и 18мм на 2,8% (n=3), $p < 0,05$. А количество детей с диаметром желудочков мозга 11мм не изменилось, $p > 0,05$. Таким образом, средний размер диаметра боковых желудочков в группе детей с гемиплегической формой ДЦП, получившей стандартную медикаментозную терапию, уменьшился на 8,5%, $p < 0,05$.

Таблица 7.

Размеры боковых желудочков у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича в группе, получавшей комбинированную терапию, до и после лечения.

Диаметр боковых желудочков (мм)	Количество детей, у которых выявлен данный размер вентрикуломегалии до лечения, n, человек (%)	Количество детей, у которых выявлен данный размер вентрикуломегалии после лечения, n, человек (%)
6	6 (7,8%)	14 (18,4%)*
8	10 (13,1%)	9 (11,8%)#
10	8 (10,5%)	5 (6,5%)*
11	14 (18,4%)	15 (19,7%)#
14	13 (17,1%)	14 (18,4%)#
18	6 (7,8%)	5 (6,5%)#
19	12 (15,7%)	10 (13,1%)*
23	7 (9,2%)	4 (5,2%)*

*- $p < 0,05$ – статистически достоверные данные, #- $p < 0,05$ – статистически недостоверные данные

В группе, получавшей комбинированную терапию, количество детей с увеличенными размерами желудочков составило 58,9% случаев (n=76), что на 23,4% меньше соответствующего показателя группы, где применялась медикаментозная монотерапия.

После проведённого комбинированного лечения в данной группе значительно увеличилось количество пациентов с диаметром боковых желудочков 6мм на 10,6% (n=8), $p<0,05$. У двух детей было выявлено уменьшение диаметра боковых желудочков до 11мм и до 14мм соответственно, $p>0,05$. Важно отметить, что уменьшилось количество детей с диаметром желудочков 23мм на 4% (n=3), с диаметром желудочков 19мм на 2,6% (n=3), с диаметром желудочков 10мм на 4% (n=3), $p<0,05$. У двух детей было отмечено уменьшение диаметра боковых желудочков до 18мм и до 8мм, $p<0,05$.

Таким образом, к окончанию курса лечебных мероприятий у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича в группе, получавшей стандартную медикаментозную терапию, средний размер диаметра боковых желудочков уменьшился на 8,5%, $p<0,05$. При этом у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича в группе, получавшей комбинированную терапию, соответствующий показатель уменьшился значительно - на 13,2%, $p<0,05$.

Таким образом, имеется ряд значимых факторов, позволяющих прогнозировать риск развития ДЦП у новорождённого. Структурно-функциональные параметры границ нейропластичности меняются в зависимости от характера лечебных мероприятий и объёма проводимой терапии.

Выводы.

1. Формированию симптомокомплекса детского церебрального паралича способствует сочетание следующих факторов, имеющих наибольшую прогностическую значимость: антенатальных - малый вес плода к моменту рождения, тяжёлый гестоз, аборт в анамнезе;

интранатальных - преждевременные роды, длительный безводный период после отхождения околоплодных вод, очень низкий балл по шкале Апгар; постнатальных - гипербилирубинемия.

2. Функциональные параметры диапазона нейропластичности (биоэлектрическая активность нервной ткани, психокогнитивный статус) у детей с гемиплегической формой ДЦП 1-3 лет отличаются от здоровых детей того же возраста.
3. Биоэлектрическая активность нервной ткани у детей с гемиплегической формой ДЦП 1-3 лет характеризуется преобладанием медленноволновой активности: амплитуда тета-ритма у детей с данной формой ДЦП превышает такой же показатель в контрольной группе в 2,17 раз (или на 82,8%), индекс активности увеличен в 2,3 раза (или на 133,3%), амплитуда дельта-ритма у детей с ДЦП выше такого же параметра в контрольной группе в 1,5 раза (или на 51,96%), индекс активности дельта-ритма увеличен в 1,3 раза (или на 31,19%).
4. Уровень психокогнитивного статуса у детей с гемиплегической формой ДЦП 1-3 лет характеризуется сниженным уровнем психического развития: нормальное психическое развитие с КПП от 90 до 100 баллов встретилось в 5,3 раза реже (или в 8,5% случаев), пограничное состояние психического развития с риском проявления отставания с КПП от 80 до 89 баллов наблюдалось в 17,4 раза чаще (или в 10,8% случаев), лёгкая степень задержки психического развития с отставанием на 1 возрастной период с КПП от 70 до 79 баллов отмечено в 23,5 раза чаще (или в 14,7% случаев), средняя степень задержки психического развития с отставанием на 2 возрастных периода с КПП от 60 до 69 баллов – в 82,4 раза чаще (или в 52,5% случаев), тяжёлая степень задержки психического развития с отставанием на 3 возрастных периода с КПП ниже 59 баллов – 21,6 раза чаще (в 13,5% случаев).

5. Структурные параметры диапазона нейропластичности у детей с гемиплегической формой ДЦП 1-3 лет в отличие от здоровых детей характеризуются наличием одного или нескольких вариантов структурных перестроек: внутренней симметричной/асимметричной гидроцефалии в 70,8% случаев, ипсилатеральных внутримозговых (чаще порэнцефалических в 63%) кист 75,8% случаев, перивентрикулярного лейкоареоза в 31,7% случаев, ипсилатеральной гемиатрофии головного мозга в 58,2% случаев.
6. Стандартная монотерапия лекарственными препаратами у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича расширяет границы нейропластичности: приводит к значительному увеличению активности основного α -ритма на 19,4% ($9,7 \pm 4,2$ мкВ) и активности β -ритма на 28,9% ($12,7 \pm 2,9$ мкВ), $p < 0,05$, приводит к незначительному снижению патологических электронейрофизиологических ритмов на 11,45% (тета-ритма на 11,4% ($12 \pm 3,2$ мкВ) и дельта-ритма на 11,5%, ($12 \pm 1,8$ мкВ)), $p < 0,05$; способствует уменьшению числа детей со средней степенью задержки психического развития на 4,1% ($n=5$), $p < 0,05$, и увеличению числа детей с пограничным психическим развитием на 2,2% ($n=4$), $p < 0,05$; приводит к уменьшению диаметра боковых желудочков на 8,5%, $p < 0,05$.
7. Применение немедикаментозных методов коррекции, основанных на эффекте воздействия на биологически обратную связь (ДЭНАС-терапия), в сочетании со стандартными лекарственными препаратами у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича расширяет границы нейропластичности и превосходит эффективность стандартной монотерапии лекарственными препаратами по всем изучаемым структурно-функциональным параметрам: приводит к менее значительному увеличению активности основного α -ритма на 13%, ($6,7 \pm 3,5$ мкВ) и активности β -ритма на 17,3% ($7,6 \pm 3,2$ мкВ), $p < 0,05$, к более значительному снижению патологических

электронеурофизиологических ритмов на 29%, (тета-ритм - на 31,4%, (33±9,8 мкВ) и дельта-ритм - на 26,6% (28,1±3,5мкВ), $p<0,05$; способствует более значительному увеличению количества пациентов с нормальным психическим развитием - на 2,3% (n=4), $p<0,05$, увеличению количества пациентов с лёгкой степенью задержки психического развития - на 4,1% (n=5), $p<0,05$, значительному уменьшению числа детей со средней степенью задержки психического развития - на 6% (n=9), $p<0,05$; приводит к уменьшению диаметра боковых желудочков 13,2%, $p<0,05$.

Практические рекомендации

1. Рекомендовать использовать балльно-оценочную шкалу для прогнозирования риска развития детского церебрального паралича у новорождённых в условиях роддома (на I этапе выхаживания), которые будут находиться на диспансерном учёте и смогут получать качественную и своевременную помощь, начиная с неонатального периода.
2. Рекомендовать врачам определять диапазон нейропластичности у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича для объективизации оценки эффективности лечебных мероприятий.
3. Рекомендовать применение комбинированной терапии для лечения ДЦП, состоящую из стандартной медикаментозной терапии (толперизон, ацетазоламид, кортексин) и немедикаментозных средств коррекции (динамическая электронеуростимуляция), для расширения границ нейропластичности и повышения эффективности лечебных мероприятий.

Список опубликованных научных работ по теме диссертации в ВАК-рецензируемых журналах.

1. Кривоножкина П.С. Анализ биоэлектрической активности головного мозга у детей с детским церебральным параличом в зависимости от возраста / Малюжинская Н.В., Кривоножкина П.С., Тонконоженко

Н.Л., Клиточенко Г.В., Полякова О.В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2014. - №3 (51). - С.65-67.

2. Кривоножкина П.С. Оценочная шкала прогнозирования риска развития детского церебрального паралича у новорождённых / Кривоножкина П.С., Малюжинская Н.В., Клиточенко Г.В., Тонконоженко Н.Л. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2014. - №4 (52). - С.20-23.
3. Кривоножкина П.С. Диапазон нейропластичности в зависимости от психокогнитивного статуса у детей с гемиплегической формой детского церебрального паралича / Кривоножкина П.С., Малюжинская Н.В., Тонконоженко Н.Л., Клиточенко Г.В. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/122-17337>.

Статьи в научных журналах и сборниках материалов научных конференций:

1. Кривоножкина П.С. Возрастзависимая вариабельность биопотенциалов головного мозга у детей с детским церебральным параличом / Малюжинская Н.В., Клиточенко Г.В., Тонконоженко Н.Л., Кривоножкина П.С. // Интер-медикал. - 2014. - №4. - с.11 – 14
2. Кривоножкина П.С. Сравнительная характеристика перинатальных факторов развития детского церебрального паралича / Малюжинская Н.В., Клиточенко Г.В., Тонконоженко Н.Л., Кривоножкина П.С. // Современные концепции научных исследований. -2014. - №7. - С.85.
3. Кривоножкина П.С. Влияние методов динамической электростимуляции на процессы нейропластичности у детей с детским церебральным параличом / Малюжинская Н.В., Клиточенко Г.В., Тонконоженко Н.Л., Кривоножкина П.С. // II Международная конференция // Современная биология: актуальные вопросы. - 2014. - №3. – С.11-13

4. Кривоножкина П.С. Исследование факторов различных форм детского церебрального паралича в Волгограде / Кривоножкина П.С., Клиточенко Г.В., Тонконоженко Н.Л., Гуйван О.И // Успехи современного естествознания. - 2014. - № 11-2. - С. 25-28.
5. Кривоножкина П.С. Биоэлектрическая активность головного мозга детей со сниженной функцией внимания / Клиточенко Г.В., Яблочкина П.С. // В книге: XXII съезд Физиологического общества имени И. П. Павлова. Тезисы докладов. Волгоградский государственный медицинский университет. 2013. С. 226.

Список сокращений:

ДЦП – детский церебральный паралич

ДЭНАС – динамическая электронейростимуляция

КПР – коэффициент психического развития

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЦНС – центральная нервная система