

УДК 616.831-009.1-02-092

Э.В. Дудникова, Е.В. Орлова

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ростовский государственный медицинский университет,  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: OrlovaE1@yandex.ru

В статье представлены данные о влиянии различных групп факторов на развитие детского церебрального паралича, а также описаны патогенетические особенности его формирования.

*Ключевые слова:* детский церебральный паралич, анамнез, патогенез, этиология.

E.V. Dudnikova, E.V. Orlova

## ETIOPATHOGENIC BASES FOR THE FORMATION OF CEREBRAL PALSY IN CHILDREN (REFERENCE REVIEW)

Rostov State Medical University  
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: OrlovaE1@yandex.ru

The article shows data on the effect of different factor groups on the development of cerebral palsy in children, it also describes the pathogenetic features of its formation.

*Keywords:* cerebral palsy in children, anamnesis, pathogenesis, etiology.

Детская инвалидность — одна из острейших медико-социальных проблем современного общества. По данным экспертов ВОЗ, в мире количество детей в возрасте до 16 лет с ограничением жизненных и социальных функций составляет около 10 %, т.е. более 120 млн [1].

По данным Министерства здравоохранения РФ, в 2010 г. были зарегистрированы 71 429 детей с детским церебральным параличом в возрасте до 14 лет и 13 655 детей в возрасте 15-17 лет. Существуют единичные публикации о более высокой распространенности заболевания — до 10 на 1000 новорожденных [3].

Основные факторы, определяющие формирование ДЦП, можно разделить, исходя из периода их воздействия, на три основные группы. К первой группе следует отнести повреждающее действие агентов, связанных с патологическим течением беременности, аномалиями развития и внутриутробными заболеваниями ЦНС, реализующих свой негативный потенциал антенатально. Вторая группа — это факторы, действующие интранатально, т.е. зависящие от процессов, развившихся в головном мозге ребенка во время родов. Третья группа — постнатальные экзо- и эндогенные воздействия, приводящие к альтерации ЦНС [2,4,5,6,7].

Соотношение пренатальных и перинатальных факторов поражения мозга при ДЦП, по мнению различных авторов [5,8], колеблется. Дородовые формы церебрального паралича варьируют от 35 до 60%, интранатальные — от 27 до 54%, постнатальные — от 6 до 25%. В 80% наблюдений поражение мозга, вызывающее церебральный паралич, происходит в периоде внутриутробного развития плода, а в последующем внутриутробная патология отягощается интранатальной. Тем не менее, в каждом третьем случае причину церебрального паралича установить не удается.

Описано более 400 факторов, негативно влияющих на ход нормального внутриутробного развития. Причиной же возникновения церебральной патологии в 70%- 80% случаев является воздействие на мозг не одного вредного фактора, а комплекса.

К группе антенатально действующих повреждающих агентов, прежде всего, относят острые или хронические экстрагенитальные заболевания матери, в первую очередь гипертоническая болезнь, пороки сердца, анемия, ожирение, сахарный диабет, эпилепсия, олигофрения, гипотиреоз, токсемия, прием лекарств во время беременности, профессиональные вредности, употребление алкоголя, наркотиков, стрессы, психологический дискомфорт, физические травмы во время беременности, инфекции (ци-

томегаловирус (ЦМВ), токсоплазмы, вирус простого герпеса (типа 1), ВИЧ, юный возраст беременной. [2,4,5,6,9]

В последние годы большое значение в этиологии ДЦП придается влиянию на плод различных инфекционных агентов, особенно вирусного происхождения. Некоторые инфекционные заболевания матери и плода увеличивают риск церебрального паралича, в том числе вирус краснухи, герпеса, ЦМВ, токсоплазмоз. Каждая из этих инфекций потенциально опасна для плода, только если мать в процессе беременности встретила с ней впервые или если инфекция активно персистирует в ее организме. Большинство женщин имеют иммунитет к перечисленным инфекциям к тому времени, как они достигают детородного возраста, тем не менее, целесообразно определять иммунный статус женщины с помощью теста на TORCH-инфекции (токсоплазмоз, краснуха, ЦМ, герпес) до и во время беременности [1].

Представляет интерес публикация Gibson et. al [10], в которой авторы изучили распространенность врожденной вирусной инфекции среди новорожденных и влияние как отдельных вирусов, так и их групп на вероятность развития ДЦП. Были сделаны выводы о практически тотальном инфицировании новорожденных различными типами вирусов, при этом выявление комбинации вирусов (VZV, HHV-6, HHV-7) в два раза повышает вероятность ДЦП. Установлено, что изолированно факт инфицирования является недостаточным для развития ДЦП. С точки зрения авторов, необходимо наличие сопутствующих факторов, таких как генетическая предрасположенность к инфекции, недоношенность, повреждение головного мозга различного генеза.

McMichael G. et. al [11] провели исследование частоты выявления вирусов HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, HHV6, HHV7 и HHV8 среди детей с ДЦП и в контрольной группе. Статистически значимые различия были выявлены только в отношении вирусов EBV и CMV. Частота их выявления достаточно низкая, но достоверно чаще именно эти вирусы определялись у пациентов с ДЦП.

Наличие у матери инфекции урогенитального тракта по данным Streja et al. [12] и Miller et al. [13] повышает риск формирования ДЦП.

У плода, как и у взрослого человека, в процессе внутриутробного развития может возникнуть инсульт. Фетальный инсульт может быть как геморрагическим (кровоизлияние вследствие повреждения кровеносного сосуда), так и ишемическим (вследствие эмболии кровеносного сосуда).

У детей с церебральным параличом, так и у их матерей достоверно чаще, чем в популяции, выявляются различные коагулопатии, которые обуславливают высокий риск внутриутробных эпизодов гипер- или гипокоагуляции. Наследственный характер могут иметь конкретные нозологические патологии свертывающей системы крови и дефицит отдельных факторов коагуляции, тромбоцитопатии и т.д. [1].

Использование ультразвукового исследования и магниторезонансной томографии в антенатальном периоде позволяют диагностировать и мониторировать течение геморрагического инсульта. Анализ постнатального течения заболевания указывает на необходимость изучения взаимосвязи между тяжестью и локализацией кровоизлияния в пренатальном периоде и степенью неврологического дефицита в постнатальном периоде [14,15].

Ишемический инсульт, формирующийся антенатально, является хорошо известным и достаточно распространенным состоянием. Выявлены некоторые факторы риска формирования ишемического повреждения мозга, но их значимость и роль в патогенезе ишемического инсульта изучены недостаточно [16]. Эволюционно сложилось так, что изменения гемостаза во время беременности защищают мать от кровотечения в родах. Однако эти изменения могут приводить к тромбоэмболии у матери и плода. Факторы свертывания V, VII, VIII, IX, X, XII в крови матери во время беременности значительно возрастают, одновременно фибринолитическая активность уменьшается, возвращаясь к норме в течение часа после рождения плаценты, что так же повышает риск возникновения инсульта [17]. Прием кокаина во время беременности приводит к вазоспазму, увеличивая риск внутриутробного инсульта в 1 и 3 триместре [18].

По мнению авторов, к факторам риска в развитии инсульта, в том числе в антенатальном периоде, можно отнести болезни матери, таким как гипертоническая болезнь, хронические заболевания сердца, крови, сосудистая патология, гестационный диабет. Преэклампсия, отслойка плаценты сокращают плацентарный приток крови, приводя к гипоперфузии головного мозга плода, повышая потенциал для развития эмболии и в дальнейшем ишемического поражения головного мозга [19].

В исследовании Freire et al. (2015) в качестве факторов, повышающих риск формирования ДЦП, доказана роль внутриутробных инфекций, гипертонии, а также аномалий плаценты [20].

Thorngren-Jerneck et al. (2006) в своей работе отнесли к факторам риска возникновения ДЦП отслойку плаценты, материнский инсулинозависимый сахарный диабет 1 типа, преэклампсию, возраст матери старше 40 лет и курение [21].

Vyas A. G. et al. (2013) в качестве этиопатогенетических факторов ДЦП выделяют инфекционную патологию, травмы матери во время беременности, вагинальные кровотечения, гипертонию, гиперемезис, многоплодную беременность, физические упражнения и умственное напряжение, кесарево сечение, применение акушерских пособий [22].

Hvidtjørn et al. (2006) отразили роль экстракорпорального оплодотворения в качестве фактора риска по формированию ДЦП [23], анализ полученных данных позволил коллегам высказать предположение, что не само экстракорпоральное оплодотворение, а высокий риск преждевременных родов, в группе детей с экстракорпоральным оплодотворением, определяет повышенный риск ДЦП.

Potasman I. et al. считают, что многоплодная беременность имеет место в анамнезе у 4% лиц, страдающих церебральным параличом. Заболеваемость им при многоплодной беременности в 6-7 раз выше, чем при нормальной, и составляет 7,1-8,8 на 1000 новорожденных [24]. Частота ДЦП в тройнях составляет 28 на 1000 живорожденных, а в двойнях – 7,3 на 1000 живорожденных. При многоплодной беременности риск церебрального паралича для маловесных младенцев такой же, как у детей с низкой массой тела, родившихся в результате беременности одним плодом, и, наоборот, для детей с нормальной массой тела из двойни частота ДЦП выше, чем у детей с нормальной массой тела, родившихся при обычной беременности (4,2 на 1000 живорожденных) [25].

Исторически в разные времена церебральному параличу приписывались различные патогенетические механизмы. В XX в. основной концепцией формирования ДЦП считалась механическая родовая травма, приводящая к асфиксии плода и новорожденного. Однако эпидемиологические исследования Imms C. et al. показали, что механическая родовая травма является причиной только 5–10% случаев ДЦП [1,26].

К интранатальным факторам высокого риска развития ДЦП относятся различные осложнения в родах, частота которых превышает 40,2%. Это слабость сократительной деятельности матки во время родов, стремительные роды, кесарево сечение, длительный безводный период, длительный период стояния головки в родовых путях, инструментальное родовспоможение [27,28,29].

Gowda V. K. et al. (2015) и Freire G., Shevell M., Oskoui M. (2015) в своих исследованиях пришли к выводу, что формирование ДЦП ассоциировано с перенесенной асфиксией в интранатальном периоде [20,30].

Повышается риск перинатального инсульта при применении вакуумного пособия в родах, при экстренном родоразрешении путем кесарева сечения, при оценке по шкале Апгар < 7 на 5 мин, лихорадке матери выше 38 гр., гипогликемии [31,32].

Роды при тазовых предлежаниях плода приводят к асфиксии и родовой травме в 3 раза чаще, чем обычные роды, и в 1% случаев ведут к церебральному параличу [21].

Массивное длительное кровотечение, предлежание или отслойка плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек, примесь мекония в околоплодных водах, обвитие пуповины, сниженная частота сердцебиений плода, ацидоз, ягодичное предлежание – интранатальные факторы риска формирования ДЦП. Особенно часто повреждения головного мозга ребенка возникают при тяжелых и длительных родах, неудачно наложенных щипцах, а также при слишком быстрых родах и недоношенности [2,5,6,9,10].

При наличии расстройств внутриутробного развития ребенка роды очень часто имеют тяжелое и затяжное течение. Таким образом, создаются условия для возникновения механической травмы головы и асфиксии, являющихся по существу вторичными факторами, вызывающими дополнительное расстройство первичного пораженного мозга.

К постнатальным факторам риска развития ДЦП относятся асфиксия, судороги новорожденного, апное, ядерная желтуха, приводящая к билирубиновой энцефалопатии в результате гемолитической болезни новорожденного из – за резус – или АВО- несовместимости крови матери и плода либо других факторов – конъюгационной желтухи новорожденных, режее кровоизлияния в области хвостатых тел вследствие родовой травмы, инфекции, оценка по шкале Апгар менее 5 минут на 5 минуте. [2,5,6,9,10].

Доказано, что у детей, имеющих оценку по шкале Апгар менее 3 на 10, 15, 20-й минутах и выживших, чаще,

чем у детей с более высокой оценкой, наблюдались детский церебральный паралич, задержка психомоторного развития, судороги [3,21]. Из клинических проявлений наиболее неблагоприятными в плане прогноза и отдаленных неврологических последствий являются ИВЛ, появление судорог в первые 8 часов жизни, рецидивирующие судороги, стойкая мышечная гипотония и переход фазы вялости и гипотонии в состояние выраженной гипервозбудимости и гипертонии мышц-разгибателей [33].

При анализе статистических данных можно отметить, что уровень заболеваемости коррелирует с недоношенностью и низкой массой ребенка при рождении [20,34,35,36]. К высоким факторам риска формирования ДЦП принято относить низкую массу тела новорожденного и недоношенность [27,34,35,3634]. Pacula et al. [37] приводят данные о распространенности ДЦП среди живорожденных, которая составляет 6,2 на 1000 детей, родившихся с массой от 1500 до 2499 г. При снижении массы тела ниже 1500 г отмечается резкий рост частоты ДЦП – 59,5 на 1000 детей. При этом среди детей, родившихся с массой более 2500 г. встречаемость ДЦП существенно ниже и составляет 1,1 на 1000 новорожденных.

Интересны данные, приводимые Pacula A.T. et al. [37], отражающие зависимость заболеваемости ДЦП в Европе и Австралии от сроков преждевременных родов. Частота ДЦП среди детей, рожденных в интервале от 28 до 31 недели беременности, составляет 35,0-79,5 на 1000 детей. Вероятность ДЦП среди детей, родившихся от 32 до 36 недели, в Швеции составляет 6,1 на 1000 детей, повышается до 43,7 – на 1000 детей при рождении в период от 28 до 31 недели беременности и снижается до 1,4 – на 1000 детей, родившихся на 37 неделе беременности и позднее.

Увеличение риска формирования ДЦП у недоношенных детей связывают с двумя основными группами факторов. Во-первых, недоношенность всегда связана с высокой частотой осложнений при выживании, таких, как внутримозговые кровоизлияния, инфекции, нарушения дыхательной и сердечной деятельности. Во-вторых, наступление преждевременных родов может быть вызвано осложнениями беременности, которые на момент родов уже стали причиной неврологических повреждений плода [1].

Таким образом, ДЦП является многофакторным заболеванием, в патогенезе которого основную роль играют гипоксически-ишемические изменения головного мозга, в особенности перивентрикулярной области, приводящие к деструктивным процессам мозгового вещества и лейкомаляции с необратимыми последствиями [1, 38,39].

Многочисленные клинические исследования указывают на значимость перинатальных факторов в возникновении ДЦП, а способность предвидеть риск формирования и характер течения заболевания, его исход, дает возможность заблаговременно определить эффективные пути профилактики осложнений и неблагоприятных последствий, объем и содержание терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Батышева, Т.Т. Детский церебральный паралич–современные представления о проблеме (обзор литературы) / Т.Т. Батышева, О. В. Быкова, А. В. Виноградов //Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20. – №. 8. – С. 401-405.
2. Семенова, К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом / К.А. Семенова // – М., 2007.- 616 с.



3. Волосовец, А.П. Последствия перинатальных поражений центральной нервной системы: дискуссионные вопросы. / А.П. Волосовец // Здоровье ребенка. – 2008. – №. 4. – С. 13.
4. Ходос, Х.-Б.Г. Нервные болезни. / Ходос Х.-Б.Г. // М.: Медицинское информационное агенство, 1999. – 512 с.
5. Бадалян, Л.О. Детская неврология, Детский церебральный паралич. / Л.О.Бадалян, Л.Т. Журба, О.В. Тимонина // Киев: Здоровье, 1988. – 327
6. Калижнюк, Э.С. Психические нарушения при детских церебральных параличах. / Э.С. Калижнюк // Киев: Вища школа, 1987. – 269с.
7. Индивидуальный профиль функциональных асимметрий у больных детским церебральным параличом при использовании лечебно – нагрузочного косяка. / С.А. Немкова, В.И. Кобрин, Е.Г. Сологубов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2001; 7:31-34.
8. Extremely low birth weight infants at 3 years: a developmental profile. /Bowen JR, Starte DR, Arnold JD, Simmons JL, Ma PJ, Leslie GI // J Paediatr Child Health 1993; 29: 276-281.
9. Детская неврология/ Майкл Э. Кохен, Патриция К. Даффнер, пер. с англ. Т.И. Хайбуллина; под ред. А.С. Петрухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 352с
10. Neurotropic viruses and cerebral palsy: population based case-control study. /Gibson, C. S., MacLennan, A. H., Goldwater, P. N., Haan, E. A., Priest, K., Dekker, G. A., & South Australian Cerebral Palsy Research Group// BMJ : British Medical Journal, 2006, 332(7533), 76–80.
11. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus may be associated with some cases of cerebral palsy. /McMichael G, MacLennan A, Gibson C, Alvino E, Goldwater P, Haan E, Dekker G; Australian Collaborative Cerebral Palsy Research Group// J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Oct;25(10):2078-81.
12. Congenital cerebral palsy and prenatal exposure to self-reported maternal infections, fever, or smoking. /Streja, E., Miller, J. E., Bech, B. H., Greene, N., Pedersen, L. H., Yeargin-Allsopp, M., Olsen// J.American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2013, 209(4), 332.
13. Maternal infections during pregnancy and cerebral palsy: a population-based cohort study./Miller JE, Pedersen LH, Streja E, Bech BH, Yeargin-Allsopp M, Van Naarden Braun K, Schendel DE, Christensen D, Uldall P, Olsen J. //Paediatr Perinat Epidemiol. 2013 Nov;27(6):542-52.
14. Prenatal diagnosis and postnatal outcome of fetal intracranial hemorrhage. /Kutuk MS, Yikilmaz A, Ozgun MT, Dolanbay M, Canpolat M, Uludag S, Uysal G, Tas M, Musa K.// Childs Nerv Syst. 2014 Mar;30(3):411-8.
15. Fetal intracranial hemorrhage (fetal stroke): report of four antenatally diagnosed cases and review of the literature. /Huang YF, Chen WC, Tseng JJ, Ho ES, Chou MM.// Taiwan J Obstet Gynecol. 2006 Jun;45(2):135-41.
16. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK; NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop Participants. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Pediatrics. 2007 Sep;120(3):609-16.
17. Bremme, KA. Haemostatic changes in pregnancy./Bremme, KA. // Best Pract Res ClinHaematol. 2003 Jun;16(2):153-68.
18. Maternal cocaine abuse: the spectrum of radiologic abnormalities in the neonatal CNS. /Heier LA, Carpanzano CR, Mast J, Brill PW, Winchester P, Deck MD.// AJNR Am J Neuroradiol. 1991 Sep-Oct;12(5):951-6.
19. Wu, YW. Perinatal arterial stroke: understanding mechanisms and outcomes./ Wu, YW, Lynch JK, Nelson KB. //Semin Neurol. 2005 Dec;25(4):424-34.
20. Freire G. Cerebral palsy: Phenotypes and risk factors in term singletons born small for gestational age /Freire G., Shevell M., Oskoui M. //European Journal of Paediatric Neurology. – 2015. – T. 19. – №. 2. – С. 218-225.
21. Thorngren-Jerneck K. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden /Thorngren-Jerneck K., Herbst A. //Obstetrics & Gynecology. – 2006. – Т. 108. – №. 6. – С. 1499-1505.
22. Etiopathological study on cerebral palsy and its management by ShashitikaShaliPindaSweda and SamvardhanaGhrita/ Vyas, A. G., Kori, V. K., Rajagopala, S., Patel, K. S. //Ayu. – 2013. – Т. 34. – №. 1. – С. 56.
23. Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery—a population-based, cohort study /Hvidtjorn D. et al. //Pediatrics. – 2006. – Т. 118. – №. 2. – С. 475-482.
24. Meberg, A. A changing pattern of cerebral palsy. / Meberg A, Broch H. // J.Perinat.Med. - 1995. - Vol. 23. - P. 395 - 402.
25. Congenital toxoplasmosis: a significant cause of neurological morbidity in Israel? / Potasman I., Davidovitch, M., Tal, Y., Tal, J., Zelnik, N. and Jaffe, M.// Clin.Infect.Dis. -1995. - Vol. 20. -P. 259-262.
26. Imms, C. Children with cerebral palsy participate: a review of the literature / Imms C. // Disabil.Rehabil. – 2008. – Vol. 11/30;30(24).– P.1867–1884.
27. Freire, G. Cerebral palsy: Phenotypes and risk factors in term singletons born small for gestational age/ Freire G., Shevell M., Oskoui M. //European Journal of Paediatric Neurology. – 2015. – Т. 19. – №. 2. – С. 218-225.
28. Intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy leading to cerebral palsy in women without apparent sentinel events / Yamada, T., Cho, K., Morikawa, M., Yamada, T., Minakami, H // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2015. – Т. 41. – №. 10. – С. 1520-1525.
29. Thorngren-Jerneck, K. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden / Thorngren-Jerneck K., Herbst A. //Obstetrics & Gynecology. – 2006. – Т. 108. – №. 6. – С. 1499-1505.
30. Clinical profile, predisposing factors, and associated comorbidities of children with cerebral palsy in South India / Gowda, V. K., Kumar, A., Shivappa, S. K., &Srikanteswara, P. K.//Journal of pediatric neurosciences. – 2015. – Т. 10. – №. 2. – С. 108.
31. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. /Lee J, Croen LA, Backstrand KH, Yoshida CK, Henning LH, Lindan C, Ferriero DM, Fullerton HJ, Barkovich AJ, Wu YW//. JAMA. 2005 Feb 9;293(6):723-9.
32. Risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke in full-term infants: a case-control study. /Harteman JC, Groenendaal F, Kwee A, Welsing PM, Benders MJ, de Vries LS//.Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012 Nov;97(6):F411-6.
33. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. — 4-е изд., испр. и доп. — Т. 1. — М: МЕДпресс-информ, 2006. — 608 с.
34. Liams, C. Idiopathic toe walking and sensory processing dysfunction / Liams C., Tinley P., Curtin M. // J of Foot and Ankle Research., 2010. – №3. – P. 1-16.
35. O'Shea M. Diagnosis, Treatment and Prevention of Cerebral Palsy in NearTerm/Term Infants / Clin. Obstet. Gynecol., 2008. - Vol. 51, №4. – P.816-828
36. Risk factors associated with cerebral palsy in preterm infants / Sukhov, A., Wu, Y., Xing, G., Smith, L. H., & Gilbert, W. M. // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2012. – Т. 25. – №. 1. – С. 53-57.
37. Pacula, A.T. Cerebral palsy: classification and epidemiology / Pacula A.T. Van Naarden Braun K.; Yeargin-Allsop M. // J. Cerebral palsy, 2009. - Vol. 20, №3. - P.437.
38. Hashimoto, K. Correlation between neuroimaging and neurological outcome in periventricular leukomalacia: diagnostic criteria / Hashimoto, K. // Pediatr. Int. 2011. Vol.43, №3. P.240-245.
39. Jacobsson, B. Antenatal risk factors for cerebral palsy / Jacobsson B., Hagberg G.// Obstet. Gynaecol. 2010. №3. P. 25-36.

ПОСТУПИЛА: 14.02.2016