

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

НУРЖАНОВА Зульфия Маликовна

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ И
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ
У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Специальность 3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Башкина Ольга Александровна

Астрахань, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Детский церебральный паралич: этиопатогенетические механизмы развития, классификация	13
1.2. Детский церебральный паралич и коморбидная патология	15
1.3. Синдром дисплазии соединительной ткани	23
1.4. Патофизиологическая роль эндотелиального фактора роста сосудов	29
1.5. Патофизиологическая роль моноцитарного хемоаттрактанта	37
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Дизайн исследования и общая характеристика обследованных	41
2.2. Методы исследования	42
2.3. Методы статистической обработки	45
2.4. Постановка основного диагноза и формы заболевания	46
2.5. Характеристика клинических наблюдений	48
Глава 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ	62
ГЛАВА 4. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У ДЕТЕЙ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА	84
4.1. Оценка уровня эндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови детей с коморбидной патологией с разными формами детского церебрального паралича	84
4.2. Оценка уровня моноцитарного хемоаттрактанта в сыворотке крови детей с коморбидной патологией с разными формами детского церебрального паралича	90

ГЛАВА 5. КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО- АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ В ГРУППЕ НАБЛЮДЕНИЯ	96
5.1. Фенотипирование исследуемой совокупности детей с коморбидной патологией с разными формами детского церебрального паралича	96
5.2. Сравнение выделенных кластеров (фенотипов) по основным клинико-анамнестическим и лабораторным показателям	98
ГЛАВА 6. ПОРОГОВЫЙ УРОВЕНЬ МСР-1 ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ К ФЕНОТИПУ 1 ИЛИ 2	105
ОБСУЖДЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Детский церебральный паралич (ДЦП) за последние годы стал одним из наиболее распространенных заболеваний центральной нервной системы, ведущим не только к двигательным нарушениям, но и вызывающим задержку или патологию умственного и речевого развития, нарушения слуха и зрения, а также нарушения функционального состояния различных систем организма [10; 24; 26; 27; 90; 129; 136; 137; 148; 161; 197; 217]. Актуальность проблемы ДЦП нарастает в связи с ростом заболеваемости во всем мире и высокой степенью инвалидизации больных [31; 68; 69; 196; 207; 208].

Несмотря на значительное число работ, посвященных данной проблеме в современной научной литературе, отсутствует единое понимание причин развития заболевания, критериев диагностики ДЦП, оценки степени его тяжести, а также факторов, влияющих на течение болезни. Негативным фактором в прогностическом плане развития ДЦП является поздняя диагностика заболевания [89; 93; 152; 187]. Диагноз, как правило, не определяется ранее 1,5-2-х лет жизни, что существенно затрудняет лечебный процесс и отрицательно сказывается на его эффективности. Кроме того, в настоящее время отсутствуют конкретные дифференциально-диагностические и прогностические маркеры развития заболевания и коморбидной патологии, что приводит к поздней диагностике и несвоевременному началу реабилитационного процесса.

Данные литературы свидетельствуют о том, что в патогенезе ДЦП основную роль играют гипоксические и ишемические изменения головного мозга, приводящие к деструктивным процессам мозгового вещества с необратимыми последствиями [23; 53; 65; 169; 204; 219]. Доказано, что в основе подобных изменений нейронов – эксайтотоксичность и окислительный стресс. Установлена выраженная корреляционная зависимость между маркерами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, усугубляющих течение нейродегенеративных про-

цессов и сопровождающихся нередко развитием нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, органов зрения, опорно-двигательного аппарата, органов дыхания и т.д. [64; 77; 112].

Среди маркеров внутрисосудистого воспаления, развивающегося на фоне оксидативного стресса, усугубляющего течение нейродегенеративного процесса, отмечают моноцитарный хемоаттрактант - 1 (MCP-1) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [19; 120]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что MCP-1 не выявляется в нормальной сосудистой стенке, его экспрессия повышается при развитии эндотелиальной дисфункции. Кроме того, ингибирование или снижение активности VEGF индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, что влечёт за собой прогрессирование дисфункциональных сосудистых поражений.

Незначительная изученность диагностической и прогностической роли моноцитарного хемоаттрактанта-1 (MCP-1) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в развитии патологических процессов у детей с коморбидной патологией при детском церебральном параличе определяет несомненную актуальность представленного исследования.

Таким образом, объективная регистрация состояния эндотелия сосудов у детей с детским церебральным параличом важна не только для оценки патогенетического значения и ранней лабораторной диагностики эндотелиальной дисфункции, но и для определения прогноза течения основного заболевания и развития коморбидной патологии, с целью подбора обоснованного лекарственного и немедикаментозного лечения.

Наряду с оптимальным фармакотерапевтическим подходом важнейшим направлением в коррекции двигательных нарушений при ДЦП является строго организованная система реабилитации: лечебная гимнастика, массаж, физиотерапевтические и многие другие методы. Однако из-за сложности проведения диагностических и реабилитационных мероприятий, немалых экономических затрат, отмечается невысокая результативность восстановления двигательных навыков у больных с ДЦП. Это и является предпосылкой к поиску новых методов, опти-

мально сочетающих доступность, эффективность и своевременность процесса диагностики и обоснования выбора лечебно-восстановительных мероприятий.

Степень разработанности темы исследования

Проблема детского церебрального паралича и его поздней диагностики освещена в работах отечественных и зарубежных ученых [2; 43; 53; 56; 60; 69; 100; 111; 129].

Заболевание характеризуется серьёзными двигательными ограничениями, нарушением социализации и высокой степенью инвалидизации. Усугубляет течение заболевания наличие коморбидной патологии.

Ранняя диагностика и, соответственно, максимально ранние сроки начала восстановительных мероприятий являются основным аспектом эффективной реабилитации, поскольку именно в первые годы жизни развитие нервной системы идёт наиболее интенсивно и своевременное лечение обуславливает более благоприятное течение заболевания, и является одним из важных моментов в профилактике инвалидности вследствие ДЦП [6; 62; 129]. Учитывая потенциально высокую способность коры головного мозга ребёнка к спонтанной или индуцированной реорганизации нейронных сетей, частичное восстановление нарушенных функций при ДЦП является хотя и сложной, но вполне реальной задачей [62].

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что большое значение в развитии патологических процессов в головном мозге имеют цитокины [8; 11; 95; 162]. Поиск наиболее перспективных маркеров развития детского церебрального паралича в настоящее время продолжается ввиду малого количества таких работ и противоречивости полученных результатов, что во многом обусловлено значительным диапазоном нормативных показателей, отражающих состояние сосудистого эндотелия, в разных возрастных группах детской популяции [8; 11; 22; 123].

Доказано участие эндотелиального фактора роста сосудов и моноцитарного хемоаттрактанта не только в процессах нейровоспаления, но и развитии комор-

бидной патологии. Однако работ, связанных с комплексной оценкой указанных факторов эндотелиальной дисфункции при ДЦП у детей, нами не найдено.

В связи с противоречивыми данными и недостаточной изученностью проблемы, необходимостью поиска ранних прогностических маркеров развития детского церебрального паралича у детей, достоверных лабораторных клинικο-диагностических и прогностических критериев коморбидности при различных клинических формах ДЦП, и перспективой обоснования ранних терапевтических и реабилитационных мероприятий при ДЦП у детей,- наше исследование является актуальным.

Цель исследования

Оценить диагностическую и прогностическую роль моноцитарного хемоаттрактанта и эндотелиального фактора роста у детей с коморбидной патологией при детском церебральном параличе.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ состояния здоровья детей с коморбидной патологией с разными формами ДЦП и анамнестических данных акушерско-гинекологического профиля матерей, чьи дети страдают ДЦП.

2. Установить нормативные значения моноцитарного хемоаттрактанта и сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови у здоровых детей раннего возраста.

3. Установить диагностическое значение изменения уровня эндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови у детей с коморбидной патологией с разными формами ДЦП.

4. Установить диагностическое значение уровня моноцитарного хемоаттрактанта в сыворотке крови у детей с коморбидной патологией с разными формами ДЦП.

5. Провести двухэтапный кластерный анализ клинико – анамнестических характеристик и лабораторных маркеров с выделением патогенетических фенотипов у детей с коморбидной патологией с разными формами детского церебрального паралича.

6. Установить пороговый уровень моноцитарного хемоаттрактанта для определения принадлежности детей с ДЦП к различным фенотипам.

Методы и методология исследования

Методологической базой диссертационного исследования явились работы отечественных и зарубежных авторов, в которых всесторонне рассмотрены клинико-патогенетические особенности детского церебрального паралича, маркеры оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, являющиеся основой для развития детского церебрального паралича.

В соответствии с поставленными целью и задачами был разработан дизайн исследования и сформированы репрезентативные группы наблюдения. При изложении материала был применён системный общенаучный подход и методы научного познания: анализ, сравнение, обобщение. Обследования проводились с применением информативных общеклинических и специальных лабораторно-инструментальных методов. Обработка полученных результатов осуществлялись современными методами компьютеризированной статистической обработки.

Научная новизна

Автором в процессе исследования:

- получены данные клинико-анамнестической характеристики детей и изучены особенности коморбидной патологии у детей с разными формами ДЦП;
- проанализированы особенности коморбидной патологии в зависимости от формы ДЦП;

- установлены нормативные значения и существенные различия уровней моноцитарного хемоаттрактанта и сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови у здоровых детей раннего возраста и пациентов с ДЦП;

- изучен уровень эндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови детей с коморбидной патологией с разными формами детского церебрального паралича;

- изучен уровень моноцитарного хемоаттрактанта в сыворотке крови детей с коморбидной патологией с разными формами детского церебрального паралича;

- проведён кластерный анализ клинико-анамнестических характеристик и изученных лабораторных маркеров с выделением патогенетических фенотипов у детей с коморбидной патологией с разными формами детского церебрального паралича;

- определён пороговый уровень моноцитарного хемоаттрактанта в сыворотке крови для определения принадлежности детей с детским церебральным параличом к различным кластерам.

Теоретическая и практическая значимость работы

С помощью кластерного анализа на основании клинико-анамнестических характеристик и лабораторных маркеров выделены патогенетические фенотипы у детей с детским церебральным параличом. Разработаны патогенетические кластеры у детей с детским церебральным параличом с построением модели для определения принадлежности к ним с выделением фенотипов. Оценена и доказана её практическая значимость. Использование модели в медицинских организациях привело к положительным результатам по ведению данной группы пациентов. Предложенная математическая модель может быть использована для дальнейшей работы специалистов в области организации здравоохранения и специалистов, занимающихся вопросами лечения детей с ДЦП.

С помощью ROC-анализа был установлен пороговый уровень MCP-1 для определения принадлежности к первому или второму фенотипу. Он составил 1,89

пг/мл. При значениях, превышающих указанный, пациента можно отнести к первому фенотипу, при меньших или равных – ко второму фенотипу. Чувствительность и специфичность метода составили 63,2% и 63,4% соответственно. Наличие порогового уровня МСР-1 дает возможность педиатру с высокой вероятностью отнести ребёнка с ДЦП к первому или второму фенотипу. Особенно это касается детей, родившихся раньше физиологического срока, с низким весом. Эти пациенты традиционно представляют собой группу, требующую особого внимания медицинских работников. Определение у этих пациентов надпорогового уровня МСР-1 с отнесением пациента к первому фенотипу нацеливает на особенно тщательное отслеживание динамики состояния ребёнка на всем протяжении детства, интенсификации лечебных и восстановительных мероприятий.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявлена общность клинических характеристик у пациентов раннего возраста с различными формами ДЦП, в том числе низкая оценка по шкале Апгар при рождении и наличие коморбидной патологии. При спастической диплегии установлены низкие показатели гестационного возраста и массы при рождении.

2. Установлено диагностическое значение уровней моноцитарного хемоаттрактанта (МСР-1) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови у пациентов раннего возраста с ДЦП, свидетельствующее о патогенетической роли эндотелиальной дисфункции.

3. Установлено наличие коморбидной патологии при всех формах заболевания с максимальной частотой в группе больных ДЦП, спастическая диплегия, и ДЦП, двойная гемиплегия.

4. Выявлен достоверно более высокий уровень VEGF при ДЦП, спастической диплегии, с коморбидной патологией.

5. Выделено два фенотипа больных с ДЦП, первый из которых обладает тяжелым соматическим статусом и высокой частотой коморбидной патологии, при-

надлежность к которому определяется по показателю порогового уровня МСР в сыворотке крови 1,89 пг/мл.

Апробация результатов исследования

Теоретические положения и выводы, описанные в диссертационном исследовании, внедрены в образовательные материалы и применяются в учебном процессе студентов, ординаторов и врачей, обучающихся по программам повышения квалификации на кафедрах госпитальной педиатрии и неонатологии и неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Материалы диссертации представлены на VIII Международной научно-практической конференции «European Scientific Conference» (Пенза, 2018), на научно-практической конференции «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» (Пятигорск, 2018), на Каспийском международном медицинском форуме (Астрахань, 2022; 2024).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 9 научных работ, из них 5 – в периодических изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, утверждённых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Текст диссертационного исследования изложен на 149 страницах компьютерного текста, иллюстрирован 7 рисунками, 33 таблицами и 2 клиническими примерами. Работа состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп наблюдения, материалов и методов исследования, 4-х глав

результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы представлен 229 источниками, из которых – 147 российских и – 82 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Детский церебральный паралич:

этиопатогенетические механизмы развития, классификация

В последнее время во всем мире наблюдается рост показателей, характеризующих детскую инвалидность. В структуре неврологических заболеваний, приводящих к детской инвалидности, ведущее место занимает детский церебральный паралич (ДЦП) [12; 20; 21; 50; 53; 60; 69; 71; 182; 200; 211]

ДЦП ведёт не только к нарушениям локомоции, связанным с неправильным распределением мышечного тонуса, но и к задержке умственного и речевого развития, патологии слуха и зрения, а также к изменениям функционального состояния различных систем организма, возникновению коморбидной патологии, что, в свою очередь, приводит к нарушениям социальной адаптации больных и затруднениям проведения реабилитационного процесса [4; 88; 100].

Патогенетическим субстратом ДЦП являются деструктивная трансформация головного мозга, обусловленная гипоксически-ишемическими изменениями мозгового вещества [20; 170; 177; 191]. Процессами, приводящими к такого рода изменениям нейронов, являются эксайтотоксичность и окислительный стресс. В рамках теории эксайтотоксичности развиваются и аргументируются представления о том, что избыточное высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров является ключевым звеном патогенеза многих заболеваний ЦНС, в том числе и перинатальных энцефалопатий и ДЦП, и обуславливает запуск биохимических реакций, ведущих к деструкции мембраны нервных клеток вследствие оксидативного стресса [7]. Существует выраженная корреляционная зависимость между маркерами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, усугубляющих течение нейродегенеративных процессов и сопровождающихся нередко развитием нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. В прогрессировании эндотелиальной дисфункции играют важнейшую роль такие факторы, как NO, про-

стагландины, вазоактивные вещества, цитокины и др., являющиеся также маркерами нарушения окислительно-восстановительного потенциала, в том числе и в структурах центральной нервной системы. Эндотелиальные клетки принимают активное участие как в регуляции сосудистого тонуса, сосудистой проницаемости, реологических свойств крови, так и процессов воспаления, изменение которых, по всей вероятности, и способствует прогрессированию основного заболевания и развитию коморбидной патологии [82].

Среди маркеров внутрисосудистого воспаления, развивающегося на фоне оксидативного стресса, как сказано выше, усугубляющего течение нейродегенеративного процесса, отмечают также MCP-1 и VEGF [120]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что MCP-1 не выявляется в нормальной сосудистой стенке, его экспрессия повышается при развитии эндотелиальной дисфункции. Кроме того, ингибирование или снижение активности VEGF индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, что влечёт за собой прогрессирование дисфункциональных сосудистых поражений.

Классификация ДЦП, основывающаяся на описании клинических симптомов патологии, представлена в нескольких вариантах. В России наиболее популярной является классификация К.А. Семеновой, включающая следующие формы ДЦП: двойную гемиплегию; спастическую диплегию; гемипаретическую форму; гиперкинетическую форму; атонически-астатическую форму, смешанные формы [1]. В соответствии с Международной классификацией МКБ-10, выделяют:

- G80.0 – Спастический церебральный паралич;
- G80.1 – Спастическую диплегию;
- G80.2 – Детскую гемиплегию;
- G 80.3 – Дискинетический церебральный паралич;
- G 80.4 – Атаксический церебральный паралич;
- G 80.8 – Другой вид ДЦП;
- G 80.9 – ДЦП неуточненный.

Для более детального описания состояния ребёнка с ДЦП используются дополнительные классификационные шкалы, характеризующие степень нарушения тех или иных функций.

1.2. Детский церебральный паралич и коморбидная патология

Течение заболевания, как правило, усугубляется коморбидной патологией, развитие которой связано с развитием процессов оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции.

Результаты подобных исследований предполагают дальнейшее изучение особенностей развития коморбидной патологии у детей с ДЦП, который почти всегда сочетается с нарушениями сенсорных систем (зрения, слуха), когнитивными нарушениями, нарушениями речи, эпилепсией [176].

Подавляющее большинство детей с диагнозом детский церебральный паралич (93–95%) имеет сопутствующие соматические расстройства. Наблюдаются нарушения функций пищеварительной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также механизмов терморегуляции [25]. Как указывают многие исследователи, у таких пациентов часто диагностируются болезни органов дыхания (фарингиты, аденоидиты, бронхиты), гипотрофия, анемии различного происхождения, атопические заболевания и врожденные пороки развития, преимущественно малые аномалии сердца. Также распространены патологии желудочно-кишечного тракта: дисбактериоз, нарушения моторики ЖКТ, пупочные грыжи; и болезни мочевыделительной системы, в т.ч. дисметаболическая нефропатия, пиелонефрит [4; 21; 94].

Исследователи отмечают взаимосвязь между соматическими заболеваниями и отклонениями в эмоциональном состоянии, нарушениями вегетативной регуляции, а также с активностью процессов перекисного окисления липидов и состоянием антиоксидантной защиты у детей с повреждениями центральной нервной системы, включая ДЦП. I. Novak (2020) наблюдает следующие изменения: снижение слуха (4%), нарушения зрения (11%), запоры (24%), дисфагию (6%), рас-

стройства сна (23%) и эпилепсию (35%) [193]. Reid SM с соавторами (2024) также отмечает наличие врожденных аномалий развития [205]. Согласно данным Р.М.Манаповой, у детей с поражением нервной системы наблюдаются патологические изменения ферментных систем желудочно-кишечного тракта, что, возможно является основанием для развития воспаления [73]. Было установлено, что в раннем возрасте отмечаются воспалительные изменения верхних отделов ЖКТ, но с возрастом в патологический процесс вовлекаются пищеварительные железы и нижние отделы ЖКТ.

Примерно у трети детей, страдающих детским церебральным параличом (ДЦП), наблюдаются структурные и функциональные нарушения пищеварительной системы. Наиболее распространенными среди них оказываются нарушения моторики, дисбаланс микрофлоры и воспалительные изменения толстого кишечника. Значительное влияние на формирование как функциональных, так и органических заболеваний пищеварительной системы у детей оказывает вегетативная нервная система. В основе развития этой патологии лежит, в первую очередь, нарушение регуляции функций внутренних органов со стороны вегетативной нервной системы. Большинство научных работ, посвящённых данной проблеме, сосредоточены на исследовании нарушений моторики и работы сфинктеров в желудочно-двенадцатиперстной области.

По данным Ромапо С. и соавторов (2025) нарушения питания у детей с ДЦП включают: дефицит массы тела, нарушение роста, микронутриентную недостаточность, остеопению и ожирение [206]. А.А.Камалова, 2019 отмечает среди проблем ЖКТ у детей дисфагию, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и запор [41]. По разным оценкам, распространённость патологии ЖКТ среди детей с ДЦП достигает 70%, а нарушения нутритивного статуса выявляются в среднем у половины детей с ДЦП. По данным других исследователей с высокой частотой регистрируются изменения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде гастро-эзофагального рефлюкса – 70 % и нарушений стула - 50-60%, что в свою очередь снижает объем потребления пищи, усугубляет дефицит энергетической ценности рациона и его макронутриентного состава [154; 202].

Причинами, способствующими развитию ГЭРБ у детей с ДЦП, являются нарушение функционирования гладкомышечных клеток пищеварительного тракта, в результате чего уменьшается тонус нижнего пищеводного сфинктера, нарушается моторная и эвакуаторная функции; ограничение двигательной активности; нарушения опорно-двигательного аппарата; судорожный синдром [178]. А.А.Камалова считает одним из серьезных сопутствующих состояний, усугубляющих картину ДЦП, запоры [42]. Механизм развития запоров носит мультифакторный характер. Во-первых, это поражение ЦНС, которое опосредованно вызывает нарушение моторики ЖКТ. Во-вторых, это может быть проявлением нарушения акта глотания и как следствие, организм испытывает недостаток жидкости и клетчатки, что способствует также затруднению эвакуации содержимого кишечника. В-третьих, это недостаток двигательной активности и слабые мышцы пресса, которые функционируют недостаточно активно и также негативно влияют на моторную функцию желудочно-кишечного тракта.

Нарушения развития прикуса и строения челюстей зачастую становятся причиной проблем с дикцией. В то же время, развитие стоматологических патологий может быть спровоцировано именно дефектами произношения. У детей с детским церебральным параличом специфика течения стоматологических заболеваний, включая кариес, густую слюну и скопление зубного налёта из-за трудностей в поддержании гигиены ротовой полости, что обусловлено нарушениями моторики, способствует увеличению частоты случаев хронического катарального гингивита. А.А. Симакова указывает на распространённость дисфункций зубочелюстной системы и стоматологических заболеваний среди пациентов, страдающих детским церебральным параличом [117]. Существенная корреляция была выявлена между степенью тяжести поражений в полости рта и симптомами основной болезни. У детей с ДЦП наиболее распространены такие патологические состояния: аномалии прикуса, бруксизм, дыхание ртом, высокая интенсивность кариеса зубов, хронический периодонтит, хейлит, гипоплазия эмали, слюнотечение. Кроме того, в силу ряда причин, у детей с ДЦП наблюдаются нарушения гигиены зубочелюстного аппарата [70]. Описанные нарушения влекут за собой значительные от-

клонения в показателях физического развития (роста и массы тела) у детей с ДЦП [149].

К дефициту массы тела при ДЦП ведет ряд факторов. Наиболее серьезные нарушения весо-ростовых показателей отмечается при тяжелых формах ДЦП с уровнем GMFCS 4 и 5, что связано с ограничением двигательной активности и нарушением координации движений, которые проявляются нарушением моторики жевательной мускулатуры, невозможностью удерживать голову, контролировать положение тела и самостоятельно принимать пищу [128]. Jahan I.(2019) и Power R. (2018) в своих исследованиях показали, что длительный дефицит нутриентов и низкая энергетическая ценность рациона у детей с ДЦП являются причиной преобладания процессов катаболизма, что ведёт к снижению иммунных барьеров, увеличению инфекционной заболеваемости, что в дальнейшем может привести к летальному исходу [176; 200]. При ДЦП нарушается работа двигательных центров, что приводит к изменениям в росте, развитии, мобильности пациентов, что реализуется, в частности, в развитии скелетно-мышечных осложнений, которые являются прогрессирующими, включая контрактуры мягких тканей и деформации костей [33]. Ряд авторов пишет о структурных изменениях мышечной ткани при ДЦП [51; 218]. При этом повышенный тонус у детей присутствует не при всех формах ДЦП, а мышечная слабость регистрируется у всех детей [51;174], что может быть фактором, вызывающим снижение двигательной активности и в дальнейшем связанные с этим последствия [192]. Одним из аспектов изменения росто-весовых параметров детей с ДЦП являются заболевания ЖКТ и стоматологические проблемы.

В последнее время отмечается рост функциональных гемодинамических изменений при патологии ЦНС [87]. Перинатальная гипоксия на уровне сердечно-сосудистой системы может быть реализована в виде различных проявлений синдрома дезадаптации, который требует тщательного дифференциально-диагностического подхода [14; 87; 94]. Дезадаптация ССС при перинатальных нарушениях может проявляться гиперкинетическим, гипокинетическим, дизрит-

мическим синдромом, а также в виде неонатальной легочной гипертензии и персистирования фетальных коммуникаций.

Согласно данным Т.Г. Мутовкиной и Г.А. Шорина [85], у пациентов с ДЦП определяется гипокинетический характер функционирования системы кровообращения. При этом у одного ребёнка может наблюдаться комбинация нескольких клинических синдромов, что объясняется единым патогенетическим основанием процессов, вызывающих нарушения как в сердечно-сосудистой, так и в центральной нервной системе. Примерно у 30% детей с перинатальными нарушениями выявляются такие патологические проявления, как клапанная недостаточность сердца, уменьшение сократительной функции миокарда, а также отдельные симптомы повышенного давления в лёгочной артерии. В ходе исследований было зарегистрировано уменьшение значений ударного и минутного объёма крови, а также снижение ударного и сердечного индексов. Учёные также предполагают, что при ДЦП гиподинамический тип кровообращения может усугублять состояние церебральной гипоксии. В условиях продолжительного снижения двигательной активности отмечается увеличение частоты сердечных сокращений, что указывает на недостаточные адаптационные возможности организма. Происходит изменение вегетативной регуляции сердечной деятельности, а именно: усиливается активность симпатического отдела вегетативной нервной системы при одновременном снижении влияния ее парасимпатического отдела. Данный дисбаланс становится причиной нестабильности показателей артериального давления.

Сердечно-сосудистая система у детей с ДЦП представляет собой объект пристального внимания исследователей в области педиатрической кардиологии и неврологии. Особенности нейромоторного развития и нарушения центральной регуляции создают предпосылки для формирования функциональных и структурных изменений в сердечно-сосудистой системе.

Существуют работы, свидетельствующие о склонности артериального давления к повышению [30]. По некоторым же данным [29], значения артериального давления у детей с ДЦП не отличаются от показателей здоровой популяции. Зафиксированы случаи увеличения частоты возникновения коллапсов во время ор-

тостатических проб [228]. Согласно исследованию Киамовой Д.И. (2007), у детей и подростков, страдающих последствиями церебрального паралича, наблюдается ряд физиологических изменений. В частности, отмечается повышение значений частоты сердечных сокращений, диастолического артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления. Одновременно с этим, у этих же групп пациентов фиксируется уменьшение ударного объёма сердца и пульсового давления. Данные тенденции прослеживаются вне зависимости от возраста и пола обследуемых. [46]. Существующая неоднозначность в научной литературе свидетельствует о комплексном характере патофизиологических процессов, обуславливающих дисфункцию сердечно-сосудистой системы у пациентов с церебральным параличом, а также о разнообразии применяемых методологий в исследованиях.

В работе Евтушенко С.К. подчеркивается наличие тесной взаимосвязи между пороками развития головного мозга и МАРС у пациентов, страдающих детским церебральным параличом [28].

Расстройства дыхательной функции напрямую зависят от степени нарушений в центральных механизмах регуляции и двигательной сфере. Основными клиническими проявлениями патологии респираторной системы служат сбои ритма и амплитуды дыхательных движений. Наибольшая выраженность этих отклонений регистрируется у детей с наиболее тяжёлыми вариантами течения ДЦП. В частности, у пациентов, не способных к самостоятельному передвижению, вынужденно находящихся в статичном положении и требующих постоянного постороннего ухода, дыхательные расстройства носят особенно серьёзный характер. Согласно данным исследований, у некоторой части детей с этим диагнозом фиксируется уменьшение индекса Тиффно, что является индикатором обструктивных явлений в воздухоносных путях. В иных ситуациях снижение данного параметра может указывать на расстройство регуляции мышечного тонуса, негативно влияющее на фазу выдоха. Отклонения показателей жизненной ёмкости легких обнаружены у 26% детей с ДЦП, причем более значительные — при спастических типах заболевания, что встречается в 67% наблюдений [99]. Дисрегуляция мышечного тонуса

при церебральном параличе вызывает рассогласование фаз вдоха и выдоха, что влечёт за собой дисбаланс в координации между дыхательным процессом, артикуляцией и голосообразованием. Характерным для данной группы пациентов является частое, неглубокое дыхание, преимущественно верхнегрудного или ключичного типа, что создает условия для возникновения патологий бронхов и лёгких. Исследования фиксируют ограничение подвижности диафрагмы в состоянии покоя у свыше 28% пациентов детского возраста с диагнозом ДЦП. Ослабление сократительной способности мышц и компенсаторное увеличение их массы отмечаются более чем в 57% случаев. Данные нарушения служат основанием для сбоев в механике дыхательного акта и развития вентиляционной недостаточности по рестриктивному типу [3]. Согласно клиническим наблюдениям, самые значительные отклонения в ритмике дыхания характерны для гиперкинетического варианта ДЦП (58%). Широко распространены застойные процессы в лёгочной ткани, создающие предпосылки для возникновения воспалительных патологий респираторной системы: бронхитов, затяжных пневмоний. Эти состояния также провоцируют возникновение астмы, что в конечном итоге вызывает хроническое кислородное голодание. Гипоксия, в свою очередь, негативно воздействует на становление психомоторных и двигательных функций. Расстройства лёгочной вентиляции также пагубно сказываются на координации глотательного рефлекса. Проблемы с дыханием часто сопутствуют дизартрии у детей с ЦП и в наибольшей степени проявляются при гиперкинетической и атактической формах заболевания [114]. Указанные респираторные расстройства отличаются многофакторным механизмом развития. В перечне причин выделяют паретические изменения дыхательной мускулатуры, сбой реципрокной иннервации мышц и иные факторы. При дизартрии работа голосового аппарата расстраивается из-за чрезмерного напряжения противодействующих мышечных групп, отвечающих за вдох и создание выдоха. В основе расстройств дыхания у детей лежит нарушение реципрокных иннервационных связей, приводящее к одновременному спастическому сокращению мышц-антагонистов: отвечающих за вдох (диафрагмы, передней зубчатой мышцы (*m. serratus anterior*), а также наружных межрёберных мышц (*mm.*

intercostales externi) и отвечающих за выдох (внутренних межрёберных мышц (mm. intercostales int.) и мускулатуры брюшного пресса – прямой мышцы живота (m. rectus abdominis), наружной и внутренней косых мышц живота (mm. obliqui abdominis ext. et int.), поперечной мышцы живота (m. transversus abdominis) [114].

Ключевым фактором успешности реабилитации детей с церебральным параличом (ДЦП) является адекватное кровоснабжение их двигательного аппарата. Это подчёркивает важность не только ранней диагностики и коррекции первичных двигательных проблем, но и выявления сопутствующих заболеваний у таких пациентов. При разработке реабилитационной стратегии критически важно учитывать состояние кардиореспираторной системы, так как двигательная активность, предусмотренная восстановительными мероприятиями, требует определённого уровня её работоспособности. Следовательно, профилактика нарушений в работе сердечно-сосудистой и дыхательной систем приобретает особую актуальность.

Известно, что любой реабилитационный план для пациентов с ДЦП включает в себя работу над улучшением двигательной подвижности. Поэтому при составлении алгоритма медицинской реабилитации необходимо принимать во внимание не только проявления основного заболевания, но и комплексное состояние всех систем организма. В домашних условиях дети с ДЦП часто ограничены в физической активности, поскольку далеко не все родители способны обеспечить должный уровень двигательной нагрузки для ребёнка с особыми потребностями. Неконтролируемые попытки самостоятельных занятий физическими упражнениями не всегда приносят желаемый результат.

Недостаток физической активности, с одной стороны, усугубляет состояние ребёнка. С другой стороны, хаотичные, спонтанные упражнения могут закреплять патологические двигательные паттерны, активируя искажённые афферентные сигналы и приводя к гипервозбуждению и дезадаптации определённых нейронов. Гипокинезия также снижает выносливость к нагрузкам и негативно сказывается на гемодинамике.

Физические упражнения являются фундаментальным элементом физического развития, но их подбор для детей с ДЦП должен быть сугубо индивидуализирован, исходя из их физических возможностей. Более того, при формировании программы упражнений необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистой и дыхательной систем, так как они напрямую влияют на переносимость физической нагрузки и определяют её допустимый объем и интенсивность.

Процессы, наиболее активно протекающие в момент воздействия патологического агента, являются наиболее чувствительными к его влиянию. Результатом является разносторонность морфологического субстрата в головном мозге детей с ДЦП и клинических форм заболевания.

1.2. Синдром дисплазии соединительной ткани и ДЦП

В этиологии заболевания ведущую роль отводят гипоксии, пери- и интравентрикулярным кровоизлияниям, перивентрикулярной лейкомаляции, внутриутробной инфекции и родовой травме. Повреждающий фактор может быть реализован на любом сроке беременности [111]. При этом возможна одновременная дезорганизация формирования тканевых структур соединительной ткани, проявляющаяся снижением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения [121]. Полиформизм проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани (СДСТ) связан с повсеместным распределением ее во многих органах и тканях. [36; 144; 147]. По данным многих авторов наблюдается вовлеченность двух и более систем организма [66; 67].

Проявления СДСТ многогранны [48; 131], в то же время характерной особенностью является полисистемность поражения [113]. Так, Н.С.Черкасов (2021) [134] отмечает, что при СДСТ возможны патологические изменения как в почечных тканях, так и в структурах сердца. Ряд авторов отмечает, что при СДСТ у детей изменения кардиоваскулярной системы сочетаются с такими симптомами как деформации позвоночного столба, грудной клетки, гипермобильность суставов,

продольное и поперечное плоскостопие, атрофические стрии, гиперэластичность кожи, пигментные пятна, миопия, косоглазие, грыжи [36; 38; 102].

Многие исследователи наблюдают, что при поражении почечной ткани развиваются такие изменения как поликистоз, гипоплазия почек, нефроптоз, порок уретро-везикального соустья с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, ротация почки, пиелозктазия, расщепление лоханки, солитарная киста почки и др. [5; 113]. Ряд ученых полагает, что пиелозктазию, часто встречающуюся при СДСТ, можно расценивать не только как транзиторное явление, но и как начальную стадию развития таких патологических состояний как гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и др. [133]. Слабость соединительной ткани ведёт к уродинамическим нарушениям и способствует раннему началу воспалительных изменений.

Так, Р.А.Зорина (2024) при проведении исследований выявила, что у 54% детей с тяжёлой формой СДСТ отмечается выраженный пузырно-мочеточниковый рефлюкс [36].

Е.В.Сафина с соавт (2023) обнаружила, что у 69,2%,детей, участвовавших в научной работе, наблюдалась вышеуказанная патология, как сочетанная, так и изолированная [113]. Наиболее частые изменения представлены пузырно-мочеточниковым рефлюксом, гипоплазией и пиелозктазией.

Среди наиболее частых клинических проявлений СДСТ пищеварительной системы отмечаются грыжи различной локализации, опущение органов, несостоятельность сфинктеров желудочно-кишечного тракта [113]. Шодикулова Г.З.(2021) доказала, что у подобных пациентов отмечаются более частые обострения, преобладают жалобы диспептического характера, наблюдаются нарушения функционирования сфинктеров ЖКТ, что влечёт за собой изменения моторной функции пищеварительной системы [144]. Одним из клинических проявлений патологии ЖКТ при СДСТ является дивертикулярная болезнь, патогенетически связанная с врождённой слабостью соединительной ткани с сопутствующими дистрофическими изменениями мышечной стенки кишечника, нарушением моторики ЖКТ и внутрибрюшным давлением [18].

Ф.М. Ахрарова (2023) при изучении СДСТ у детей обнаружила воспалительные изменения слизистой желудка и 12-перстной кишки, в том числе и с язвенными поражениями [9]. Кроме того, в обзорном заключении она отмечает также высокий уровень распространенности дискинезии желчевыводящих путей и синдрома раздраженного кишечника.

В настоящее время в литературе накоплено множество данных о структурных изменениях бронхолегочной системы человека при дисплазии соединительной ткани [1; 57]. Проявления синдрома в дыхательной системе представлены трахеобронхиальной дискинезией, трахеобронхомегалией, трахеобронхомаляцией, бронхоэктазией. Кроме того, по данным Н.Б.Абдукадировой (2020) у 67% детей с бронхиальной астмой наблюдается СДСТ [1]. Подобные трансформации являются следствием изменения баланса между фиброзными и эластическими структурами, появления мышечных дефектов и, в дальнейшем, приводят к дистрофическим процессам. Вышеуказанные изменения являются субстратом для снижения вентиляционной функции лёгких, и как следствие, дебюту воспалительных заболеваний [57]. А.В. Тетенева (2020) полагает, что апикальные буллы, экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов, спонтанный пневмоторакс являются характерными признаками СДСТ [127].

Поскольку источником формирования костной и соединительной ткани является один источник – склеротом, то изменения соединительной ткани предполагают и трансформации костной ткани [109]. Наиболее часто СДСТ диагностируется именно в опорно-двигательной системе.

А.И. Метальников с соавт (2022) отмечает, что у детей СДСТ чаще представлен кифосколиотическими деформациями и астеническим типом телосложения [80]. Гипермобильность суставов является одним из наиболее ярких характеристик СДСТ [57]. Недахин Е.В. (2021) доказал, что при врождённой расщелине губы и нёба в 5 раз чаще наблюдаются проявления ДСТ со стороны сердечно-сосудистой системы [91].

Среди изменений кардиоваскулярной системы Г.И. Нечаева (2021) описывает пролапсы клапанов, дилатацию фиброзных колец, пролабирование межжелудоч-

ковой перегородки, аневризму межпредсердной перегородки [92]. Кудряшова М.В. (2021) выделяет такие изменения архитектоники сердца и магистральных сосудов как пролапс митрального клапана (ПМК) и аномально расположенные хорды левого желудочка, повышенную трабекулярность левого желудочка, открытое овальное окно, аневризму межпредсердной перегородки, дилатацию синусов Вальсальвы, пролапсы клапанного аппарата сердца и сосудов, дополнительные хорды желудочков [61]. Л.Н. Романчук (2019) полагает, что трансформация сердечно-сосудистой системы чаще всего представлена малыми аномалиями развития сердца (МАРС) [107]. Многие клиницисты не считают МАРС патологическим состоянием, однако наличие подобного симптомокомплекса может приводить к нарушению общей физической выносливости, что проявляется снижением толерантности к физической нагрузке [107].

Некоторые аномалии могут быть клинически незначимыми, однако часть МАРС являются основополагающим фактором для формирования более тяжёлой патологии [133].

Кроме того, МАРС может дополняться другими изменениями сердечно-сосудистой системы, в том числе нарушениями ритма и проводимости. Так, при проведении комплексного обследования с включением ЭКГ в единичных случаях регистрируются различного характера аритмии, но частота их возрастает в 3–5 раз при физических нагрузках и в 5–6 раз при круглосуточном мониторингировании [58]

Наиболее часто наблюдается такие нарушения ритма как синусовая тахикардия и синусовая брадикардия. М.Х.Мухсинова с соавт. (2021) полагает, что МАРС являются группой риска по развитию инфекционного эндокардита [86].

Ряд авторов расценивает СДСТ как одну из конституциональных характеристик ВПС [13; 58]. Л.Я. Белалова отмечала в своих исследованиях СДСТ у 85 % детей с ВПС [13].

СДСТ характеризуется высоким полиформизмом проявлений, но приоритетной патологией являются изменения сердечно-сосудистой системы, поскольку основной причиной смертности и инвалидизации на настоящее время во всем мире являются заболевания сердечно-сосудистой системы [48; 137]. В более моло-

дом возрасте распространены заболевания сердца, характеризующиеся «малыми» проявлениями, но требующие не менее пристального внимания клинициста, в связи с возможными последствиями [81]. Недостаточная информированность медицинского сообщества, узкая специализация, принятая в современной медицине, не всегда позволяют найти патогенетический фактор развития заболевания, что отражается на результатах и эффективности лечебного процесса. Одним из таких факторов является дисплазия соединительной ткани [118].

Если рассматривать МАРС как симптом СДСТ, то следует заметить, что есть дополнительные стигмы, составляющие симптомокомплекс и утяжеляющие течение основного заболевания. В частности, такими показателями являются нарушение осанки, деформации позвоночника, грудины, рёбер, гипермобильность суставов, плоскостопие, гиперэластичность кожи, пигментные пятна, миопия, косоглазие, грыжи [102]. Подобные признаки являются характерными и для детского церебрального паралича. В аналитическом обзоре Н.Б. Абдулкадировой (2020) [1] отмечается, что СДСТ сердечно-сосудистой системы представлен достаточно большим количеством структурных изменений и требует дальнейшего изучения ввиду возможного неблагоприятного течения основного заболевания, раннего прогнозирования коморбидной патологии и формирования патогенетических подходов к лечебному процессу.

Кристофер Дж. Келли с соавторами (2019) выявили, что у новорожденных с ВПС нарушения развития нервной системы являются часто встречающейся патологией [180]. Проблема комбинированности патологии ВПС и ДЦП, на наш взгляд, является недооцененной, поскольку среди детей с тяжёлой сердечно-сосудистой патологией отмечается высокий уровень ранней детской смертности, что, возможно, является этиологическим фактором того, что ДЦП может быть в этот период ввиду тяжести основного заболевания стадии не диагностирован. В связи с вышесказанным представляются интересными результаты систематического обзора, выявившего тот факт, что у значительной части детей подросткового периода с скорректированным врождённым пороком сердца выявлены церебральные нарушения. Эти аномалии обнаруживаются преимущественно в белом веществе и

имеют, по-видимому, гипоксически-ишемическое происхождение, приобретённое в неонатальном периоде. Соответственно, у детей наблюдаются нейрокогнитивные изменения [125].

Летцкус Л с соавторами (2023) в своих исследованиях выявил у детей с церебральным параличом (ДЦП) нарушения вегетативной функции сердца. Замедленное восстановление частоты сердечных сокращений (ЧСС), которое является ценным прогностическим параметром для вегетативной нервной системы, как известно, связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности [185].

И.К. Парк (2021) в своей работе, посвящённой изучению влияния физических нагрузок на показатели сердечной гемодинамики при ДЦП, установил, что при включении в систему физической реабилитации, методики занятий по иппотерапии, происходит нормализация ритма сердечных сокращений и уменьшение времени восстановления после физической нагрузки. В ходе эксперимента было доказано, что у детей с ДЦП время восстановления ЧСС после физических упражнений больше, чем у здоровых детей, а это свидетельствует об увеличении риска развития ишемической болезни сердца, внезапной сердечной смерти, фибрилляции предсердий, инсульта и другой сердечно-сосудистой патологии. Также исследователи установили, что показатель максимального потребления кислорода, отражающий кардиореспираторную работоспособность и физическую выносливость, на 15-28% ниже, чем у детей без отклонения в состоянии здоровья.

У детей с ДЦП наблюдалась значительно более высокая частота сердечных сокращений в состоянии покоя и сниженная вариабельность сердечного ритма, различные автономные реакции на двигательные стимулы по сравнению с детьми с нормальным развитием [172].

Фактором, усугубляющим изменения кардиоваскулярной системы у детей с ДЦП средней и тяжелой степени, является малоподвижный образ жизни. Дети с уровнем II–V по системе классификации основных двигательных функций (GMFCS) реже занимаются физическими упражнениями по сравнению со сверст-

никами без ДЦП и имеют повышенный риск сердечно-респираторных заболеваний и смертности во взрослом возрасте [203].

В настоящее время проблема патологических изменений нервной, сердечно-сосудистой системы является чрезвычайно актуальной, поскольку успехи оказания неонатальной помощи привели к значительному увеличению количества детей с серьёзной перинатальной патологией. В связи с вышесказанным важным является решение вопроса ранней диагностики заболеваний внутренних органов у пациентов с ДЦП и их комплексной реабилитации, учитывающей наличие коморбидной патологии.

1.4. Патофизиологическая роль эндотелиального фактора роста сосудов

В последние годы пристальное внимание исследователей уделяется изучению роли различных биологически активных веществ, ответственных за различные функции эндотелия, в реализации патогенетических реакций при заболеваниях ЦНС [72; 165]. Одним из наиболее перспективных направлений является определение значимости эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) в развитии детского церебрального паралича и коморбидной патологии [78; 104]. VEGF представляет собой митогенный гликопротеин для эндотелиальных клеток и выполняет противоречивые функции [56]. Так, VEGF стимулирует процессы васкулогенеза и ангиогенеза, увеличивает проницаемость сосудистой стенки и представляет прогностический интерес у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [83; 108; 141; 145; 146; 195]. Однако влияние VEGF на состояние сосудистого русла неоднозначно. Так, выявлена взаимосвязь между более высокими значениями VEGF и смертностью пациентов с ИБС [146].

А. Bonanni с коллегами обнаружили, что низкий уровень VEGF наблюдался в группе пациентов с ишемией без обструкции коронарных артерий в отличие от группы с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, что может предполагать влияние VEGF на атерогенез [157].

Показано влияние VEGF как провоспалительного цитокина, выступающего в роли индуктора взаимодействия макрофагов и эндотелиальных клеток, стимулирующих экспрессию молекул клеточной адгезии и хемокинов, и влияющих на активность опухолевого процесса за счёт динамичности патологического неоангиогенеза [116]. VEGF является индикатором сосудистого воспаления и прогностическим маркером состояния микроциркуляции и ангиогенеза, при этом макрофаги могут повышать чувствительность эндотелиальных клеток к VEGF, стимулируя экспрессию его рецепторов (VEGFR1 и VEGFR3) [129].

Эти механизмы играют ключевую роль в различных физиологических и патологических процессах, таких как воспаление, ангиогенез, ремоделирование тканей и атеросклероз. Понимание роли конкретных индукторов этого взаимодействия важно для разработки терапевтических подходов при различных заболеваниях с патогенетически важным сосудистым компонентом.

Эндотелиальный фактор состоит из следующих ключевых представителей: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарного фактора роста (Placental growth factor — PlGF) [37; 101; 150; 227]. Наибольшее количество публикаций представлено по VEGF-A [32]. Ввиду функциональной активности VEGF-A в процессах васкулогенеза и ангиогенеза, большинство научных исследований проводится по кардиоваскулярной патологии.

О VEGF-A ранее упоминали как о факторе проницаемости сосудов. В 1989 году несколько исследовательских групп установили, что фактор избирательно способствует миграции сосудистого эндотелия и индуцирует ангиогенез [52; 181; 188; 201].

VEGF-A воздействует на кардиомиоциты, активируя морфогенез, сократительную и регенераторную функции. Однако существует и обратный вариант: клетки сердца экспрессируют VEGF-A при воспалительных реакциях и воздействии цитокинов [158]. По данным Braile M. и Meza-Alvarado, высокий уровень VEGF-A отмечается при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, и часто коррелирует с неблагоприятным прогнозом и тяжестью патологии [158; 188].

R.Garcia в своих исследованиях обнаружил взаимосвязь значений VEGF-A с микрососудистой окклюзией при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST. Также отмечалась корреляция с фракцией выброса левого желудочка [171].

Ряд авторов отмечает изменённые уровни VEGF-A в плазме и тканях при сахарном диабете [140; 188; 222]. В некоторых исследованиях отмечается высокий терапевтический эффект VEGF-A в лечении трофических нарушений при диабете [153; 186].

Ряд авторов отмечает корреляцию VEGF-A с поражениями лёгких при коронавирусной инфекции и нарушением диффузионной способности лёгких и полагает, что VEGF-A является важным прогностическим фактором заболевания [165; 199].

Показано, что VEGF-A имеет большое значение в развитии опухолевых процессов [138; 145; 220].

Отмечается связь VEGF-A с риском развития открытоугольной глаукомы [47; 119].

Установлено, что VEGF-A состоит из шести изоформ: VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF 206, характеризующихся различной функциональной активностью [35]. Самым известным и распространенным из группы VEGF-A является VEGF165, обладающий наиболее весомой ролью в процессах ангиогенеза и относительным сродством к гепарину [40; 44; 79; 220; 228].

Рудько А.С. с соавторами описал аномалию развития артериол и высокий уровень смертности у новорожденных мышей, экспрессирующих исключительно VEGF188 (аналог человеческого VEGF189) (до 50%). Отмечалось, что у мышей, экспрессирующих только VEGF120 (аналог человеческого VEGF121), также отмечались большие показатели смертности, а у выживших особей диагностировали ишемическую кардиомиопатию и полиорганную недостаточность. В то время как мыши, экспрессирующие только VEGF164 (аналог человеческого VEGF165), жизнеспособны и здоровы [108].

Zhou Y с соавторами (2024) доказал участие VEGF-B в активации эмбрионального ангиогенеза и образовании эмбрионального миокарда и выживании кровеносных сосудов [228].

По данным Аннели Фалькевалл, VEGF-B является фактором, контролирующим накопление липидов в тканях за счёт регуляции транспортных свойств сосудистой сети [166].

VEGF-B запускает пути, опосредующие специфические для кардиомиоцитов изменения в электрофизиологии, не влияя напрямую на сократительную функцию всего сердца.

F. Shaik описывает, что в экспериментальных исследованиях у мышей с отсутствующим локусом VEGF-B размеры сердца значительно меньше и снижена плотность сосудистого русла по сравнению с особями, у которых локус присутствует [212].

П. Арджуна в своих исследованиях доказал, что VEGF-B обладает выраженными антиоксидантными свойствами, что влияет на процессы выживаемости клетки [151].

VEGF-B представлен двумя изоформами: VEGF-B167 и VEGF-B186. Фактор роста VEGF-B является компонентом антиапоптотических и антиоксидантных механизмов [190].

Ангиогенная активность практически не выражена, за исключением клеток миокарда. D. Bellomo с соавторами подтвердили тот факт, что отсутствие VEGF-B приводит к малым размерам сердца, более продолжительному восстановлению сердечной мышцы, нарушению работы коронарных артерий [155]. В исследованиях было продемонстрировано, что VEGF-B работает как защита от повреждения тканей и клеток под воздействием окислительного стресса, являющегося субстратом для развития тяжелых патологических процессов [160].

VEGF-C и VEGF-D являются участниками как ангиогенеза, так и лимфангиогенеза [98].

Н. Давыдова полагает, что VEGF-C и VEGF-D демонстрируют схожую биологическую активность, однако ввиду разных способов реализации регуляторных

механизмов отмечаются некоторые различия. Так, при раковых поражениях области головы и шеи экспрессия VEGF-C повышена, а VEGF-D снижена; при карциноме яичников именно VEGF-D является маркером неблагоприятного исхода заболевания [163].

По данным Boisserand L.S. в регуляции развития лимфатической системы в большей степени участвует VEGF-C [156].

C. Silvestre-Roig в своих исследованиях пишет, что VEGF-C снижает накопление липидов, гибель эндотелиоцитов и стабилизирует атеросклеротические бляшки [213].

В 1998 году был выделен VEGF-F из яда *Vipera aspis aspis* (гадюки обыкновенной), поэтому его также называют змеиным ядом VEGF. В организме человека фактор не присутствует, но его функциональные возможности, представленные способностью значительно увеличивать проницаемость сосудов и пролиферацию эндотелиоцитов, могут быть использованы в медицине [168].

По данным Д.Д. Хинмана значения PlGF в сыворотке крови коррелируют с уровнем когнитивных нарушений [174]. Реализация функциональной активности фактора происходит за счет связывания с рецептором VEGFR-1, что облегчает связывание VEGF-A с рецептором VEGFR-2 и предотвращения ложное действие VEGFR-1 [108].

Таким образом, семейство VEGF принимает активное участие и осуществляет контроль над множеством как физиологических, так и патологических реакций организма человека, включая комплексный цитокиновый каскад, воздействуя посредством формирования связей с тирозинкиназными рецепторами (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) и корецепторами (NRP-1, NRP-2) [108].

VEGFR-1 ответственен за проницаемость сосудов, миграцию моноцитов, процессы кроветворения и изменения эндотелиальных клеток. Экспрессия VEGFR-1 осуществляется в эндотелии, а гемопоэтических стволовых клетках, контролирует синтез эндотелиоцитов, сосудистую проницаемость, секрецию и другие функции эндотелия [139]. На эндотелиальных клетках лимфатической си-

стемы растворимая форма VEGFR-1 является эндогенным ингибитором VEGF [189].

VEGFR-2 и VEGFR-3 располагаются на сосудистых и лимфатических клетках, являются участниками процесса васкулогенеза. VEGFR-2 является преимущественным рецептором в васкулогенезе, взаимодействуя с VEGF-A.

Взаимодействие также развивается с нейропилинами, являющимися корцепторами для VEGF и существующими в двух формах – NRP-1 и NRP-2 [139; 179].

VEGF играет важную роль в развитии различных заболеваний, включая раковые заболевания, кардиоваскулярную патологию, изменения глазодвигательного аппарата, заболевания костных тканей и группу акушерско-гинекологических заболеваний, таких как синдром поликистозных яичников, эндометриоз [16]. Влияние, оказываемое VEGF на сердечно-сосудистую систему, двойственное. Так, VEGF выполняет ангиопротекторную роль через активацию NO и PGI₂, ингибируя пролиферацию гладкомышечных клеток, опосредуя антиапоптотический эффект, способствуя выживанию эндотелия и увеличивая его антитромботические и противовоспалительные свойства. С другой стороны, VEGF может индуцировать неоваскуляризацию сетчатки недоношенного ребенка или атеросклеротической бляшки пожилого человека, что приводит к ее нестабильности [117].

VEGF, вероятно, является наиболее важным ангиогенным фактором, экспрессируемым при раке, поскольку он играет центральную роль в регуляции ангиогенеза на начальных стадиях развития опухоли. При раковых заболеваниях физиологический ангиогенез трансформируется в патологический неоангиогенез. VEGF увеличивает проницаемость эндотелия сосудов, индуцирует миграцию и адгезию эндотелиальных клеток, ингибирует апоптоз вновь образованных эндотелиоцитов и является фактором их персистенции. Результатом подобного процесса является рост опухоли и метастазирование [44; 150; 167]. Подобные особенности VEGF являются важными при лечении рака [132].

Nunes FDD в своих исследованиях отметил, что уровень VEGF коррелирует с депрессией, более значительные концентрации VEGF соответствуют более тя-

желым клиническим проявлениям связаны с тяжестью депрессивных симптомов [194].

Л.С. Влодарчик соавторами пишет о снижении уровня VEGF при уменьшении депрессивных симптомов у лиц, перенёсших инсульт [221].

Влияние VEGF на костную ткань осуществляется посредством стимуляции ангиогенеза, который в свою очередь оказывает воздействие на процессы остеогенеза. Так, повышение экспрессии приводит к активации остеобластов, что способствует формированию кости, тогда как уменьшение экспрессии VEGF вызывает снижение дифференциации остеобластов, тем самым способствуя развитию остеопороза [215].

Экспрессия VEGF повышается при гипоксии, что имеет важное значение в период беременности. По данным Cai LX воздействие гестационной гипоксии приводит к стимуляции образования новых сосудов. В то же время постоянная гестационная гипоксия увеличивает риск низких росто-весовых показателей при рождении, что увеличивает количество случаев сердечно-сосудистых дефектов у плода [159].

N. Cichoń в своих исследованиях доказал, что VEGF имеет большое значение в функционировании нервной системы, где он способствует нейропластичности, включая восстановление нервов, нейрогенез и рост глии [162].

Yan Zhang с соавторами доказали, что увеличение концентрации VEGF в сыворотке может являться прогностическим маркером неблагоприятного исхода при малом ишемическом инсульте [225]. По данным Королевой В.М., повышение экспрессии VEGF при ишемии головного мозга приводит к увеличению плотности сосудов в очаге поражения, что определяет дальнейший прогноз заболевания [55].

VEGF стимулирует ангиогенез и нейрогенез при инсульте, травматическом повреждении. При местном и внутримышечном введении эндотелиального фактора редуцируется очаг инфаркта и уменьшается площадь отека головного мозга. VEGF является механизмом нейрозащиты при повреждающем действии гипоксии [72; 87]. VEGF после окклюзии средней церебральной артерии у крыс приводит к

положительной динамике в неврологическом и сосудистом профиле. Отмечена стимуляция синтеза нейральных стволовых клеток после интравентрикулярного введения VEGF за счет активации VEGFR-1-рецепторов и ангиогенеза [216].

Нейропротективное действие эндотелиального фактора развивается за счет активации процессов нейрогенеза, которые наиболее активно протекают в зонах, отличающихся хорошим кровоснабжением: в субвентрикулярной зоне латерального желудочка и субгранулярной зоне в зубчатой извилине гиппокампа [72]. Данный факт определил развитие концепции «ангиогенной ниши нейрогенеза», которая объясняет особенности пролиферации и дифференциации предшественников нейронов [126]. Активация нейрогенеза VEGF-A, происходит путем стимуляции нервных клеток-предшественников, экспрессирующих непосредственные рецепторы, кроме того, создавая структурную и матриксную поддержку или секрецию других нейрогенных факторов [126].

Повышение экспрессии VEGF при ишемии головного мозга приводит к увеличению плотности сосудов в очаге поражения, что определяет дальнейший прогноз заболевания [55].

VEGF является непосредственным компонентом развития такого состояния как эндотелиальная дисфункция (ЭД) [96; 210]. Важнейшая функция эндотелия — поддержание гемоваскулярного гомеостаза, обусловленного регуляцией гемостаза, сосудистого тонуса и проницаемости сосудов, а также модуляцией воспаления [123]. В зависимости от механизма развития выделяют различные формы дисфункции эндотелия: вазомоторную, гемостатическую, адгезионную и ангиогенную, связанные соответственно с дисбалансом вазоактивных веществ, тромбогенных эндотелиальных факторов, эндотелиальных молекул адгезии и ангиогенных факторов [85]. Наиболее часто встречающаяся ангиогенная форма дисфункции связана с изменением экспрессии VEGF [115].

В основе развития патологического процесса при ДЦП ведущую роль играют гипоксически-ишемические изменения головного мозга [39; 59]. Гибель мембраны нервных клеток приводит к возникновению и развитию патологии нервной системы, в том числе и перинатальных энцефалопатий и ДЦП [43]. Дистрофиче-

ские изменения нейронов усугубляют дисфункция эндотелия и активация окислительного стресса, что неумолимо влечёт за собой нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Обеспечивая процессы вазоконстрикции и вазодилатации эндотелиальные клетки, являющиеся мультифункциональными по своей природе, участвуют в воспалительных реакциях, регуляции реологических свойств крови и изменениях в них, по всей вероятности, вызывают прогрессирование основного заболевания и развитие сопутствующей патологии.

Ввиду активности VEGF как при заболеваниях нервной, так и сердечно-сосудистой системы, является перспективным изучение изменений при ДЦП и коморбидной сердечно-сосудистой патологии.

1.5. Патофизиологическая роль моноцитарного хемоаттрактанта

Одним из компонентов, принимающем участие в развитии ЭД, являются моноцитарно-макрофагальные факторы цитокинового звена иммунитета, включающие моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP-1) [165], что подчеркивает перспективность определения его значимости в развитии патологических изменений в нервной системе, в частности, детского церебрального паралича [19].

Моноцитарный хемотаксический протеин-1 (monocyte chemoattractant protein 1) или MCP-1 или CCL2 (C-C motif ligand) является представителем хемокинового класса цитокинов, функциональными особенностями которых является обеспечение двигательной активности лейкоцитов и перемещение их из кровеносного русла в ткани [27; 214].

Синтез хемокинов активируется под воздействием патогенного агента и представляет собой начальную стадию иммунного ответа. Классификация хемокинов подразумевает разделение на 4 класса, структурным отличием которых является количество цистеинов, входящих в состав. Так, класс CC, CXC и CXXXC включает по четыре цистеина, класс C – два. MCP-1 является представителем CC подсемейства цитокинов, состоит из 76 аминокислот и имеет молекулярную мас-

су 13 kDa. Продукция MCP-1 осуществляется целым рядом различных клеток, в том числе моноцитами/макрофагами, клетками эндотелия, эпителия, гладкомышечными клетками и др. Функции MCP-1 многообразны: оказывает воздействие на хемотаксис, при этом являясь одним из наиболее активных представителей этого класса; представляет собой медиатор воспалительных процессов [229].

В клетках ЦНС за синтез MCP несут ответственность нейроны, астроциты, микроглия, эндотелиоциты. Наиболее выражена экспрессия MCP-1 в нейронах коры головного мозга, гиппокампе, паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса, ядрах лицевого и тройничного нерва, в мозжечке [8; 95].

Активация синтеза MCP развивается под влиянием цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α , тромбоцитарный фактор роста (PDGF), липополисахаридов микробных клеток, киназы ERK $\frac{1}{2}$, p38 MAPK, ангиотензина II, интерферона γ . По данным М.М.Батюшина, 2017 экспрессию MCP-1 индуцируют повышение концентрации глюкозы, гипоксические явления головного мозга. Результатом исследований экспрессии MCP у экспериментальной модели инсульта является обнаружение гипоксии-индуцибельного фактора (hypoxia-inducible factor-1, или HIF-1), стимулирующего экспрессию фактора [11]. Имеются данные, что уровень концентрации MCP может свидетельствовать о степени выраженности ЭД [95]. Реакция эндотелиоцитов на активацию продукции MCP выражается в стимуляции адгезивной функции, что влияет на увеличение атерогенного и тромбоэмболического эффекта [183].

MCP-1 имеет большое значение в процессе воспаления, где является активатором синтеза других факторов воспалительного процесса, что индуцирует прогрессирование патологических изменений. А.В.Прохин доказал, что цитокин в здоровых сосудах отсутствует, но при атеросклеротических процессах его экспрессия повышена [103].

С.П. Чумакова отмечает повышение экспрессии MCP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца [135].

В.А. Бунин с соавторами наблюдали повышение концентрации MCP-1 соответственно стадиям заболевания и сделали заключение о возможности малоинва-

живной диагностики развития ИБС с дифференциацией по стадиям заболевания [17].

Повышение концентрации МСР описано при ревматоидном артрите, воспалительных процессах в костной ткани и аллергических процессах. Увеличение показателей МСР наблюдалось рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера [110].

Несмотря на тот факт, что большинство данных подтверждают роль МСР-1 в развитии патологии, связанной с ожирением, в некоторых исследованиях наблюдаются неоднозначные результаты. Так, в экспериментах Ю.И. Рагино с соавторами был обнаружен более низкий уровень концентрации МСР-1 у пациентов с сочетанием абдоминального ожирения и ишемической болезни сердца в сравнении с пациентами с абдоминальным ожирением [106; 142].

В исследованиях Т.В. Кириченко доказано, что при сахарном диабете отмечается значительное повышение МСР-1, что свидетельствует об участии фактора в патофизиологии заболевания [49].

По данным Sauriasari R , 2021 [209] и Zhao J, 2023 [226] концентрация МСР-1 зависит от развивающихся осложнений заболевания.

Имеются данные о двойной роли моноцитарного хемоатранктанта при опухолевом процессе: в начальной стадии МСР обеспечивает функцию иммунобиологического надзора, на более поздних этапах - поддержание роста и метастазирования опухоли [75]. Установлено, что прерывание взаимодействия МСР с его рецепторами угнетает прогрессирование и метастазирование опухоли [76].

J.R Huie установил, что в структурах центральной нервной системы синтез моноцитарного хемоатранктанта осуществляется целым рядом клеток, в том числе нейронами, астроцитами, микроглией и эндотелиоцитами [175]. МСР-1 прямо или косвенно вовлекается в механизмы заболеваний нервной системы, в основе которых находится нейровоспаление и нейродегенерация. МСР-1 способен проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать активацию развития и прогрессирования различных заболеваний, в том числе ишемических процессов в головном мозге, кровоизлияний [8].

Результатом исследовательских работ О.В.Воробьевой (2021) по депрессии стало выявление связи между повышением концентрации в крови МСР и выраженностью клинических симптомов депрессии [22].

Кьяра Черри с соавторами в своих исследованиях эпилепсии продемонстрировала, что МСР является ключевым медиатором в молекулярных путях, которые связывают периферическое воспаление с повышенной возбудимостью нейронов. При внутримозговом введении анти-МСР-антител наблюдалось купирование эпилептоидных припадков [173].

А.В.Москалёв доказал, что прогрессирующее нарастание МСР-1 при средней и тяжелой степени черепно-мозговой травмы может служить прогностическим маркером МСР-1 тяжести травмы [84]. Di Battista AP (2016) с соавторами наблюдали повышенный синтез цитокина при неблагоприятном исходе заболевания. При лёгкой степени травмы экспрессия МСР выражена в меньшей степени [164].

Ряд авторов описывает участие МСР в патологических процессах при эпилепсии, хронической ишемии головного мозга, болезни Альцгеймера [54; 184].

Увеличение концентрации в крови МСР-1 свидетельствует о первых признаках патологических изменений сосудов, что в дальнейшем приводит к апоптозу [105].

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что моноцитарный хемоаттрактантный протеин принимает непосредственное участие в развитии и прогрессировании различных заболеваний практически всех систем организма человека и обладает достаточно весомым диагностическим потенциалом.

Внедрение МСР-1 как биологического маркера в клиническую практику существенно расширило бы возможности диагностики многих заболеваний, позволило бы проводить мониторинг прогрессирования патологических проявлений, сопутствующей коморбидной патологии и контроль эффективности терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика групп наблюдения

Работа проводилась в период с 2018 по 2025 год на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России» (зав. кафедрой – д.м.н., профессор О.А. Башкина), ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой (главный врач – Симонян А.М.), ГАУ АО АОСРЦ «Русь» (директор – заслуженный врач России С.К. Березин), ГБУЗ АО «ДГП № 3» (главный врач – Минакова Г.М.).

Проведение клинического исследования было одобрено этическим комитетом Астраханского государственного медицинского университета (протокол № 12 от 07.11.2017 г). От всех родителей пациентов, принимавших участие в исследовании, было получено информированное согласие на участие в исследовании.

В проспективном обсервационном исследовании принимали участие 128 детей в возрастной категории от 1 до 3 лет с разными формами детского церебрального паралича. Медиана возраста составила 2 [1; 3] года.

В контрольной группе обследовано 46 условно здоровых детей в возрасте от 1 до 3 лет: 28 (60,9%) мальчиков и 18 (39,1%) девочек. У детей контрольной группы в течение 4 недель, предшествовавших обследованию, не отмечалось признаков (или симптомов) вирусных и/или бактериальных инфекций.

Критериями включения в исследование были: диагноз ДЦП, подтвержденный документально, со следующими формами: спастическая диплегия, спастический гемипарез, двойная гемиплегия, дискинетическая форма, атаксическая форма разных степеней тяжести; отсутствие в течение последних 6 месяцев инъекций ботулотоксина типа А; или приёма пероральных миорелаксантов в срок менее чем за 1 месяц до исследования.

Критерии исключения: наличие фотосенситивных эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме, острые воспалительные процессы, грубая задержка нервно-психического развития.

Все наблюдаемые дети обследованы общепринятыми клинико-лабораторными и инструментальными методами в соответствии с клиническими рекомендациями «Детский церебральный паралич у детей», утверждёнными Министерством здравоохранения Российской Федерации (2016) [34].

2.2 Методы исследования больных

Клинико-anamnestический метод. Клиническое исследование проводили с включением сбора анамнеза, физикального осмотра, анализа материалов медицинской документации (историй болезней, выписки из амбулаторных карт больного, выписки из реабилитационных центров, заключения узких специалистов – кардиолога, офтальмолога, невролога, логопеда).

В ходе анализа оценивали:

- течение беременности и состояние здоровья матери (акушерско-гинекологический анамнез матери, наличие хронической фетоплацентарной недостаточности, гестоза, хронической внутриутробной гипоксии плода, многоводия или маловодия, сопутствующей инфекции и соматической патологии);
- состояние ребёнка при рождении (гестационный возраст, антропометрические данные, оценка по шкале Апгар, особенности проведения первичной реанимационной помощи, длительность и методы проведения респираторной поддержки), наличие сочетанной и сопутствующей патологии (ретинопатия недоношенных, врождённые пороки сердца, анемия недоношенных) в постнеонатальном периоде.

Целью физикального обследования являлось определение тяжести состояния ребёнка, особенностей нервно-психического и моторного развития, наличия коморбидной патологии.

Инструментальные методы включали в себя стандартизированные методы инструментального обследования:

1. Электрокардиография (ЭКГ) является одним из главных методов диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы. Указанный метод позволяет

выявить признаки коронарной недостаточности, нарушений ритма сердца и проводимости, гипертрофии различных отделов, состояние функций автоматизма, возбуждения и проводимости сердечной мышцы.

2. Электроэнцефалография является одним из методов исследования функциональной активности головного мозга с помощью регистрации разности электрических потенциалов, возникающих в процессе его жизнедеятельности. Регистрирующие электроды располагают в определённых областях головы так, чтобы на записи были представлены все основные отделы мозга. Получаемая запись - электроэнцефалограмма (ЭЭГ) – является суммарной электрической активностью многих миллионов нейронов, представленной преимущественно потенциалами дендритов и тел нервных клеток: возбуждательными и тормозными постсинаптическими потенциалами и частично - потенциалами действия тел нейронов и аксонов. На ЭЭГ регистрируется электрическая активность мозга, генерирующаяся в коре, синхронизирующаяся и модулирующаяся таламусом и ретикулярными активизирующими структурами. Особенно значимым ЭЭГ-обследование оказывается при выявлении эпилептической активности, указывающей на предрасположенность к судорожным состояниям.

3. ЭХО-ЭГ (эхоэнцефалография или эхоэнцефалоскопия) – метод исследования головного мозга с помощью ультразвука. Эхоэнцефалография (ЭхоЭГ) - метод, основанный на регистрации ультразвука, отражённого от границ внутричерепных образований и сред с различным акустическим сопротивлением (кости черепа, мозговое вещество, кровь, цереброспинальная жидкость). Наиболее информативным показателем наличия в супратенториальном пространстве объёмного патологического очага (опухоль, абсцесс, локальный отёк мозга, внутричерепная гематома) следует считать смещение срединного М-эха в сторону, противоположную расположению этого очага. Появление на ЭхоЭГ большого количества отражённых сигналов между начальным комплексом и сигналом М-эха указывает на вероятное наличие отёка головного мозга.

Все дети обследованы в соответствии с общепринятыми клинико-лабораторными методами и стандартами обследования:

- общеклинические анализы (общий анализ крови и мочи, копрограмма);
- биохимический анализ крови (общий белок, общий и конъюгированный билирубин, глюкоза крови, АЛТ, АСТ).

Дополнительные методы исследования включали в себя:

Определение уровня эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), моноцитарного хемоаттрактанта -1 (MCP-1) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, с использованием диагностических наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). В качестве биологического материала использовались образцы сыворотки периферической крови.

Применение иммуноферментного анализа (ИФА) с высокочувствительным диагностическим набором реагентов от компании «Вектор-Бест» (Новосибирск) даёт возможность обеспечить высокую точность и специфичность определения концентраций VEGF и MCP-1. Метод базируется на принципе связывания антигена (VEGF или MCP-1) со специфическими антителами, иммобилизованными на твёрдой фазе, с последующим детектированием образовавшегося комплекса посредством ферментативной реакции, приводящей к изменению цвета. Методика позволяет обнаружить даже минимальные концентрации анализируемых белков, что особенно важно при исследовании ранних стадий заболеваний или при прогностических оценках.

Сыворотка периферической крови, выбранная в качестве биологического материала, является стандартным и легко доступным источником для определения уровня многих биомаркеров. В исследовании строго соблюдались протоколы забора крови и осуществлялась быстрая обработка образцов для минимизации деградации белков и предотвращения гемолиза, который может повлиять на концентрацию анализируемых веществ. Центрифугирование для отделения сыворотки от форменных элементов крови и последующее хранение при низких температурах (-80°C) способствовало сохранению стабильности VEGF и MCP-1 до момента проведения анализа.

Полученные количественные данные по уровням VEGF и MCP-1 в сыворотке крови затем подвергались статистической обработке и интерпретации в контексте клинической картины, стадии заболевания и прочих условий.

Отсутствие единого мнения в литературных источниках по поводу нормативных данных моноцитарного хемоаттрактанта (MCP-1) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), обусловленное различиями в методологии определения и популяционных характеристиках, предполагало необходимость решения вопроса об определении референсных значений для указанных биомаркеров. В связи с чем нами была обследована контрольная группа условно здоровых детей в количестве 46 человек для создания базы данных локальных референсных решений.

Определение локальных референсных значений в сопоставимой по полу и возрасту группе детей, по нашему мнению, позволило не только повысить диагностическую ценность этих показателей при оценке эндотелиальной дисфункции и воспалительных реакций у детей ДЦП и условно-здоровых детей, но и создать основу для межлабораторной стандартизации. В перспективе это обеспечит более точную интерпретацию результатов в рамках клинических исследований и рутинной лабораторной диагностики, что является критически важным для персонализированного подхода в терапии заболеваний, в которых наличие эндотелиальной дисфункции является патогенетически важным.

2.3. Методы статистической обработки

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (США).

Все количественные признаки в группах и отдельных подгруппах проверялись на нормальность распределения с использованием частотных гистограмм, критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В связи с непараметрическим распределением количественные показатели представлены в виде медианы и

интерквартильного размаха – $Me [Q1; Q3]$. Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения количественных данных в двух несвязанных группах применен критерий Манна-Уитни, для сравнения непрерывных данных в группах, количество которых три и более – применяли критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности выполнялось при значениях ожидаемого явления более 10 – с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, при значениях ожидаемого явления менее 10 – с помощью точного критерия Фишера, с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Для группировки изученных показателей с целью формирования фенотипов больных с ДЦП был применен двухэтапный кластерный анализ.

2.4. Постановка основного диагноза и формы заболевания

Диагноз детского церебрального паралича устанавливался на основании анамнеза, клинического осмотра врачом-неврологом отделения неврологии ГУЗ АО ОДКБ им.Силищевой Н.Н. Формулировка диагноза основывалась на тщательном анализе анамнестических данных, результатах всестороннего клинического осмотра и оценке специфических неврологических симптомов. Вариант ДЦП определялся строго в соответствии с классификацией, разработанной К.А. Семеновой в 1978 году. Эта классификация, являющаяся общепринятой в отечественной неврологии, предусматривает разделение на спастическую диплегию, двойную гемиплегию, гиперкинетическую форму, гемипаретическую форму и атаксическую форму. Такой подход позволил стандартизировать оценку и обеспечить сопоставимость данных между различными группами пациентов.

Степень выраженности детского церебрального паралича также была детализирована. Анализ клинической картины и результатов психомоторного тестирования выявил, что среди обследованных детей преобладает средняя степень тяжести, которая составила 62% (79 пациентов). Тяжёлая степень ДЦП была диагностирована у 16% (21 пациент), лёгкая степень – 22% (28 пациентов).

Кроме того, для каждого ребёнка была проведена оценка двигательных возможностей с использованием международно признанной шкалы GMFCS (Gross Motor Function Classification System). Эта шкала позволяет объективно классифицировать уровень развития крупной моторики у детей с ДЦП, что имеет решающее значение для планирования реабилитационных мероприятий и прогнозирования дальнейшего развития.

Для всех детей был проведён анализ уровня их двигательной активности, основанный на признанной классификации GMFCS (Gross Motor Function Classification System). Эта система, предложенная R. Palisano в 1997 году, оценивает степень развития моторики и способности к передвижению в быту, распределяя детей по пяти уровням в рамках пяти возрастных категорий.

Уровни развития моторики представлены следующим образом:

I уровень: ходьба без видимых ограничений.

II уровень: ходьба с определенными затруднениями.

III уровень: ходьба с использованием вспомогательных ручных средств.

IV уровень: возможность использования моторизированных средств передвижения при ограниченной самостоятельной мобильности.

V уровень: полная зависимость от сопровождающих, требующая перевозки в коляске или инвалидном кресле.

Дети первого уровня имели лишь незначительные нарушения в двигательной сфере. В отличие от них, пациенты пятого уровня полностью утратили способность к самостоятельному передвижению, не владели навыками самообслуживания и остро нуждались в сторонней помощи.

Развёрнутый диагноз и классификация вариантов ДЦП, а также детальная оценка степени тяжести и уровня двигательного развития, создают комплексное

представление о состоянии каждого ребёнка, что является основой для разработки индивидуализированных программ реабилитации и определения дальнейшей тактики ведения.

2.5. Характеристика клинических наблюдений

В таблице 2.1. представлены результаты оценки гендерной характеристики детей с разными формами ДЦП.

Таблица 2.1 – Гендерная характеристика пациентов (n=128)

Группа наблюдения (Форма ДЦП)	Мальчики n=78		Девочки n=50		p
	N	%	n	%	
ДЦП, спастическая диплегия, n=54	35	44,9	19	38	0,024
ДЦП, спастический гемипарез, n=34	22	28,2	12	24	
ДЦП, двойная гемиплегия, n=18	9	11,5	9	18	
ДЦП, дискинетическая форма, n=12	10	12,8	2	4	
ДЦП, атаксическая форма, n=10	2	2,6	8	16	

Как видно из таблицы 2.1, количество мальчиков в группе детей со спастической диплегией составило 35 человек (44,9%), девочек – 19 (38%); в группе со спастическим гемипарезом число мальчиков составило 22 человека (28,2%), девочек 12 (24%); при двойной гемиплегии мальчиков – 9 (11,5%), девочек – 9 (18%), при дискинетической форме – мальчиков – 10 (12,8%), девочек – 2 (4%), при атаксической форме – мальчиков 2 (2,6%), девочек 8 (16%). Данные являются сопоставимыми (p=0,024).

Результаты частоты встречаемости коморбидной патологии представлены в таблице 2.2

Таблица 2.2 – Частота встречаемости коморбидной патологии в наблюдаемых группах (n=128)

Коморбидная патология	Форма ДЦП					p
	Спастическая диплегия, n=54	Спастический гемипарез, n=34	Двойная гемиплегия, n=18	Дискинетическая форма, n=12	Атаксическая форма, n=10	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	36 (66,6%)	14 (41,2%)	11 (61,1%)	6 (50%)	4 (40%)	0,253
Заболевания опорно-двигательного аппарата	23 (42,6%)	11 (32,4%)	1 (8,3%)	3 (16,7%)	2 (20%)	0,072
Заболевания глаз	24 (44,4%)	18 (52,9%)	1 (8,3%)	12 (66,7%)	7 (70%)	0,012
Заболевания дыхательной системы	6 (11,1%)	3 (8,8%)	0	5 (27,8%)	2 (20%)	0,151

В таблице 2.2 отражены виды коморбидной патологии у детей при разных формах детского церебрального паралича. Среди наиболее часто встречающихся заболеваний отмечены заболевания сердечно-сосудистой системы, вариация частоты которых колеблется от 40% при атаксической форме до 66,6% при спастической диплегии. Статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p=0,253$).

Среди заболеваний опорно-двигательного аппарата лидирующую позицию занимает спастическая диплегия (42,6%), за которой следует спастический гемипарез (32,4%). Вызывают интерес низкие значения распространенности данной патологии при двойной гемиплегии (8,3%), что, возможно, связано с более тяжёлым первичным поражением нервной системы и, соответственно, более низкой активностью ребёнка. Различия между группами не являются статистически значимыми ($p=0,072$).

При проведении анализа заболеваний глаз наблюдается закономерность к более высокой частоте патологии при дискинетической (66,7%) и атаксической (70%) формах ДЦП, а также при гемипарезе (52,9%). При спастической диплегии

отмечается значительный уровень заболеваемости (44,4%), в то время как при двойной гемиплегии отмечен всего один случай (8,3%), что, по-видимому, также связано с тяжестью общего состояния.

Показатель частоты заболеваний дыхательной системы меньше по сравнению с вышеуказанной патологией. Наибольшее количество патологии зафиксировано при дискинетической (27,8%) и атаксической (20%) формах ДЦП. При спастической диплегии и спастическом гемипарезе отмечены более низкие значения. Данные сопоставимы ($p=0,151$).

При изучении состояния здоровья детей изменений в функционировании других органов и систем не обнаружено, что является показателем того, что детский организм в целом справляется со своими задачами, а основные патологические процессы, если они и присутствуют, то носят локальный характер и не вызывают серьёзных отклонений.

Таким образом, на основании анализа таблицы 2.2 можно сделать заключение о значительном уровне коморбидной патологии при церебральном параличе, при этом наиболее распространёнными являются сердечно-сосудистая патология и заболевания глаз. Наличие или отсутствие статистически значимых различий в распространённости патологии между формами ДЦП требует дальнейших исследований для разработки персонализированных подходов к реабилитации и комплексному подходу в ведении пациентов.

В таблице 2.3 представлены характеристики акушерско-гинекологического анамнеза матерей детей с разными формами ДЦП.

Таблица 2.3 – Общая характеристика акушерско-гинекологических характеристик матерей детей с коморбидной патологией с разными формами ДЦП

Характеристика матерей	Форма ДЦП					p
	Спастическая диплегия, n=54	Спастический гемипарез, n=34	Двойная гемиплегия, n=18	Дискинетическая форма, n=12	Атаксическая форма, n=10	
Возраст матери, Ме [Q1; Q3]	27 [24; 35,5]	24 [22; 30]	32 [25; 39]	24 [22,5; 28,5]	30,5 [26; 37]	0,591

Продолжение таблицы 2.3

Характеристика матерей	Форма ДЦП					p
	Спастическая диплегия, n=54	Спастический гемипарез, n=34	Двойная гемиплегия, n=18	Дискинетическая форма, n=12	Атаксическая форма, n=10	
Угроза прерывания, n (%)	28 (51,9)	12 (35,3)	5 (27,8)	6 (50)	6 (60)	0,248
Патология беременности, n (%)	48 (88,9)	26 (76,5)	18 (100)	11 (91,7)	9 (90)	0,141
Беременность по счету:						0,014
1-я	20 (37)	9 (26,5)	4 (22,2)	5 (41,7)	3 (30)	
2-я	19 (35,2)	14 (41,2)	5 (27,8)	4 (33,3)	1 (10)	
3-я	10 (18,5)	4 (11,8)	3 (16,7)	2 (16,7)	1 (10)	
4-я и более	5 (9,4%)	7 (20,5%)	6 (33,4%)	1 (8,3)	5 (50%)	
Роды по счету:						<0,001
1-е	22 (41,5)	13 (38,2)	9 (50)	5 (45,5)	4 (40)	
2-е	24 (45,3)	16 (47,1)	4 (22,2)	3 (27,3)	1 (10)	
3-и	4 (7,5)	5 (14,7)	3 (16,7)	3 (27,3)	0	
4-е	3 (5,7)	0	2 (11,1)	0	5 (50)	

Как видно на представленной выше таблице, медиана возраста матери ребёнка со спастической диплегией составила 27 [24; 35,5] лет, со спастическим гемипарезом 24 [22; 30] года, с двойной гемиплегией 32 [25; 39] года, с дискинетической формой 24 [22,5; 28,5] года, 30,5 [26; 37] лет с атаксической формой. Данные являются сопоставимыми ($p=0,591$).

Угроза прерывания беременности зарегистрирована у 28 (51,9%) женщин, дети которых наблюдаются с диагнозом ДЦП, спастическая диплегия, у 12 (35,3%) женщин с детьми со спастическим гемипарезом, у 5 (27,8%) женщин с детьми с двойной гемиплегией, у 6 (50%) с дискинетической формой, у 6 (60%) с атаксической формой. Данные сопоставимы ($p=0,248$).

Патология беременности (заболеваемость и патологические состояния беременных, угроза прерывания) зарегистрирована у большинства женщин, дети которых в дальнейшем наблюдались по поводу ДЦП, что заметно выше средних значений матерей здоровых детей по литературным данным и собственным

наблюдениям. Так, патология во время беременности отмечена нами у 48 (88,9%) женщин, дети которых наблюдаются с диагнозом ДЦП, спастическая диплегия, у 26 (76,5%) женщин с детьми со спастическим гемипарезом, у 18 (100%) женщин с детьми с двойной гемиплегией, у 11 (91,7%) с дискинетической формой, у 9 (90%) с атаксической формой. Данные в наших группах пациентов с ДЦП между собой сопоставимы ($p=0,141$), однако требуют дальнейших исследований по отдельным нозологическим группам заболеваний и патологических состояний во время беременности, для повышения эффективности антенатальной профилактики ДЦП.

Беременность была первой для 20 (37%) матерей детей со спастической диплегией, для 9 (26,5%) матерей со спастическим гемипарезом, для 4 (22,2%) с двойной гемиплегией, для 5 (41,7%) с дискинетической формой, для 3 (30%) с атаксической формой.

Беременность была второй для 19 (35,2%) женщин с детьми со спастической диплегией, для 14 (41,2%) со спастическим гемипарезом, для 5 (27,8%) с двойной гемиплегией, для 4 (33,3%) с дискинетической формой, для 1 (10%) с атаксической формой.

Беременность была третьей для 10 (18,5%) матерей детей со спастической диплегией, для 4 (11,8%) матерей со спастическим гемипарезом, для 3 (16,7%) с двойной гемиплегией, для 2 (16,7%) с дискинетической формой, для 1 (10%) с атаксической формой.

Четыре и более беременности зарегистрированы у 5 (9,4%) матерей детей со спастической диплегией, 7 (20,5%) матерей детей со спастическим гемипарезом, 6 (33,4%) с двойной гемиплегией, 1 (8,3%) с дискинетической формой, 5 (50%) атаксической формой. Данные являются сопоставимыми ($p=0,014$).

Роды по счёту являлись первыми для 22 (41,5%) матерей, дети которых наблюдались с диагнозом ДЦП, спастическая диплегия, для 13 (38,2%) матерей детей со спастическим гемипарезом, для 9 (50%) с двойной гемиплегией, для 5 (45,5%) с дискинетической формой, для 4 (40%) с атаксической формой.

Вторыми роды были для 24 (45,3%) матерей детей со спастической диплегией, для 16 (47,1%) матерей со спастическим гемипарезом, для 4 (22,2%) с двой-

ной гемиплегией, для 3 (27,3%) с дискинетической формой, для 1 (10%) с атаксической формой.

Третьи роды по счёту были для 4 (7,5%) матерей в группе со спастической диплегией, для 5 (14,7%) матерей со спастическим гемипарезом, для 3 (16,7%) с двойной гемиплегией, для 3 (27,3%) с дискинетической формой.

Четыре и более родов зарегистрировано у 3 (5,7%) матерей детей со спастической диплегией, у 2 (11,1%) матерей детей с двойной гемиплегией и 5 (50%) с атаксической формой. Данные являются статистически значимыми ($p < 0,001$).

Возрастные особенности матерей, дети которых страдают различными формами церебрального паралича, представляют собой значимый материал для дальнейшего изучения. Необходимо отметить, что, несмотря на наблюдаемые вариации в возрастном аспекте матерей при разных формах ДЦП, статистически значимых различий выявлено не было. Данное наблюдение показывает многофакторную природу развития детского церебрального паралича, в которой, возраст матери, вероятно, не играет главной роли, а является лишь одним из предрасполагающих факторов.

Хотя статистически значимые различия в возрасте матерей отсутствовали, наблюдается закономерность к более молодому возрасту матерей при спастическом гемипарезе и дискинетической форме, а также более старшему возрасту при двойной гемиплегии и атаксической форме. Полученные данные могут стать основой для формирования предположений о взаимосвязи между возрастом родителей и специфическими патерногенетическими механизмами, оказывающими воздействие на формирование эмбриона.

Высокий уровень патологии беременности у матерей детей с ДЦП, особенно при двойной гемиплегии, демонстрирует важность пренатальной диагностики и профилактики осложнений. Несмотря на то, что статистически значимые отличия не обнаружены, высокая частота патологии беременности матерей наблюдаемых пациентов может указывать на то, что подобное состояние оказывает негативное влияние на пре- и постнатальное развитие ребёнка и является одним из паттернов ДЦП, независимо от его формы.

Выявленные статистически значимые различия в числе беременностей и порядковой численности родов являются одними из наиболее интересных итогов проведённого анализа. Так, первая беременность чаще приводит к рождению детей со спастической диплегией и дискинетической формой, тогда как четвёртые и более беременности коррелируют с атаксической формой и двойной гемиплегией. Возможно, последовательность беременностей и их число связаны с различными механизмами формирования ДЦП, что открывает новые направления для исследований и клинической практики.

В таблице 2.4 представлена клинико-anamнестическая характеристика детей с разными формами ДЦП.

Как видно из таблицы 2.4, статистически значимые различия выявлены по показателям гестационного возраста, средней массы при рождении, средней оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, частоте встречаемости патологии зрения.

Таблица 2.4 – Клинико-anamнестическая характеристика детей с коморбидной патологией с разными формами ДЦП

Характеристика детей	Форма ДЦП					p
	Спастическая диплегия, n=54	Спастический гемипарез, n=34	Двойная гемиплегия, n=18	Дискинетическая форма, n=12	Атаксическая форма, n=10	
Гестационный возраст, нед., Me [Q1; Q3]	32 [29; 38] Мин. – 28 Макс. – 42	37 [32; 38] Мин. – 27 Макс. – 38 p1=0,221	37 [31; 38] Мин. – 22 Макс. – 38 p1=1,0 p2=1,0	37 [36; 38] Мин. – 34 Макс. – 44 p1=0,09 p2=1,0 p3=1,0	38 [37; 38] Мин. – 36 Макс. – 48 p1=0,016 p2=1,0 p3=0,507 p4=1,0	0,004
Масса при рождении, г, Me [Q1; Q3]	1962,5 [1380; 3050] Мин. – 860 Макс. – 3850	2870 [1700; 3350] Мин. – 985 Макс. – 4250 p1=0,08	2800 [1710; 3350] Мин. – 950 Макс. – 3500 p1=1,0 p2=1,0	3150 [2570; 3410] Мин. – 2400 Макс. – 4200 p1=0,016 p2=1,0 p3=1,0	3110 [2900; 3430] Мин. – 2530 Макс. – 3500 p1=0,028 p2=1,0 p3=1,0 p4=1,0	0,001

Продолжение таблицы 2.4

Средняя оценка по Апгар 1 минута, Ме [Q1; Q3]	5,5 [3; 7] Мин. – 0 Макс. – 8	6 [4; 7] Мин. – 2 Макс. – 8 p1=0,744	4 [2; 4] Мин. – 2 Макс. – 8 p1=1,0 p2=0,09	6 [3; 7] Мин. – 1 Макс. – 8 p1=1,0 p2=1,0 p3=1,0	7 [6; 7] Мин. – 6 Макс. – 8 p1=0,179 p2=1,0 p3=0,027 p4=0,983	0,014
Оценка по Апгар 1 минута: 7-9 баллов 3-6 баллов 0-3 балла	19 (35,2) 19 (35,2) 16 (27,8)	15 (44,1) 13 (38,2) 6 (17,6)	4 (22,2) 6 (33,3) 8 (44,5)	4 (33,4) 5 (41,6) 3 (25)	7 (70) 3 (30)	0,021
Средняя оценка по Апгар 5 минут, Ме [Q1; Q3]	7 [5; 8] Мин. – 2 Макс. – 9	7 [6; 8] Мин. – 3 Макс. – 9 p1=0,515	5 [4; 6] Мин. – 3 Макс. – 9 p1=1,0 p2=0,102	7 [5; 8] Мин. – 3 Макс. – 9 p1=1,0 p2=1,0 p3=1,0	8 [8; 8] Мин. – 7 Макс. – 8 p1=0,05 p2=1,0 p3=0,011 p4=0,852	0,006
Оценка по Апгар 5 минут 7-9 баллов 4-6 баллов 0-3 балла	30 (55,6) 15 (27,8) 9 (16,7)	24 (70,6) 9 (26,5) 1 (2,9)	4 (22,3) 13 (72,2) 1 (5,6)	8 (66,7) 2 (16,7) 2 (16,7)	10 (100)	0,025
ЗПР, n (%)	40 (74,1)	20 (58,8)	18 (100)	8 (66,7)	8 (80)	0,028
Заболевания глаз, n (%)	24 (44,4)	18 (52,9)	12 (66,7)	1 (8,3)	7 (70)	0,012
Заболевания опорно-двигательного аппарата	23 (42,6)	11 (32,4)	3 (16,7)	1 (8,3)	2 (20)	0,072

В группе детей с диагнозом спастическая диплегия, средний срок родоразрешения составил 32 недели. У детей со спастическим гемипарезом, двойной гемиплегией, дискинетической формой ДЦП указанный показатель отмечен в количестве 37 недель. Наибольший срок родоразрешения наблюдался у детей с атаксической формой ДЦП — 38 недель, что является статистически значимым отличием от группы спастической диплегии ($p=0,016$). Сравнительный анализ по методу Краскела-Уоллиса подтвердил статистическую значимость различий между группами ($p=0,004$), указывая на неоднородность сроков родоразрешения в зависимости от формы заболевания.

При анализе массы при рождении были обнаружены статистически значимые различия. У детей со спастической диплегией значения были значительно

ниже по сравнению с атаксической формой ($p1=0,028$) и дискинетической формой ($p1=0,016$). Возможно, это показывает корреляцию низкого гестационного возраста и массы тела с данной формой детского церебрального паралича.

Самый низкий показатель оценки по шкале Апгар, отражающей состояние новорожденного при рождении, зарегистрирован у детей с двойной гемиплегией ($p3=0,027$), что указывает на более тяжелое состояние этих детей в перинатальном периоде.

Наиболее часто ЗПР регистрировалась у детей с двойной гемиплегией (100%) и атаксической формой (80%). Однако, статистически сопоставимые данные ($p=0,028$) указывают на то, что ЗПР является характерным признаком всех форм ДЦП.

Заболевания глаз выявлены у большого количества пациентов: 44,4% со спастической диплегией, 52,9% со спастическим гемипарезом и 66,7% с двойной гемиплегией. Наиболее значительные показатели отмечены у детей с атаксической формой (70%), в то время как при дискинетической форме они отмечались реже (8,3%). Заболевания опорно-двигательного аппарата, были зарегистрированы у 42,6% детей со спастической диплегией, 32,4% со спастическим гемипарезом и 16,7% с двойной гемиплегией. В группах дискинетической и атаксической форм эти показатели были ниже (8,3% и 20% соответственно), хотя данные и были сопоставимы ($p=0,072$).

Структура сердечно-сосудистых изменений представлена МАРС, ВПС, в некоторых случаях отмечалась сочетанная патология (Таблица 2.5).

Как видно из таблицы 2.5, статистически значимые различия выявлены по частоте развития ВПС и сочетанной патологии.

МАРС выявлена у 24 (44,4%) детей со спастической диплегией, у 14 (41,2%) детей со спастическим гемипарезом, у 7 (38,9%) детей с двойной гемиплегией, у 6 (50%) с дискинетической формой. Данные являются сопоставимыми ($p=0,297$).

ВПС зарегистрирован у 4 (7,4%) детей со спастической диплегией, у 2 (20%) детей с атаксической формой. Данные сопоставимы ($p=0,044$).

Таблица 2.5 – Структура сердечно-сосудистой патологии у детей

	Форма ДЦП				
	Спастическая диплегия, n=54	Спастический гемипарез, n=34	Двойная гемиплегия, n=18	Дискинетиче- ская форма, n=12	Атаксическая форма, n=10
МАРС, n (%)	24 (44,4)	14 (41,2)	7 (38,9)	6 (50)	0
ВПС, n (%)	4 (7,4)	0	0	0	2 (20)
Сочетанная патология, n (%)	8 (14,8)	0	4 (22,2)	0	2 (20)
Итого	36 (66,6)	14 (41,2)	11 (61,1)	6 (50)	4 (40)

Примечание: различия сопоставимы: p (МАРС) = 0,297, p (ВПС) = 0,044; p (сочетанная патология) = 0,043

Сочетанная патология выявлена у 8 (14,8%) детей со спастической диплегией, у 4 (22,2%) детей с двойной гемиплегией, у 2 (20%) детей с атаксической формой.

Отмечается высокий уровень распространённости малой аномалии развития сердца (МАРС) при всех формах ДЦП. Частота встречаемости МАРС варьирует от 38,9% при двойной гемиплегии до 50% при дискинетической форме. Статистически значимых различий между группами нами выявлено не было, что, возможно, указывает на схожие патогенетические механизмы. При этом следует отметить, что уровень распространённости МАРС у здоровых детей варьирует по данным разных источников в пределах 10–25% [86; 124].

МАРС в ряде случаев является основой кардиоваскулярной патологии у детей, однако ряд исследователей полагает, что это вариант нормы или пограничное состояние [107]. Вместе с тем МАРС за определённый период времени может стать либо источником осложнений, либо усугублять течение основного патологического процесса, что в случае ДЦП может серьёзно осложнять состояние пациента. МАРС может интенсифицировать хроническую гипоксию мозга и оказывать отрицательное влияние на когнитивные способности.

Врожденные пороки сердца (ВПС) обнаружены у меньшего числа наблюдаемых пациентов, распространённость выше в группе с атаксической формой ДЦП (20%) по сравнению со спастической диплегией (7,4%). Показательно, что срав-

нение данных для ВПС продемонстрировало статистически значимые различия в группе детей с атаксической формой ДЦП ($p=0,044$), что требует дальнейшего изучения и, возможно, пересмотра диагностических подходов или реабилитационных стратегий для данной категории пациентов.

Сочетанная патология, представленная комбинацией нескольких нарушений, также встречалась с различной частотой. Наибольшее количество случаев зарегистрировано у детей с двойной гемиплегией (22,2%) и атаксической формой (20%), тогда как при спастической диплегии этот показатель составил 14,8%. Полученные результаты указывают на комплексный характер нарушений у детей с ДЦП и важности персонализированного подхода к реабилитации.

Таблица 2.6 – Показатели гемограммы у детей с коморбидной патологией с разными формами ДЦП

Показатель	Форма ДЦП				
	Спасти- ческая диплегия, n=54	Спастический гемипарез, n=34	Двойная гемиплегия, n=18	Дискинетиче- ская форма, n=12	Атаксическая фор- ма, n=10
Эритроциты, Ме [Q1; Q3]	4,45 [4,31; 4,57]	4,43 [4,31; 4,7]	4,31 [4,02; 4,45]	4,25 [4,19; 4,67]	4,46 [4,07; 4,65]
Гемоглобин, г/л, Ме [Q1; Q3]	126 [121; 134]	127,5 [123; 132]	125 [121; 131]	125 [119,5; 137,5]	127 [125; 133]
Лейкоциты, Ме [Q1; Q3]	6,6 [6,1; 7,4]	5,7 [5,2; 7,7]	6,4 [5,9; 8,4]	7,78 [5,1; 10,15]	6,75 [5,97; 8,1]
Тромбоциты, Ме [Q1; Q3]	265 [235; 292]	232 [213; 310]	236 [225; 316]	252 [231; 327]	259,5 [197; 311]
СОЭ, мм/ч, Ме [Q1; Q3]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	4,5 [3; 7]	5 [3; 6]	5,5 [2; 8]

Примечание: различия сопоставимы: p (эритроциты) = 0,194, p (гемоглобин) = 0,988; p (лейкоциты) = 0,456; p (тромбоциты) = 0,25; p (СОЭ) = 0,657

Как видно из представленной выше таблицы, в показателях гемограммы патологических изменений и существенных отличий между разными формами ДЦП не выявлено. Это свидетельствует о том, что несмотря на разнообразие клинической картины при разных формах ДЦП, значения гемограммы достаточно стабильны, и применение стандартных клинических анализов крови для дифференциальной диагностики церебрального паралича не информативно.

Подобная однородность может быть обусловлена единством патогенетических механизмов ДЦП, связанных с поражением центральной нервной системы в антенатальном, перинатальном или постнатальном периодах. Специфические изменения, которые развиваются в организме ребёнка, возможно, затрагивают и систему кроветворения, но результаты проведённых рутинных исследований не релевантны. Однако, это не исключает важности гемограммы в комплексной оценке состояния пациента с ДЦП. Количественно-качественные изменения в гемограмме могут быть индикаторами таких состояний как анемия, инфекционные процессы или нарушения свёртываемости крови, которые часто осложняют течение ДЦП.

Дальнейшие исследования в данной области могли бы быть направлены на поиск более специфичных биомаркеров, способных выявить более тонкие различия между формами ДЦП. Возможно, подобные маркеры могут быть представлены в сложных иммунологических или молекулярно-генетических исследованиях. Это позволит усовершенствовать диагностику и создать более персонализированные подходы к лечению и реабилитации пациентов с церебральным параличом, учитывая специфику каждой формы заболевания.

При проведении анализа биохимических показателей сыворотки крови пациентов (таблица 2.7) были выявлены статистически значимые изменения в уровне общего белка, глюкозы и общего билирубина. Подобные отклонения могут быть индикаторами определённых патологических процессов, требующих дальнейшей диагностики и коррекции. Так, снижение или повышение значений общего белка может свидетельствовать о нарушении синтетической функции печени, белково-энергетической недостаточности или повышенном выведении белка из организма. Изменение уровня глюкозы, в свою очередь, является маркером углеводного обмена и указывает на возможное развитие сахарного диабета или нарушение толерантности к глюкозе. Увеличение значений билирубина может быть связано с нарушением функционирования печени, желчного пузыря, системы кроветворения.

Таблица 2.7. Показатели биохимического анализа крови у детей с коморбидной патологией с разными формами ДЦП

Показатель	Форма ДЦП					p
	Спасти- ческая ди- плегия, n=54	Спасти- ческий геми- парез, n=34	Двойная гемипле- гия, n=18	Дискине- тическая форма, n=12	Атаксиче- ская форма, n=10	
Общий белок, г/л, Ме [Q1; Q3]	64,5 [61,6; 69,0]	66,9 [64,2; 69,6] p1=0,095	68,1 [65,3; 71,3] p1=0,305 p2=1,0	65,3 [60,4; 66,2] p1=1,0 p2=0,283 p3=0,408	64,7 [62,5; 67,1] p1=1,0 p2=1,0 p3=1,0 p4=1,0	0,024
Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	4,2 [3,9; 4,3]	4,4 [4,1; 4,6] p1=0,075	4,0 [3,9; 4,4] p1=1,0 p2=0,559	4,2 [4,0; 4,4] p1=1,0 p2=1,0 p3=1,0	4,5 [4,; 4,9] p1=0,756 p2=1,0 p3=1,0 p4=1,0	0,044
АЛТ, Ме [Q1; Q3]	22,0 [19,0; 27,0]	16,9 [15,0; 24,2]	23,1 [21,15;25,4]	24,3 [19,7; 27]	18,9 [15; 26,5]	0,065
АСТ, Ме [Q1; Q3]	29,7 [24,5; 35,0]	27,0 [22,7; 30,4]	24,6 [22,8; 33,6]	31,0 [25,0; 36,1]	30,5 [22,5; 35,3]	0,369
Общий били- рубин, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	12,9 [11,0; 14,7]	13,4 [12,0; 14,6] p1=1,0	14,4 [13,6; 14,9] p1=0,844 p2=1,0	12,0 [11,4; 13,1] p1=1,0 p2=0,875 p3=0,345	16,1 [13,4; 17,4] p1=0,107 p2=0,858 p3=1,0 p4=0,047	0,021

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении в 5-и группах (критерий Краскела-Уоллиса), p₁₋₄ – апостериорные сравнения; p₁ – уровень статистической значимости с при сравнении уровня МСР-1 в данной подгруппе с подгруппой детей с ДЦП, спастической диплегией, p₂ – уровень статистической значимости при сравнении уровня МСР-1 в данной подгруппе с подгруппой детей с ДЦП, спастическим гемипарезом, p₃ – уровень статистической значимости при сравнении уровня МСР-1 в данной подгруппе с подгруппой детей с ДЦП, двойной гемиплегией, p₄ – уровень статистической значимости при сравнении уровня МСР-1 в данной подгруппе с подгруппой детей с ДЦП, дискинетической формой

При этом важно отметить, что общие клинические анализы мочи и копрограммы не выявили каких-либо существенных патологических отклонений. Отсутствие значимых изменений в общем анализе мочи может указывать на отсутствие выраженных нарушений функции почек, мочевыводящих путей или процессов фильтрации и реабсорбции. Это, в свою очередь, снижает вероятность то-

го, что выявленные биохимические отклонения усугубляются или провоцируются почечной патологией.

Отсутствие отклонений в копрограмме показывает отсутствие явных нарушений в функционировании желудочно-кишечного тракта. Отсутствие патологических изменений в кале свидетельствует о том, что проблемы с пищеварением, вероятно, не являются первичной причиной или значимым фактором, влияющим на выявленные биохимические сдвиги.

Таким образом, комбинация изменённых биохимических показателей крови при нормальных результатах анализа мочи и копрограммы предполагает наличие нарушений, локализованных преимущественно в печени, системе желчевыделения или в метаболических путях, связанных с белками и углеводами, которые не сопровождаются явной клинической картиной со стороны почек или ЖКТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. КЛИНИКО – АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ
С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В соответствии с дизайном исследования был проведён сравнительный анализ состояния здоровья детей с коморбидной патологией (КП) с ДЦП, а также акушерско-гинекологических характеристик матерей детей с ДЦП. Сравнительный анализ проводился между группами по каждой форме ДЦП.

В таблице 3.1 представлены результаты оценки акушерско - гинекологических характеристик матерей детей с ДЦП.

Таблица 3.1 – Общая характеристика акушерско-гинекологического анамнеза матерей детей при ДЦП

Критерий	Коморбидная патология, n (%)		p
	Имеется, n=71	Отсутствует, n=57	
Возраст матери, Me [Q1; Q3]	31 [26; 37]	24,5 [22; 27,5]	<0,001
Угроза прерывания, n (%)	34 (53,1)	23 (35,9)	0,075
Патология беременности, n (%)	59 (52,7)	53 (47,3)	0,18
Беременность по счёту:			0,42
1-я	20 (28,2)	20 (35,1)	
2-я	29 (40,8)	15 (26,3)	
3-я	11 (15,5)	9 (15,8)	
4-я и более	11 (15,5)	13 (22,8)	
Роды по счёту:			0,084
1-е	27 (38)	26 (45,6)	
2-е	31 (43,7)	18 (31,6)	
3-и	4 (5,6)	10 (17,5)	
4-е и более	9 (12,7)	3 (5,3)	

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами с наличием и отсутствием коморбидной патологии при данной форме ДЦП (при сравнении количественных показателей – критерий Манна-Уитни, номинальных данных – критерий хи квадрат Пирсона)

Как видно из таблицы 3.1. медиана возраста матери составила 31 [26; 37] год в группе с наличием у детей КП, что статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в группе детей с отсутствием КП, где медиана возраста составила 24,5 [22; 27,5] лет.

Угроза прерывания беременности зарегистрирована у 34 (53,1%) матерей детей с КП и у 23 (35,9%) матерей, у детей которых не выявлена КП, что является сопоставимым ($p = 0,075$). Патология беременности наблюдалась у 59 (52,7%) матерей в группе с КП у детей и у 53 (47,3%) в группе без КП – это было сопоставимо между собой ($p = 0,18$). Беременность была первой для 20 (28,2%) матерей детей с КП и 20 (35,1%) без КП, второй – для 29 (40,8%) матерей детей с КП и 15 (26,3%) без КП, третьей – для 11 (15,5%) с КП и 9 (15,8%) без КП. Четыре и более беременности зарегистрированы у 11 (15,5%) матерей детей с КП и у 13 (22,8%) без КП. Данные являются сопоставимыми ($p = 0,42$).

Роды были первыми для 27 (38%) матерей, у которых дети имели коморбидную патологию и для 26 (45,6%) матерей, у детей которых коморбидная патология отсутствовала, вторыми роды были для 31 (43,7%) матерей с КП и 18 (31,6%) без КП, третьими для 4 (5,6%) с КП и 10 (17,5%) без КП. Четыре и более родов зарегистрированы у 9 (12,7%) матерей детей с КП и 3 (5,3%) без КП. Данные являются сопоставимыми ($p = 0,084$).

Далее нами был проведён сравнительный анализ некоторых показателей состояния здоровья детей с ДЦП с наличием и отсутствием КП (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Состояние здоровья детей с коморбидной патологией при ДЦП

Критерий	Коморбидная патология, n (%)		p
	Имеется, n=71	Отсутствует, n=57	
Гестационный возраст, нед., Me [Q1; Q3]	35 [30,5; 37,5]	38 [32; 38]	0,003
Масса при рождении, г, Me [Q1; Q3]	2315 [1440; 3260]	2925 [2040; 3350]	0,022
Средняя оценка по Апгар 1 минута, Me [Q1; Q3]	6 [3; 7]	6 [4; 7]	0,82
Оценка по Апгар 1 минута:			
7-9 баллов	29 (40,8)	20 (35,1)	0,24
4-6 баллов	20 (28,2)	25 (43,9)	
0-3 балла	22 (30,9)	12 (21)	

Продолжение таблицы 3.2

Критерий	Коморбидная патология, n (%)		p
	Имеется, n=71	Отсутствует, n=57	
Оценка по Апгар 5 минут, Me [Q1; Q3]	7 [4,5; 8]	7 [5; 8]	0,455
Оценка по Апгар 5 минут			0,155
7-9 баллов	42 (59,2)	34 (59,6)	
4-6 баллов	20 (28,2)	19 (33,3)	
0-3 балла	9 (12,7)	4 (7)	

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами с наличием и отсутствием коморбидной патологии при данной форме ДЦП (при сравнении количественных показателей – критерий Манна-Уитни, номинальных данных – критерий хи квадрат Пирсона)

Как видно из таблицы 3.2, срок родоразрешения в группе, где у детей наблюдалась КП, составил 35 [30,5; 37,5] недель, что является статистически значимо меньше ($p < 0,003$) чем в группе с отсутствием КП (38 [32; 38]).

Медиана средней массы тела при рождении у детей с наличием КП составила 2315 [1440; 3260] г, что является статистически значимо меньше ($p = 0,022$) у детей без наличия КП и составило 2925 [2040; 3350] г.

Медиана средней оценки по шкале Апгар на 1 минуте составила 6 [3; 7] баллов у детей с КП и 6 [4; 7] баллов у детей без КП, что является сопоставимым ($p = 0,82$).

Оценку по шкале Апгар на 1 минуте в 7-9 баллов получили 29 (40,8%) детей с КП и 20 (35,1%) без КП, 4-6 баллов – 20 (28,2%) с КП и 25 (43,9%) без КП, 0-3 балла – 22 (30,9%) с КП и 12 (21%) без КП. Данные сопоставимы между собой ($p = 0,24$).

Средняя оценка по шкале Апгар на 5 минуте составила 7 [4,5; 8] баллов в группе детей с КП и 7 [5; 8] баллов в группе детей без КП, что является сопоставимым ($p = 0,455$). Оценку в 7-9 баллов получили 42 (59,2%) детей с КП и 34 (59,6%) без КП, 4-6 баллов – 20 (28,2%) и 19 (33,3%), 0-3 балла – 9 (12,7%) и 4 (7%). Результаты являются сопоставимыми между собой ($p = 0,155$).

Результаты оценки акушерско-гинекологических показателей здоровья матерей детей со спастической диплегией представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Акушерско-гинекологические показатели здоровья матерей детей с диагнозом ДЦП, спастическая диплегия

Критерий	Коморбидная патология, n (%)		p
	Имеется, n=36	Отсутствует, n=18	
Возраст матери, Ме [Q1; Q3]	28 [26; 37]	25,5 [22; 28]	0,017
Угроза прерывания, n (%)	17 (53,1)	11 (50,0)	1,0
Патология беременности, n (%)	29 (90,6)	19 (86,4)	0,678
Беременность по счету:			0,01
1-я	14 (38,8)	6 (33,3)	
2-я	18 (50)	3 (16,7)	
3-я	4 (11,1)	5 (27,7)	
4-я	0	4 (22,2)	
Роды по счету:			0,004
1-е	15 (41,7)	8 (44,4)	
2-е	21 (58,3)	5 (27,8)	
3-и	0	3 (16,7)	
4-е	0	2 (11,1)	

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами с наличием и отсутствием коморбидной патологии при данной форме ДЦП (при сравнении количественных показателей – критерий Манна-Уитни, номинальных данных – критерий хи квадрат Пирсона)

Как видно из представленной таблицы 3.3, при обследовании детей с диагнозом ДЦП, спастическая диплегия было обнаружено, что у матерей детей с наличием КП, медиана возраста составила 28 [26; 37] лет, что является статистически значимо больше ($p = 0,017$), чем в группе без КП и составило – 25,5 [22; 28] лет.

Угроза прерывания беременности в группе, где у детей наблюдалась КП, отмечалась у 17 (53,1%) матерей, тогда как в группе, где КП не было – у 11 (50,0%), что является сопоставимым между собой ($p = 1,0$).

Патология беременности наблюдалась у 29 (90,6%) матерей детей с КП и у 19 (86,4%) в группе без КП. Значения сопоставимы между собой ($p = 0,678$).

Беременность являлась первой для 14 матерей, у детей которых наблюдалась КП, что составляет 38,8% и для 6 матерей, что составляет 33,3%, у детей которых КП не обнаружена, второй – для 18 (50%) с КП и, соответственно, 3 (16,7%) без КП, третьей – для 4 (11,1%) с КП и 5 (27,7%) без КП. Четыре и более

беременности зарегистрированы у 22,2% матерей детей без КП. Данные являются статистически значимыми ($p = 0,01$).

Роды по счету были первыми для 15 (41,7%) матерей детей, у которых диагноз ДЦП сочетался с КП и для 8 (44,4%) матерей в группе, где КП не наблюдалась. В группе с КП была 21 (58,3%) матерей, для которых роды были вторыми, тогда как в группе без КП – 5 (27,8%). В группе с КП третьи по счету и далее роды не зафиксированы. В группе без КП третьими роды были для 3 (16,7%) матерей. Более четырех родов зарегистрировано у 13,6% матерей детей без КП. Полученные результаты являются статистически значимыми ($p = 0,004$).

Выявленные статистически значимые отличия возрастных показателей, а именно 31 год в группе с КП против 24,5 лет в группе без КП, могут свидетельствовать о вероятной взаимозависимости между возрастом матери и наличием коморбидной патологии у детей. Проведенный анализ показал, что, чем старше будущая мать, тем большее значение приобретает отягощенный акушерский анамнез, неблагоприятное течение беременности, и тем чаще при рождении ребёнка с ДЦП формируется коморбидная патология.

Вместе с тем, анализируя данные угрозы прерывания беременности и патологии беременности, можно сделать заключение, что у наблюдаемой группы указанные показатели не являются приоритетными при формировании коморбидной патологии.

Интересные результаты получены при анализе распределения количества предыдущих беременностей. У значительного числа матерей детей с КП зарегистрированы четыре и более беременности (22,2% против 0% в группе без КП), что является статистически значимым ($p = 0,01$). Таким образом, многочисленные беременности могут быть предрасполагающим фактором к развитию коморбидной патологии у детей в связи с кумуляцией патологических изменений в организме матери.

Преобладание вторых родов в группе с КП (58,3% против 27,8%) и полное отсутствие третьих и последующих родов в этой группе, на фоне их присутствия у матерей детей без КП, является статистически значимым ($p = 0,004$).

Показатели здоровья детей с диагнозом ДЦП, спастическая диплегия с наличием и отсутствием КП представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4. – Состояние здоровья детей с диагнозом ДЦП, спастическая диплегия с коморбидной патологией

Критерий	Коморбидная патология, n (%)		p
	Имеется, n=36	Отсутствует, n=18	
Гестационный возраст, нед., Me [Q1; Q3]	32 [29; 36]	35 [29; 38]	0,481
Масса при рождении, г, Me [Q1; Q3]	1650 [1210; 2850]	2225 [1400; 3200]	0,221
Средняя оценка по Апгар, 1 минута Me [Q1; Q3]	5 [2; 7]	5,5 [3; 6]	0,623
Оценка по Апгар 1 минута: 7-9 баллов 4-6 баллов 0-3 балла	16 (44,4) 9 (25) 11 (30,6)	4 (22,2) 9 (50) 5 (27,7)	0,232
Средняя оценка по Апгар 5 минут, Me [Q1; Q3]	7 [4; 8]	7 [5; 8]	0,933
Оценка по Апгар 5 минут 7-9 баллов 4-6 баллов 0-3 балла	20 (55,6) 9 (25) 7 (19,4)	10 (55,6) 6 (33,3) 2 (11,1)	0,999

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами с наличием и отсутствием коморбидной патологией при данной форме ДЦП (при сравнении количественных показателей – критерий Манна-Уитни, номинальных данных – критерий хи квадрат Пирсона)

Как видно из таблицы 3.4, средний показатель родоразрешения у матерей детей со спастической диплегией с КП составил 32 [29; 36] недели, без КП – 35 [29; 38], что является сопоставимым ($p = 0,481$).

Средняя масса при рождении зафиксирована в 1650 [1210; 2850] г в группе с КП и 2225 [1400; 3200] г в группе без КП, что является сопоставимым ($p = 0,221$).

Оценка по шкале Апгар на 1 минуте в группе с КП составила 5 [2; 7] баллов, в группе без КП 5,5 [3; 6] баллов, что сопоставимо между собой ($p = 0,623$). Показатель в 7-9 баллов получили 16 детей в группе с КП, что составило 44,4% и 4 детей в группе без КП, что соответствовало 22,2%. 4-6 баллов получили 9 (25%) детей с КП и 9 (50%) без КП, 0-3 балла – 11 (30,6%) с КП и 5 (27,7%) без КП. Результаты сопоставимы между собой ($p = 0,232$).

Средняя оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни составила 7 [4; 8] баллов у детей с КП, без КП – 7 [5; 8]. Значения являются сопоставимыми ($p = 0,933$). Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни зарегистрирована в 7-9 баллов у 20 (55,6%) детей с КП и 10 (55,6%) детей без КП, 4-6 баллов – у 9 (25%) с КП и 6 (33,3%) без КП, 0-3 балла – у 7 (19,4%) и 2 (11,1%). Значения сопоставимы ($p = 0,999$).

Таким образом, можно отметить, что у детей с КП наблюдали более низкий гестационный возраст, и, соответственно, вес при рождении. Однако при этом средняя оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах была на одном уровне, что, возможно, свидетельствует о включении компенсаторных механизмов и, несмотря на перенесенную гипоксию, стабилизацию состояния новорожденного ребёнка в первые минуты жизни. При этом все вышеперечисленные факторы могут приводить в дальнейшем к серьёзным последствиям, которые могут проявляться в позднем постнатальном периоде в виде неврологических, офтальмологических и других патологических изменений.

Важно подчеркнуть, что шкала Апгар представляет способ простой и быстрой оценки состояния здоровья новорожденного в первые минуты жизни и не всегда соответствует долгосрочным исходам. В дальнейшем важно проводить динамический мониторинг, включая оценку неврологического статуса, когнитивных функций, зрения и состояния сердечно-сосудистой системы, для своевременной диагностики и коррекции возможных осложнений.

Акушерско-гинекологические показатели здоровья матерей детей со спастическим гемипарезом с коморбидной патологией представлены в таблице 3.5.

Как видно из таблицы 3.5, средний возраст женщин составил 31 [24; 35] год в группе с КП, что является статистически значимо ($p = 0,011$) больше, чем в группе без КП, и составило 23,5 [21; 25] года.

Медиана показателя угрозы прерывания составила 5 (41,7%) в группе с КП и 7 (31,8%) в группе без КП, что является сопоставимым между собой ($p = 0,711$).

Патология беременности зафиксирована у 10 (83,3%) матерей детей с КП и у 16 (72,7%) без КП. Данные сопоставимы между собой ($p = 0,681$).

Таблица 3.5 – Акушерско-гинекологические показатели здоровья матерей детей с диагнозом ДЦП, спастический гемипарез

Критерий	Коморбидная патология, n (%)		p
	Имеется, n=14	Отсутствует, n=20	
Возраст матери, Ме [Q1; Q3]	31 [24; 35]	23,5 [21; 25]	0,011
Угроза прерывания, n (%)	5 (41,7)	7 (31,8)	0,711
Патология беременности, n (%)	10 (83,3)	16 (72,7)	0,681
Беременность по счету:			0,062
1-я	0	8 (40)	
2-я	10 (71,4)	6 (30)	
3-я	2 (14,3)	2 (10)	
4-я	2 (14,3)	4 (20)	
Роды по счету:			0,007
1-е	2 (14,3)	11 (50)	
2-е	12 (85,7)	6 (30)	
3-и	0	4 (20)	

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами с наличием и отсутствием коморбидной патологии при данной форме ДЦП (при сравнении количественных показателей – критерий Манна-Уитни, номинальных данных – критерий хи квадрат Пирсона)

Беременность была первой у 8 (40%) матерей детей без КП, в группе с КП показатель не зарегистрирован. Второй по счету беременность являлась для 10 (71,4%) матерей детей с КП и 6 (30%) без КП, третьей – для 2 (14,3%) матерей с КП и 2 (10%), соответственно, без КП. Более четырех беременностей зарегистрировано у 14,3% матерей детей с КП и 20% без КП. Показатели сопоставимы между собой ($p = 0,062$).

Первые по счету роды зарегистрированы у 2 (14,3%) матерей детей с КП и 10 (50%) без КП, вторые – у 12 (85,7%) с КП и 6 (30%) без КП, третьи – у 4 (20%) матерей, у детей которых КП не наблюдалась. Показатели являются статистически значимыми ($p = 0,007$).

Таким образом, можно сделать вывод о наличии возможной взаимосвязи между возрастом матерей и развитием КП у ребенка с ДЦП, однако для обоснования этой гипотезы требуется дальнейшее, более углублённое изучение проблемы с учётом других факторов риска.

Медиана показателя угрозы прерывания беременности и частоты зарегистрированных патологий беременности были сопоставимы в обеих группах больных ДЦП со спастическим гемипарезом. Это свидетельствует о том, что, несмотря на различия в возрастных характеристиках, общие риски, связанные с течением беременности, не демонстрировали статистически значимых отличий.

У матерей детей с ДЦП, спастическим гемипарезом и КП отмечалась более высокая частота вторых родов (85,7% против 30%), тогда как первые роды чаще встречались в группе без КП (50% против 14,3%). Указанное обстоятельство может быть обусловлено как социально-экономическими факторами, так и личным решением матерей о числе детей, а также возможными медицинскими причинами, связанными с предыдущими беременностями.

Показатель "более четырех беременностей" несколько выше у матерей детей со спастическим гемипарезом без КП. Хотя данные и сопоставимы между собой ($p = 0,062$), тенденция заслуживает внимания. Возможно, это связано с более поздним репродуктивным возрастом в одной из групп, или иными поведенческими особенностями, которые могут иметь значение в совокупности факторов, оказывающих влияние на развитие ребенка.

Обращает на себя внимание статистически значимое различие в количестве первых и вторых родов. Такое явное отклонение в сторону вторых родов у матерей детей с КП, при одновременном преобладании первых родов у матерей детей без КП, может быть одним из наиболее интересных результатов исследования. Подобный аспект может быть связан с определенными невыявленными факторами, отражающими репродуктивное поведение или анамнез женщин, которые вступают в беременность с уже определенным объемом не только теоретических, но и практических знаний о воспитании и уходе, что, в свою очередь, может влиять на течение беременности и родов. Возможно, матери, обладающие опытом предыдущих родов, являются более осведомленными о возможных рисках или особенностях развития плода, что способствует более внимательному отношению к своему здоровью и здоровью будущего ребенка. С другой стороны, наличие старшего ребёнка в семье может предполагать наличие сезонной заболеваемости,

циркуляцию инфекции и, соответственно, ухудшение состояния здоровья матери во время беременности.

Преобладание первых родов у матерей детей без КП может свидетельствовать о том, что в данной группе женщин отсутствуют или менее выражены факторы, которые могут провоцировать развитие КП.

Результаты исследования состояния здоровья детей со спастическим гемипарезом с коморбидной патологией представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Состояние здоровья детей с диагнозом ДЦП, спастический гемипарез

Критерий	Коморбидная патология, n (%)		p
	Имеется, n=14	Отсутствует, n=20	
Гестационный возраст, нед., Me [Q1; Q3]	34 [30; 37]	38 [36; 38]	0,013
Масса при рождении, г, Me [Q1; Q3]	1960 [1530; 3320]	3200 [2740; 3350]	0,006
Средняя оценка по Апгар 1 минута, Me [Q1; Q3]	6,5 [6; 7]	6 [4; 7]	0,574
Оценка по Апгар 1 минута: 7-9 баллов 4-6 баллов 0-3 балла	7 (50) 6 (42,9) 1 (7,1)	9 (45) 6 (30) 5 (25)	0,606
Средняя оценка по Апгар 5 минут, Me [Q1; Q3]	7 [7; 8]	7,5 [5; 8]	0,976
Оценка по Апгар 5 минут 7-9 баллов 4-6 баллов 0-3 балла	11 (78,6) 3 (21,4) 0	13 (65) 6 (30) 1 (5)	0,308

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами с наличием и отсутствием коморбидной патологии при данной форме ДЦП (при сравнении количественных показателей – критерий Манна-Уитни, номинальных данных – критерий хи квадрат Пирсона)

Как видно из таблицы 3.6, гестационный возраст в группе детей со спастическим гемипарезом с КП, составил 34 [30; 37] недели, что является статистически значимо ($p = 0,013$) меньше, чем в группе без КП 38 [36; 38] недель.

Масса при рождении в группе с КП составила 1960 [1530; 3320] г, что статистически значимо меньше ($p = 0,006$) массы в группе без КП (3200 [2740; 3350]).

Медиана средней оценки по шкале Апгар составила в группе детей с КП 6,5 [6; 7] баллов и 6 [4; 7] баллов в группе без КП. Данные являются сопоставимыми между собой ($p = 0,574$). Результаты регистрации показателя на первой минуте жизни были следующие: 7-9 баллов – у 7 (50%) детей в группе с КП и у 9 (45%) в группе без КП, 4-6 баллов у 6 (42,9%) детей с КП и 6 (30%) без КП, 0-3 балла – 1 (7,1) с КП и у 5 (25%) без КП. Результаты являются сопоставимыми между собой ($p = 0,606$).

Средняя оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни составила 7 [7; 8] баллов у детей с КП, 7,5 [5; 8] баллов у детей без КП. Данные являются сопоставимыми ($p = 0,976$).

Оценка по шкале Апгар на пятой минуте жизни в 7-9 баллов зарегистрирована в группе с КП у 11 (78,6%) детей и в группе без КП у 13 (65%) детей, в 4-6 баллов – у 3 (21,4%) детей с КП и у 6 (30%) без КП, 0-3 балла – у 1 (5%) ребенка без КП. Показатели являются сопоставимыми между собой ($p = 0,308$).

На основании проведенного анализа, можно сделать заключение о существовании ряда существенных отличий в сравниваемых группах. Так, гестационный возраст (34 и 38 недель внутриутробного развития соответственно) и масса тела при рождении (1960 г. и 3200 г.) в группе с КП достоверно ниже, что, возможно, свидетельствует о повышенном риске развития ДЦП с гемипарезом и КП у недоношенных детей. Однако, оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте жизни не выявило статистически значимых различий между группами. Это может говорить о том, что при спастическом гемипарезе компенсаторные возможности у недоношенных детей не являются определяющими в развитии КП. Результаты исследования акушерско-гинекологических характеристик матерей детей с ДЦП и двойной гемиплегией представлены в таблице 3.7.

Как видно из таблицы 3.7 возраст матери ребенка с двойной гемиплегией с КП составил 39 [34; 41] лет, что статистически значимо ($p = 0,001$), чем в группе, где КП отсутствует и составил 25 [23; 30,5].

Частота угрозы прерывания беременности в группах сравнения была сопоставима – 4 (40%) и 1 (12,5%) ($p = 0,314$).

Патология беременности зафиксирована у 10 (100%) матерей, у детей которых была выявлена КП и у 8 (100%) без КП. Данные сопоставимы между собой ($p = 1,0$).

Таблица 3.7 – Акушерско-гинекологические характеристики матерей детей с диагнозом ДЦП, двойная гемиплегия

Критерий	Коморбидная патология, n (%)		p
	Имеется, n=11	Отсутствует, n=7	
Возраст матери, Ме [Q1; Q3]	39 [34; 41]	25 [23; 30,5]	0,001
Угроза прерывания, n (%)	4 (40)	1 (12,5)	0,314
Патология беременности, n (%)	10 (100)	8 (100)	1,0
Беременность по счету:			0,643
1-я	2 (18)	2 (28,6)	
2-я	2 (18)	3 (42,9)	
3-я	2 (18)	1 (14,3)	
5-я	5 (45)	1 (14,3)	
Роды по счету:			0,05
1-е	7 (63,6)	3 (42,9)	
2-е	0	4 (57,1)	
3-и	2 (18,2)	0	
5-е	2 (18,2)	0	

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами с наличием и отсутствием коморбидной патологии при данной форме ДЦП (при сравнении количественных показателей – критерий Манна-Уитни, номинальных данных – критерий хи квадрат Пирсона)

Беременность по счету была первой для 2 (18%) матерей, дети которых наблюдались с КП и для 2 (28,6%) матерей группы, где КП не было, второй – для 2 (18%) матерей из групп с КП и 3 (42,9%) группы без КП, третьей – для 2 (18%) с КП и 1 (14,3%) без КП, пять и более беременностей зарегистрированы у 5 (45%) матерей детей с КП и 1 (14,3%) без КП. Данные сопоставимы между собой ($p = 0,643$).

Роды были первыми для 7 (63,6%) матерей детей с КП и для 3 (42,9%) матерей детей без КП, вторыми – для 4 (57,1%) матерей из группы без КП, третьими – для 2 (18,2%) матерей группы с КП, пятыми – для 2 (18,2%) матерей, у детей которых наблюдалась КП. Показатели в группах сравнения являются статистически значимыми ($p = 0,05$).

Анализируя представленные данные, мы видим, что возраст матери коррелирует с развитием КП. Так, средний возраст матерей детей с КП составил 39 лет, что существенно выше, чем в группе детей без КП (25 лет). Значительный возрастной интервал демонстрирует наличие зависимости между более поздним возрастом матери и повышенным риском развития КП.

Несмотря на значимую разницу в возрасте матерей, частота угрозы прерывания беременности оказалась сопоставимой в обеих группах. Это подтверждает тот факт, что, хотя возраст влияет на развитие КП, другие факторы, связанные с течением беременности, по-видимому, не оказывают столь явного эффекта.

Патология беременности была зарегистрирована у всех матерей детей с ДЦП, двойной гемиплегией, вне зависимости от наличия у ребенка КП. Наличие патологии беременности является предрасполагающим фактором к развитию тяжелой формы ДЦП, но не позволяет выделить специфические маркеры, связанные исключительно с развитием КП.

При проведении анализа количества родов были выявлены статистически значимые различия между группами. В группе детей с КП чаще регистрировались первые (63,6%) и пятые (18,2%) роды, в то время как у матерей детей без КП преобладали первые (42,9%) и вторые (57,1%) роды.

Таким образом, возраст матери и определенное количество предшествующих родов являются статистически значимыми предикторами, ассоциированными с увеличенной вероятностью развития коморбидной патологии у ребенка с ДЦП и двойной гемиплегией.

В таблице 3.8 отображены показатели состояния здоровья детей с ДЦП и двойной гемиплегией.

Как видно из таблицы 3.8 медиана показателя гестационного возраста в группе детей с ДЦП, двойной гемиплегией и КП составила 38 [31; 38] недель, в группе без КП – 34 [29,5; 38] недели. Данные в группах сравнения сопоставимы между собой ($p = 0,55$).

Масса при рождении у детей с КП составила 3200 [1710; 3450] г и 2290 [1903; 3265] г у детей без КП. Значения сопоставимы между собой ($p = 0,68$).

Средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте составила у детей с КП 3 [2; 4] балла и 4 [3,5; 5,5] балла у детей без КП. Значения сопоставимы ($p = 0,308$). Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни в 7-9 баллов зарегистрирована в группе с КП у 3 (27,3%) детей и в группе без КП у 2 (28,6%) детей, в 4-6 баллов – у 3 (42,8%) без КП, 0-3 балла – у 8 (72,7%) с КП и у 2 (28,6%) ребенка без КП. Результаты в группах сравнения являются сопоставимыми между собой ($p = 0,197$).

Таблица 3.8. Состояние здоровья детей с диагнозом ДЦП, двойная гемиплегия

Критерий	Коморбидная патология, n (%)		p
	Имеется, n=11	Отсутствует, n=7	
Гестационный возраст, нед., Me [Q1; Q3]	38 [31; 38]	34 [29,5; 38]	0,55
Масса при рождении, г, Me [Q1; Q3]	3200 [1710; 3450]	2290 [1903; 3265]	0,68
Средняя оценка по Апгар 1 минута, Me [Q1; Q3]	3 [2; 4]	4 [3,5; 5,5]	0,308
Оценка по Апгар 1 минута: 7-10 баллов 4-6 баллов 0-3 балла	3 (27,3) 0 8 (72,7)	2 (28,6) 3 (42,8) 2 (28,6)	0,197
Средняя оценка по Апгар 5 минут, Me [Q1; Q3]	5 [4; 6]	5 [5; 6,5]	0,795
Оценка по Апгар 5 минут 7-9 баллов 4-6 баллов 0-3 балла	7 (63,6) 4 (36,4) 0	2 (25) 4 (62,5) 1 (12,5)	0,078

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами с наличием и отсутствием коморбидной патологии при данной форме ДЦП (при сравнении количественных показателей – критерий Манна-Уитни, номинальных данных – критерий хи квадрат Пирсона)

Средняя оценка по шкале Апгар на 5 минуте составила у детей с КП 5 [4; 6] баллов, у детей без КП 5 [5; 6,5]. Данные являются сопоставимыми между собой ($p = 0,795$).

Оценка по шкале Апгар на пятой минуте жизни в 7-9 баллов зарегистрирована в группе с КП у 7 (63,6%) детей и в группе без КП у 2 (25%) детей, в 4-6 баллов – у 4 (36,4%) детей с КП и у 4 (62,5%) без КП, 0-3 балла – у 1 (12,5%) ребенка без КП. Данные являются сопоставимыми ($p = 0,078$).

Несмотря на статистическую сопоставимость ряда клинических показателей, таких, как гестационный возраст и масса при рождении, прослеживается закономерность к более раннему сроку гестации и меньшей массе тела при рождении в группе детей без КП. Указанные параметры, хотя и не являются статистически значимыми в данном исследовании ($p = 0,55$ и $p = 0,68$ соответственно), следует изучать в более крупных выборках. Анализ показателей шкалы Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, несмотря на некоторые различия в медианных значениях и процентном распределении, в целом не обнаружил статистически значимых различий между группами детей с КП и без нее. Это может указывать на то, что уровень острой асфиксии и ее мгновенных результатов при рождении не является главной причиной, способствующей развитию церебрального паралича в долгосрочной перспективе, или, возможно, применяемые параметры оценки не обладают соответствующими свойствами для выявления тонких отличий.

Показатели, характеризующие акушерско-гинекологические особенности матерей с дискинетической формой ДЦП, отображены в таблице 3.9

Таблица 3.9. Акушерско-гинекологические характеристики здоровья матерей детей диагнозом ДЦП, дискинетическая форма

Критерий	Коморбидная патология, n (%)		p
	Имеется, n=6	Отсутствует, n=6	
Возраст матери, Ме [Q1; Q3]	28 [24; 32]	23,5 [22; 25]	0,251
Угроза прерывания, n (%)	4 (66,7)	2 (33,3)	0,567
Патология беременности, n (%)	6 (100)	5 (83,3)	1,0
Беременность по счету:			0,026
1-я	4 (66,7)	1 (16,7)	
2-я	0	4 (66,7)	
3-я	2 (33,3)	0	
5-я	0	1 (16,7)	
Роды по счету:			0,318
1-е	3 (50)	2 (33,3)	
2-е	0	3 (50)	
3-и	3 (50)	1 (16,7)	

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами с наличием и отсутствием коморбидной патологии при данной форме ДЦП (при сравнении количественных показателей – критерий Манна-Уитни, номинальных данных – критерий хи квадрат Пирсона)

Как видно из таблицы 3.9, хотя средний возраст матери ребенка с КП и дискинетической формой ДЦП был выше и составил 28 [24; 32] лет, без КП – 23,5 [22; 25] лет, но различия были не достоверны ($p = 0,251$).

Угроза прерывания в группе с КП наблюдалась у 4 матерей, что составило 66,7%, и у 2 матерей в группе без КП, что составило 33,3%. Значения сопоставимы между собой ($p = 0,567$).

Патология беременности в группе пациентов с дискинетической формой ДЦП и КП наблюдалась у 6 (100%) матерей и у 5 (83,3%) – в группе без КП. Значения являются сопоставимыми ($p = 1,0$).

По счету беременность была первой для 4 (66,7%) матерей детей с КП и для 1 (16,7%) матери в группе без КП, второй – для 4 (66,7%) матерей в группе без КП, третьей – для 2 (33,3%) матерей из группы с КП, пятой – для 1 (16,7%) матери из группы без КП. Различия являются статистически значимыми ($p = 0,026$).

Роды по счету были первыми для 3 (50%) матерей из группы с КП и 2 (33,3%) из группы без КП, вторыми – для 3 (50%) матерей из группы без КП, третьими – для 3 (50%) матерей из группы с КП и 1 (16,7%) из группы без КП. Значения сопоставимы между собой ($p = 0,318$).

При проведении анализа данных, представленных в таблице 3.9, были выявлены существенные различия в акушерско-гинекологическом анамнезе матерей детей с дискинетической формой ДЦП с КП и без нее. Средний возраст матерей в группе с КП оказался заметно выше, чем в группе без КП. Однако, статистическая недостоверность различий ($p = 0,251$) свидетельствует о том, что возрастной показатель в данной группе не оказывает существенного влияния на формирование КП, либо выборка является недостаточной для выявления статистически значимого значения. Вместе с тем, наблюдаемая закономерность к более позднему материнству в группе с КП привлекает внимание и может быть предметом дальнейшего изучения, особенно в связи с возможными генетическими изменениями или другими аспектами, связанными с возрастом.

Частота угрозы прерывания беременности и патологий беременности была выше в группе матерей детей с КП по сравнению с группой без КП. Важно отме-

титель, что статистическая значимость различий между группами для этих показателей оказалась невыраженной ($p = 0.567$ для угрозы прерывания и $p = 1.0$ для патологии беременности). Это может указывать на то, что хотя такие осложнения чаще встречаются у матерей детей с КП, это может быть связано с общими факторами риска.

При исследовании порядковой численности беременности и родов было обнаружено, что у детей с КП чаще наблюдались первые беременности (66.7%) по сравнению у детей без КП (16.7%), тогда как у детей без КП чаще встречались вторые и третьи/пятые беременности. Статистически значимые различия ($p = 0.026$) в порядке беременности демонстрируют наличие взаимосвязи между первым материнством и развитием КП у пациентов с дискинетической формой ДЦП. В то же время, достоверные различия в порядковом номере самих родов были недостоверны ($p = 0.318$). Это свидетельствует о сложных этиологических факторах и механизмах развития КП.

В таблице 3.10 продемонстрированы особенности состояния здоровья детей с диагнозом ДЦП, дискинетическая форма.

Таблица 3.10 – Показатели здоровья детей с диагнозом ДЦП, дискинетическая форма

Критерий	Коморбидная патология, n (%)		p
	Имеется, n=6	Отсутствует, n=6	
Гестационный возраст, нед., Me [Q1; Q3]	36 [34; 36]	38 [38; 38]	0,002
Масса при рождении, г, Me [Q1; Q3]	2570 [2400; 3000]	3410 [3350; 4100]	0,002
Средняя оценка по Апгар 1 минута, Me [Q1; Q3]	6 [1; 8]	6 [4; 7]	1,0
Оценка по Апгар 1 минута:			0,152
7-9 баллов	2 (33,3)	2 (33,3)	
4-6 баллов	2 (33,3)	3 (50)	
0-3 балла	2 (33,3)	1 (16,7)	
Средняя оценка по Апгар 5 минут, Me [Q1; Q3]	7 [3; 9]	7 [5; 8]	1,0
Критерий	Коморбидная патология, n (%)		p
	Имеется, n=6	Отсутствует, n=6	
Оценка по Апгар 5 минут			0,1
7-9 баллов	4 (66,6)	4 (66,6)	
4-6 баллов	0	2 (33,3)	
0-3 балла	2 (33,3)	0	

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами с наличием и отсутствием коморбидной патологии при данной форме ДЦП (при сравнении количественных показателей – критерий Манна-Уитни, номинальных данных – критерий хи квадрат Пирсона)

Как видно из таблицы 3.10, гестационный возраст в группе с дискинетической формой ДЦП и КП составил 36 [34; 36] недель, что статистически значимо ($p = 0,002$) меньше, чем в группе без КП - 38 [38; 38] недель. Средняя масса при рождении в группе с КП составила 2570 [2400; 3000] г, что также является статистически значимо ($p = 0,002$) меньше, чем в группе без КП и составила 3410 [3350; 4100] г.

Средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни в группе с дискинетической формой ДЦП и КП составила 6 [1; 8] баллов и 6 [4; 7] баллов в группе без КП, различия недостоверны ($p = 1,0$). Оценку на 1 минуте жизни по шкале Апгар в 7-9 баллов получили 2 (33,3%) ребенка с дискинетической формой ДЦП и КП и 2 (33,3%) ребенка без КП, 4-6 баллов – 2 (33,3%) ребенка без КП, 0-3 балла – 2 (33,3%) с КП, 1 (16,7%) ребенок без КП. Результаты являются сопоставимыми между собой ($p = 0,152$).

Оценку по шкале Апгар на 5 минуте жизни в 7-9 баллов получили 4 (66,6%) ребенка с дискинетической формой ДЦП и КП, и 4 (66,6%) без КП, 4-6 баллов – 2 (33,3%) ребенка без КП и, 0-3 балла – 2 (33,3%) с КП. Результаты являются сопоставимыми между собой ($p = 0,1$). Средняя оценка составила у детей с дискинетической формой ДЦП и КП 7 [3; 9] баллов, у детей без КП – 7 [5; 8], что является сопоставимым ($p = 1,0$).

Проведенный анализ данных свидетельствует о существенных различиях в гестационном возрасте и массе тела при рождении между группами детей с дискинетической формой ДЦП и КП и без нее. У детей с КП отмечались более низкие показатели гестационного возраста и массы тела. Среди возможных этиологических факторов можно отметить преждевременный разрыв плодных оболочек, инфекционный процесс, нарушение плацентарного кровообращения, которые могут оказывать негативное влияние на рост и внутриутробное развитие плода.

Оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни демонстрируют сопоставимые результаты в обеих группах, что указывает на отсутствие значимых различий в первичной адаптации новорожденных к внеутробной жизни. Однако, несмотря на схожие показатели по Апгар, в группе с дискинетической формой ДЦП и КП отмечалась склонность к более низким результатам (0-3 балла) у части детей, что может потребовать более пристального наблюдения в постнатальном периоде.

В таблице 3.11 представлены акушерско-гинекологические характеристики здоровья матерей детей с диагнозом ДЦП, атаксическая форма с коморбидной патологией.

Таблица 3.11 – Акушерско-гинекологические характеристики здоровья матерей детей с атаксической формой ДЦП

Критерий	Коморбидная патология, n (%)		p
	Имеется, n=4	Отсутствует, n=6	
Возраст матери, Ме [Q1; Q3]	37 [36; 37]	28 [25; 30]	0,005
Угроза прерывания, n (%)	4 (100)	2 (33,3)	0,076
Патология беременности, n (%)	4 (100)	5 (83,3)	1,0
Беременность по счету:			0,048
1-я	0	3 (50)	
2-я	0	1 (16,7)	
3-я	0	1 (16,7)	
5-я	2 (50)	0	
6-я	0	1 (16,7)	
7-я	2 (50)	0	
Роды по счету:			0,048
1-е	0	4 (66,7)	
2-е	0	1 (16,7)	
4-е	2 (50)	0	
5-е	2 (50)	1 (16,7)	

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами с наличием и отсутствием коморбидной патологии при данной форме ДЦП (при сравнении количественных показателей – критерий Манна-Уитни, номинальных данных – критерий хи квадрат Пирсона)

Средний возраст матери ребенка с атаксической формой ДЦП и КП составил 37 [36; 37] лет, что статистически значимо ($p = 0,005$) больше, чем в группе детей без КП, где средний возраст матери составил 28 [25; 30] лет. Этот факт может указывать на влияние возрастных факторов матери на развитие когнитивных функций плода.

Угроза прерывания наблюдалась у 4 (100%) матерей детей с атаксической формой ДЦП и КП и у 2 (33,3%) матерей из группы без КП. Значения являются сопоставимыми между собой ($p = 0,076$). Несмотря на то, что статистическая значимость этого различия невелика, столь высокая частота угрозы выкидыша у матерей детей с КП заслуживает отдельного внимания.

Патология беременности встречалась примерно с одинаковой частотой в обеих группах (100% в группе с атаксической формой ДЦП и КП и 83,3% в группе без КП), однако данный факт нивелируется низким уровнем статистической значимости ($p = 1,0$). Это говорит о том, что общая доля нарушений течения беременности не является ведущим фактором в развитии КП у пациентов с атаксической формой ДЦП.

Анализ результатов по количеству беременностей выявил существенные различия. Беременность по счету была первой для 3 (50%) матерей из группы без КП, второй – для 1 (16,7%) матери из группы без КП, третьей – для 1 (16,7%) матери из группы без КП. В то время как у матерей детей с атаксической формой ДЦП и коморбидной патологией четыре и более беременности зарегистрированы в 100% случаев и только в 16,7% без КП. Статистически значимые различия ($p = 0,048$) свидетельствуют о наличии возможной взаимосвязи многократных беременностей и риском развития с атаксической формой ДЦП и КП у ребенка.

Аналогичная картина прослеживается и при анализе порядка родов. Так, в группе матерей детей с КП преобладают четвертые и пятые роды (50% для четвертых и 50% для пятых родов), в то время как среди матерей детей без КП чаще встречаются первые роды (66,7%). Статистическая значимость выявленных различий ($p = 0,048$) подтверждает, что более поздние по счету роды коррелируют с риском развития КП.

В таблице 3.12 представлены показатели, характеризующие состояние здоровья детей с атаксической формой детского церебрального паралича.

Срок появления ребенка с коморбидной патологией при атаксической форме ДЦП составил 37 [36; 38] недель. Показатель появления детей с отсутствием КП составил 38 [38; 38] недель. Значения сопоставимы между собой ($p = 0,3$).

Таблица 3.12 – Показатели здоровья детей с диагнозом ДЦП, атаксическая форма

Критерий	Коморбидная патология, n (%)		p
	Имеется, n=4	Отсутствует, n=6	
Срок появления, нед., Me [Q1; Q3]	37 [36; 38]	38 [38; 38]	0,3
Масса при рождении, г, Me [Q1; Q3]	3465 [3430; 3500]	2925 [2790; 2970]	0,01
Средняя оценка по Апгар 1 минута, Me [Q1; Q3]	6,5 [6; 7]	7 [7; 7]	0,343
Оценка по Апгар 1 минута: 7-9 баллов 4-6 баллов	2 (50) 2 (50)	5 (83,4) 1 (16,7)	0,714
Средняя оценка по Апгар 5 минут, Me [Q1; Q3]	7,5 [7; 8]	8 [8; 8]	0,133
Оценка по Апгар 5 минут 7-9 баллов	4 (100)	6 (100)	0,133

Примечание: p – статистическая значимость различий между подгруппами с наличием и отсутствием коморбидной патологии при данной форме ДЦП (при сравнении количественных показателей – критерий Манна-Уитни, номинальных данных – критерий хи квадрат Пирсона)

Средняя масса при рождении у детей с атаксической формой ДЦП и КП составляла 3465 [3430; 3500] г, что статистически значимо ($p = 0,01$) больше, чем у детей без КП – 2925 [2790; 2970] г., то есть дети с меньшим сроком гестации рождались с большим весом.

Средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни составила у детей с КП 6,5 [6; 7] баллов, у детей без КП 7 [7; 7] баллов. Данные сопоставимы между собой ($p = 0,343$).

Состояние здоровья по шкале Апгар на 1 минуте жизни с оценкой в 7-9 баллов было зарегистрировано у 2 (50) детей с атаксической формой ДЦП и КП, 5 (83,4) без КП, 4-6 баллов – у 2 (50%) детей с КП и 1 (16,7%) ребенка без КП. Значения в группах сравнения сопоставимы между собой ($p = 0,714$). Значительных отличий между группами не выявлено, что говорит о схожей начальной адаптации новорожденных к внеутробной жизни.

Средняя оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни составила у детей с КП 7,5 [7; 8] баллов, у детей без КП – 8 [8; 8]. Данные являются сопоставимыми между собой ($p = 0,133$). Оценку по шкале Апгар на пятой минуте жизни в 7-9 баллов получили 4 (100%) детей с КП и 6 (100%) детей без КП. Распределение оценок

также не выявило существенных различий между группами ($p = 0,714$), подтверждая отсутствие значимых различий в состоянии новорожденных через 5 минут после рождения. Неоднозначные результаты сравнительного анализа оценки состояния здоровья детей с атаксической формой ДЦП с КП и без КП по-видимому, связаны с ограниченной выборкой пациентов, что требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА 4. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У ДЕТЕЙ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

4.1. Оценка уровня эндотелиального фактора роста сосудов у детей с разными формами детского церебрального паралича

С увеличением распространенности такого серьезного заболевания как детский церебральный паралич и коморбидной патологии, отягощающей течение основного заболевания, актуальным являются прогнозирование развития ДЦП и сопутствующих заболеваний с использованием маркеров цитокинового профиля: эндотелиального фактора роста сосудов и моноцитарного хемоаттрактанта.

Следует отметить, что наряду с малым количеством подобных работ, противоречивостью полученных результатов, значительной вариативностью нормативных показателей, особенно в детском возрасте, нами был поставлен вопрос об установлении референсных значений указанных маркеров в сыворотке периферической крови в группе детей раннего возраста, сопоставимой по поло-возрастным характеристикам с исследуемой группой пациентов с ДЦП с коморбидной патологией и без нее. Исходя из вышесказанного, в дальнейшем нами были исследованы уровни цитокинов при разных формах церебрального паралича, а также у здоровых детей (группа контроля) (Таблица 4.1)

При проведении сравнительного анализа между показателями VEGF в сыворотке крови всех групп пациентов с ДЦП и детей контрольной группы получены достоверно значимые результаты по всем параметрам ($p = 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса). Установлено значение VEGF в сыворотке крови у здоровых детей раннего возраста, которое составило 2.70 ± 0.14 Мг/мл.

Вместе с тем, выявлены различия в уровне VEGF в сыворотке крови при различных клинических формах ДЦП, которые могут свидетельствовать об определенной гетерогенности этиопатогенетических механизмов и различных патофизиологических основах форм ДЦП.

Таблица 4.1 – Сравнительный анализ уровня VEGF в сыворотке крови детей раннего возраста при разных формах ДЦП и здоровых

Показатель	ДЦП спастическая диплегия (n=54)	ДЦП, спастический ге- мипарез (n=34)	ДЦП, двойная гемипле- гия (n=18)	Диски- нетиче- ская форма (n=12)	Атакси- ческая форма (n=10)	Группа контроля (n=46)	Критерий Краске- ла– Уоллиса
M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	P
VEGF	3.63±0.29 Me/мл	5.69±1.01 Me/мл	2.82±0.6 Me/мл	5.75±0.59 Me/мл	3.63±0.05 Me/мл	2.70±0.14 Me/мл	0,001
Примечание: достоверность значений при p≤0,05							

При спастических формах ДЦП в основе патогенеза лежит поражение двигательных зон коры головного мозга. Повышенная экспрессия VEGF может рассцениваться как результат включения компенсаторных механизмов с целью коррекции гипоксически-ишемических повреждений путем активации синтеза новых кровеносных сосудов и нормализации кровотока поврежденных участков. Однако, подобная компенсация может быть неудовлетворительной, что может привести к увеличению неврологического дефицита.

При дискинетической форме ДЦП основной патологический очаг располагается в базальных ганглиях, что соответствует определенной клинической картине: наличию непроизвольных движений и лабильного мышечного тонуса.

Атаксическая форма ДЦП, механизм развития которой связан с поражением мозжечка, характеризуется нарушением координации движений и равновесия.

Однако следует отметить, что уровень VEGF при всех формах ДЦП достоверно превышает референсный показатель здоровых детей (p 0,001), что свидетельствует о повышенном ангиогенезе в условиях постгипоксического поражения нервной системы у детей раннего возраста с ДЦП.

Нами проведено исследование значений VEGF в зависимости от наличия и отсутствия коморбидной патологии по каждой форме ДЦП (Критерий Краскела—

Уоллиса). Уровень VEGF у детей с диагнозом ДЦП, спастическая диплегия представлен в таблице 4.2.

Таблица 4.2. Показатели VEGF в сыворотке крови детей раннего возраста в зависимости от наличия коморбидной патологии при ДЦП, спастической диплегии

Маркер	ДЦП, спастическая диплегия с КП (n=36)	ДЦП, спастическая диплегия без КП (n=18)	ВСЕГО (n=54)	Группа контроля (n=46)
M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
VEGF	4.29±0.43 Ме/мл	3.27±0.36 Ме/мл	3.63±0.29 Ме/мл	2.70±0.14 Ме/мл
Уровень значимости	p*=0,005; p**=0,001; p***=0,001			
Примечания: p – значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса при множественном сравнении показателя VEGF между всеми группами; p** – значимость различий, по критерию Манна–Уитни при сравнении показателя VEGF между детьми с ДЦП, спастической диплегией с коморбидной патологией и группой детей с ДЦП, спастической диплегией без коморбидной патологии; p***– значимость различий между показателями VEGF между группой детей с ДЦП, спастической диплегией и здоровыми детьми.				

Наблюдается выраженное повышение уровня VEGF в сыворотке крови у детей с ДЦП, спастической диплегией и коморбидной патологией. При попарном сравнении исследуемых групп с группой контроля достоверно значимые различия выявлены по всем показателям VEGF ($p = 0,001$, критерий Манна-Уитни). При проведении сравнительного анализа между показателями каждой группы получены достоверно значимые различия по всем параметрам ($p = 0,005$, критерий Краскела-Уоллиса).

Результаты исследований VEGF при спастическом гемипарезе представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Показатели VEGF в сыворотке крови детей раннего возраста в зависимости от наличия коморбидной патологии при ДЦП, спастическом гемипарезе

Маркер	ДЦП, спастический гемипарез с КП (n=14)	ДЦП, спастический гемипарез без КП (n=20)	ВСЕГО (n=34)	Группа контроля (n=46)
M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
VEGF	5.69±1.01 Мг/мл	4.04±0.47 Мг/мл	4.39±0.44 Мг/мл	2.70±0.14 Мг/мл
Уровень значимости	p*=0,005; p**=0,117; p***=0,001			
Примечания: p – значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса при множественном сравнении показателя VEGF между всеми группами; p** – значимость различий, по критерию Манна–Уитни при сравнении показателя VEGF между группой детей с ДЦП, спастическим гемипарезом с коморбидной патологией и группой детей с ДЦП, спастическим гемипарезом без коморбидной патологии; p***– значимость различий между показателями VEGF между группой детей с ДЦП, спастическим гемипарезом и здоровыми детьми.				

При проведении сравнительного анализа между уровнем VEGF в сыворотке крови детей с диагнозом ДЦП, спастический гемипарез с коморбидной патологией получены достоверно значимые различия по всем параметрам ($p = 0,005$, критерий Краскела–Уоллиса). При попарном сравнении результатов VEGF с группой контроля выявлено следующее: концентрация VEGF при гемипарезе выше и составляет 4.39 ± 0.44 Ме/мл в сравнении с группой контроля 2.70 ± 0.14 Ме/мл ($p = 0,001$, критерий Манна–Уитни). При проведении сравнительного анализа результатов между детьми с коморбидной патологией и без нее критерий статистической значимости составляет 0.117 ($p = 0,117$, критерий Манна–Уитни).

Результаты исследований VEGF в сыворотке крови детей с ДЦП с КП и без КП при двойной гемиплегии представлены в таблице 4.4.

При проведении межгруппового сравнительного анализа VEGF статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,613$, критерий Краскела–Уоллиса). При попарном изучении исследуемых групп (критерий Манна-Уитни) различия не являются статистически значимыми.

Таблица 4.4 – Уровень VEGF в сыворотке крови в зависимости от наличия коморбидной патологии у детей раннего возраста при ДЦП, двойной гемиплегии

Маркер	ДЦП, двойная гемиплегия с КП (n=11)	ДЦП, двойная гемиплегия без КП (n=7)	ВСЕГО (n=18)	Группа контроля (n=46)
M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
VEGF	2.82±0.6 Ме/мл	3.23±0.47 Ме/мл	3.07±0.35 Ме/мл	2.70±0.14 Ме/мл
Уровень значимости	p*=0,613; p**=0,464; p***=0,351			
Примечания: p – значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса при множественном сравнении показателя VEGF между всеми группами; p** – значимость различий, по критерию Манна–Уитни при сравнении показателя VEGF между группой детей с ДЦП, двойной гемиплегией с коморбидной патологией и группой детей с ДЦП, двойной гемиплегией без коморбидной патологии; p***– значимость различий между показателями VEGF между группой детей с ДЦП, двойной гемиплегией и здоровыми детьми.				

Показатели VEGF в сыворотке крови в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии при ДЦП, дискинетической форме представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Уровень VEGF в сыворотке крови детей раннего возраста в зависимости от наличия коморбидной патологии при ДЦП, дискинетической форме

Маркер	ДЦП, дискине- тическая форма с КП (n=6)	ДЦП, дискине- тическая форма без КП (n=6)	ВСЕГО (n=12)	Группа контроля (n=46)
M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
VEGF	5.75±0.59 Ме/мл	3.57±0.73 Ме/мл	4.29±0.61Ме/мл	2.70±0.14Ме/мл
Уровень значимости	p*=0,004; p**=0,071; p***=0,015			
Примечания: p – значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса при множественном сравнении показателя VEGF между всеми группами; p** – значимость различий, по критерию Манна–Уитни при сравнении показателя VEGF между группой детей с ДЦП, дискинетической формой и коморбидной патологией и группой детей с ДЦП, с дискинетической формой без коморбидной патологии; p***– значимость различий между показателями VEGF между группой детей с ДЦП, дискинетической формой и здоровыми детьми.				

Межгрупповой сравнительный анализ выявил статистически значимые отличия во всех группах ($p = 0,004$, критерий Краскела–Уоллиса). При попарном сравнении значений VEGF группы детей с ДЦП и группой контроля уровень исследуемого фактора в сыворотке крови достоверно ниже у здоровых детей ($p = 0,015$, критерий Манна–Уитни). Статистически значимых отличий между показателями детей с ДЦП с КП и отсутствием сопутствующих заболеваний выявлено не было.

Значения VEGF в сыворотке крови в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии при ДЦП, атаксической форме представлены в таблице 4.6. Достоверно значимых различий показателя VEGF не выявлено. Межгрупповой анализ различий VEGF также не выявил значимых отличий ($p = 0,267$, критерий Краскела – Уоллиса).

Таблица 4.6 – Уровень VEGF в сыворотке крови детей раннего возраста в зависимости от наличия коморбидной патологии при ДЦП, атаксической форме

Маркер	ДЦП, атаксическая форма с КП (n=4)	ДЦП, атаксическая форма без КП (n=6)	ВСЕГО (n=10)	Группа контроля (n=46)
M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
VEGF	3.63±0.05 Ме/мл	3.07±0.46 Ме/мл	3.21±0.18Ме/мл	2.70±0.14Ме/мл
Уровень значимости	p*=0,267; p**=0,182; p***=0,233			
Примечания: p – значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса при множественном сравнении показателя VEGF между всеми группами; p** – значимость различий, по критерию Манна–Уитни при сравнении показателя VEGF между группой детей с ДЦП, атаксической формой и коморбидной патологией и группой детей с ДЦП, с атаксической формой без коморбидной патологии; p***– значимость различий между показателями VEGF между группой детей с ДЦП, атаксической формой и здоровыми детьми.				

4.2 Оценка уровня моноцитарного хемоаттрактанта у детей с разными формами детского церебрального паралича

Результаты проведенного сравнительного анализа уровней МСР-1 при различных формах ДЦП представлены в таблице 4.7. Было установлено значение указанного биомаркера у здоровых детей, которое составило 1.32 ± 0.04 пг/мл. При проведении сравнительного анализа между результатами исследуемого маркера в группах ДЦП и у здоровых детей выявлены статистически значимые различия (Критерий Краскела–Уоллиса).

Таблица 4.7 – Сравнительный анализ уровней МСР-1 в сыворотке крови детей раннего возраста при разных формах ДЦП

Показатель	ДЦП спастическая диплегия (n=54)	ДЦП, спастический ге- мипарез (n=34)	ДЦП, двойная гемипле- гия (n=18)	Диски- нетиче- ская форма (n=12)	Атакси- ческая форма (n=9)	Группа контроля (n=46)	Критерий Краске- ла– Уоллиса
$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	P
МСР-1	2.29 ± 0.13 пг/мл	2.42 ± 0.31 пг/мл	1.68 ± 0.08 пг/мл	1.72 ± 0.18 пг/мл	1.99 ± 0.08 пг/мл	1.32 ± 0.04 пг/мл	0,001
Примечание: достоверность значения при $p \leq 0,05$							

При попарном сравнении исследуемых групп с группой контроля достоверно значимые различия выявлены по всем показателям МСР-1 ($p = 0,001$, критерий Манна-Уитни).

Проведено изучение исследуемого маркера в зависимости от наличия и отсутствия коморбидной патологии по каждой форме ДЦП (Критерий Краскела–Уоллиса).

Показатели МСР-1 в зависимости от наличия или отсутствия патологии при ДЦП, спастической диплегии представлены в таблице 4.8.

При проведении сравнительного анализа между показателями МСР-1 при спастической диплегии получены достоверно значимые различия во всех группах ($p = 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса)

У детей с диагнозом ДЦП, спастическая диплегия с коморбидной патологией параметры МСР-1 ниже, чем у детей без коморбидной патологии, но выше, чем в группе контроля. Различия по показателям МСР-1 у детей в подгруппах ДЦП не являются значимыми ($p = 0,813$, критерий Манна–Уитни). Концентрация МСР-1 выше у детей с ДЦП при проведении сравнительного анализа со здоровыми детьми ($p = 0,001$, критерий Манна–Уитни).

Таблица 4.8 – Уровень МСР-1 в сыворотке крови детей раннего возраста в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии при ДЦП, спастической диплегии

Маркер	ДЦП, спастическая диплегия с КП (n=36)	ДЦП, спастическая диплегия без КП (n=18)	ВСЕГО (n=54)	Группа контроля (n=46)
M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
МСР-1	2.09±0.21 пг/мл	2.25±0.16 пг/мл	2.29±0.13 пг/мл	1.32±0.04 пг/мл
Уровень значимости	p*=0,001; p**=0,813; p***=0,001			
Примечания: p – значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса при множественном сравнении показателя МСР-1 между всеми группами; p** – значимость различий, по критерию Манна–Уитни при сравнении показателя МСР-1 между группой детей с ДЦП, спастической диплегией с коморбидной патологией и группой детей с ДЦП, спастической диплегией без коморбидной патологии; p***– значимость различий между показателями МСР-1 между группой детей с ДЦП, спастической диплегией и здоровыми детьми.				

Показатели МСР-1 в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии при ДЦП, спастическом гемипарезе представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Уровень МСР-1 в сыворотке крови детей раннего возраста в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии при ДЦП, спастическом гемипарезе

Маркер	ДЦП, спастич гемипарез с КП (n=14)	ДЦП, сп геми- парез без КП (n=20)	ВСЕГО (n=34)	Группа контроля (n=46)
M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
МСР-1	2.42±0.31 пг/мл	1.67±0.12 пг/мл	1.83±0.12 пг/мл	1.32±0.04 пг/мл
Уровень значимости	p*=0,001; p**=0,033; p***=0,001			
Примечания: p – значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса при множественном сравнении показате- ля МСР-1 между всеми группами; p** – значимость различий, по критерию Манна–Уитни при сравнении пока- зателя МСР-1 между группой детей с ДЦП, спастическим гемипарезом с коморбидной патологией и группой детей с ДЦП, спастическим гемипарезом без коморбидной патологии; p***– значимость различий между пока- зателями МСР-1 между группой детей с ДЦП, спастическим гемипарезом и здоровыми детьми.				

При проведении сравнительного анализа между показателями МСР-1 при спастическом гемипарезе получены достоверно значимые различия во всех группах ($p = 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса). Показатели МСР-1 детей с коморбидной патологией при ДЦП выше, чем у детей без коморбидной патологии ($p = 0,033$, критерий Манна–Уитни).

Показатели МСР-1 в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии при ДЦП, двойной гемиплегии представлены в таблице 4.10.

При проведении сравнительного анализа показателя МСР-1 во всех группах у детей с диагнозом ДЦП, двойная гемиплегия выявлены достоверно значимые изменения ($p = 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса). Концентрация МСР при двойной гемиплегии выше, чем у детей из контрольной группы ($p = 0,001$, критерий Манна–Уитни). При попарном исследовании групп с КП и детей с без КП статистически значимых отличий не наблюдалось ($p = 0,884$, критерий Манна–Уитни).

Таблица 4.10 – Уровень МСР-1 в сыворотке крови детей раннего возраста в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии при ДЦП, двойной гемиплегии

Маркер	ДЦП, двойная гемиплегия с КП (n=11)	ДЦП, двойная гемиплегия без КП (n=7)	ВСЕГО (n=18)	Группа контроля (n=46)
M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
МСР-1	1.68±0.08 пг/мл	1.6±0.17 пг/мл	1.63±0.11 пг/мл	1.32±0.04 пг/мл
Уровень значимости	p*=0,001; p**=0,884; p***=0,001			
Примечания: p – значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса при множественном сравнении показателя МСР-1 между всеми группами; p** – значимость различий, по критерию Манна–Уитни при сравнении показателя МСР-1 между группой детей с ДЦП, двойной гемиплегией с коморбидной патологией и группой детей с ДЦП, двойной гемиплегией без коморбидной патологии; p***– значимость различий между показателями МСР-1 между группой детей с ДЦП, двойной гемиплегией и здоровыми детьми.				

При проведении сравнительного анализа показателя МСР-1 во всех группах у детей с диагнозом ДЦП, двойная гемиплегия выявлены достоверно значимые изменения ($p = 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса). Концентрация МСР при двойной гемиплегии выше, чем у детей из контрольной группы ($p = 0,001$, критерий Манна–Уитни). При попарном исследовании групп с КП и детей с без КП статистически значимых отличий не наблюдалось ($p = 0,884$, критерий Манна–Уитни)

Показатели МСР-1 в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии при ДЦП, дискинетической форме представлены в таблице 4.11.

Показатели МСР-1 при дискинетической форме выше у детей с ДЦП по сравнению со здоровыми детьми ($p = 0,012$, критерий Манна–Уитни). Значимых различий в подгруппах детей с ДЦП не выявлено ($p = 0,796$, критерий Манна–Уитни).

Таблица 4.11 – Уровень МСР-1 в сыворотке крови детей раннего возраста в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии при ДЦП, дискинетической форме

Маркер	ДЦП, дискине- тическая форма с КП (n=6)	ДЦП, дискине- тическая форма без КП (n=6)	ВСЕГО (n=12)	Группа контроля (n=46)
M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
МСР-1	1.72±0.18 пг/мл	1.57±0.26 пг/мл	1.62±0.18 пг/мл	1.32±0.04 пг/мл
Уровень значимости	p*=0,010; p**=0,796; p***=0,012			
Примечания: p – значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса при множественном сравнении показателя МСР-1 между всеми группами; p** – значимость различий, по критерию Манна–Уитни при сравнении показателя МСР-1 между группой детей с ДЦП, дискинетической формой и коморбидной патологией и группой детей с ДЦП, с дискинетической формой без коморбидной патологии; p***– значимость различий между показателями МСР-1 между группой детей с ДЦП, дискинетической формой и здоровыми детьми.				

Показатели МСР-1 в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии при ДЦП, атаксической форме представлены в таблице 4.12.

Различия между значениями МСР-1 у детей с коморбидной патологией и без нее не являются значимыми у детей с атаксической формой ДЦП. Показатель МСР выше у детей с ДЦП, чем у детей контрольной группы (p = 0,000 , критерий Манна–Уитни).

Таблица 4.12 – Уровень МСР-1 в сыворотке крови детей раннего возраста в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии при ДЦП, атаксической форме

Маркер	ДЦП, атаксическая форма с КП (n=6)	ДЦП, атаксическая форма без КП (n=6)	ВСЕГО (n=12)	Группа контроля (n=46)
M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
МСР-1	1.99±0.08 пг/мл	2.25±0.25 пг/мл	2.19±0.18 пг/мл	1.32±0.04 пг/мл
Уровень значимости	p*=0,001; p**=0,505; p***=0,001			
Примечания: p – значимость различий по критерию Краскела-Уоллиса при множественном сравнении показателя МСР-1 между всеми группами; p** – значимость различий, по критерию Манна–Уитни при сравнении показателя МСР-1 между группой детей с ДЦП, атаксической формой и коморбидной патологией и группой детей с ДЦП, с атаксической формой без коморбидной патологии; p***– значимость различий между показателями МСР-1 между группой детей с ДЦП, атаксической формой и здоровыми детьми.				

Таким образом, нами установлено, что при таких формах ДЦП как спастическая диплегия, спастический гемипарез, дискинетическая форма, уровень VEGF в сыворотке крови статистически значимо выше, чем у здоровых детей аналогичного половозрастного состава. При изучении коморбидной патологии выявлено, что только при спастической диплегии уровень VEGF оказался статистически значимо выше у детей с коморбидной патологией, чем в группе детей с ДЦП без сопутствующей патологии. Показатели МСР-1 детей с коморбидной патологией при спастическом гемипарезе выше, чем у детей без коморбидной патологии ($p = 0,033$, критерий Манна–Уитни).

Таким образом, согласно полученным нами результатам, МСР, хотя и не является специфичным маркером коморбидности при ДЦП у детей, но может использоваться как маркер активности заболевания или постгипоксического-постишемического повреждения тканей при ДЦП у детей.

ГЛАВА 5. КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ В ГРУППЕ НАБЛЮДЕНИЯ

5.1. Фенотипирование общей совокупности детей с детским церебральным параличом посредством двухэтапного кластерного анализа

С целью выявления групп, требующих особого медицинского внимания, нами было произведено фенотипирование общей совокупности детей с ДЦП посредством двухэтапного кластерного анализа.

В качестве входящих переменных были выбраны основные характеристики со стороны матери (возраст, наличие угрозы прерывания беременности, наличие патологии беременности, номер беременности и родов по счету) и со стороны ребенка (пол, срок появления на свет, вес ребенка при рождении, средняя оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах после рождения, наличие ЗПР, патологии ССС, ОДА и зрительного анализатора, форма ДЦП, уровни МСР-1 и VEGF).

В результате первого этапа кластерного анализа в исследуемой совокупности было выделено два кластера. Доля первого кластера составила 44,5%, в него вошло 57 детей, второго – 55,5%, в него вошел 71 ребенок. Силуэтная мера связности и разделения составила 0,4, что соответствует среднему качеству кластеров.

Результаты второго этапа – сравнения полученных кластеров по изучаемым признакам представлены в таблице 5.1.

Как видно из таблицы 5.1, статистически значимые различия касались таких характеристик, как форма ДЦП, срок родоразрешения и вес ребенка при рождении, наличие коморбидной (сердечно-сосудистой патологии и патологии ОДА), а также уровень МСР-1.

Таблица 5.1 – Описание результатов второго этапа кластерного анализа

Показатель	Первый кластер, n=57	Второй кластер, n=71	p
Форма ДЦП, n (%):			
Спастическая диплегия	44 (77,2)	10 (14,1)	<0,001
Спастический гемипарез	10 (17,5)	24 (33,8)	
Двойная гемиплегия	0	12 (16,9)	
Дискинетическая	3 (5,3)	15 (21,1)	
Атаксическая	0	10 (14,1)	
Наличие СС патологии, n (%)	44 (77,2)	20 (28,2)	<0,001
Наличие патологии ОДА, n (%)	34 (59,6)	6 (8,5)	<0,001
Вес при рождении, гр, Ме [Q1; Q3]	1620 [1310; 2850]	3050 [2400; 3410]	<0,001
Срок, нед., Ме [Q1; Q3]	31 [29; 36]	38 [36; 38]	<0,001
МСП-1, пг/мл, Ме [Q1; Q3]	2,1 [1,63; 2,99]	1,71 [1,44; 2,06]	0,001
Роды по счету, n (%):			0,002
1-е	24 (42,9)	29 (41,4)	
2-е	29 (51,8)	19 (27,1)	
3-и	3 (5,4)	12 (17,1)	
4-е	0	3 (4,3)	
5-е	0	5 (7,1)	
7-е	0	2 (2,9)	
Угроза прерывания беременности, n (%)	22 (38,6)	35 (49,3)	0,283
Возраст матери, лет, Ме [Q1; Q3]	27 [24; 35]	26 [22,5; 33]	0,306
Патология беременности, n (%)	51 (89,5)	61 (85,9)	0,601
Пол, n (%)			0,923
Мальчики	35 (61,4)	43 (60,6)	
Девочки	22 (38,6)	28 (39,4)	
Патология дыхательной системы, n (%)	4 (7)	12 (16,9)	0,112
Средняя оценка по Апгар 1 минута, Ме [Q1; Q3]	6 [3; 7]	6 [4; 7]	0,304
Оценка по Апгар 1 минута, n (%):			
9 баллов	0	0	
8 баллов	6 (10,5)	11 (15,5)	
7 баллов	18 (31,6)	14 (19,7)	
6 баллов	5 (8,8)	18 (25,4)	
5 баллов	3 (5,3)	1 (1,4)	
4 балла	7 (12,3)	12 (16,9)	
3 балла	8 (14)	5 (7)	
2 балла	8 (14)	7 (9,9)	
1 балл	2 (3,5)	2 (2,8)	
0 баллов	0	1 (1,4)	
Средняя оценка по Апгар 5 минут, Ме [Q1; Q3]	7 [4; 8]	7 [5; 8]	0,083

Продолжение таблицы 5.3

Оценка по Апгар 5 минут, n (%):			
9 баллов	4 (7)	9 (12,7)	0,63
8 баллов	12 (21,1)	19 (26,8)	
7 баллов	16 (28,1)	16 (22,5)	
6 баллов	6 (10,5)	6 (8,5)	
5 баллов	4 (7)	10 (14,1)	
4 балла	7 (12,3)	6 (8,5)	
3 балла	6 (10,5)	4 (5,6)	
2 балла	2 (3,5)	1 (1,4)	
1 балл	0	0	
0 баллов	0		
Наличие ЗПР, n (%)	42 (73,7)	52 (73,2)	1,0
Патология зрительного анализатора, n (%)	31 (54,4)	31 (43,7)	0,286
VEGF, МЕ/мл, Ме [Q1; Q3]	4,32 [1,24; 5,61]	3,59 [2,54; 5,05]	0,637

5.2. Сравнение выделенных кластеров (фенотипов) по основным клинико-анамнестическим и лабораторным показателям

Нами проведено сопоставление признаков, продемонстрировавших статистически значимые отличия у пациентов выделенных кластеров.

На рисунке 5.1 представлено распределение форм ДЦП. В первом кластере наблюдались спастическая диплегия, спастический гемипарез и дискинетическая форма. Наиболее часто встречаемой формой ДЦП была спастическая диплегия – она встречалась в 77,2% случаев.

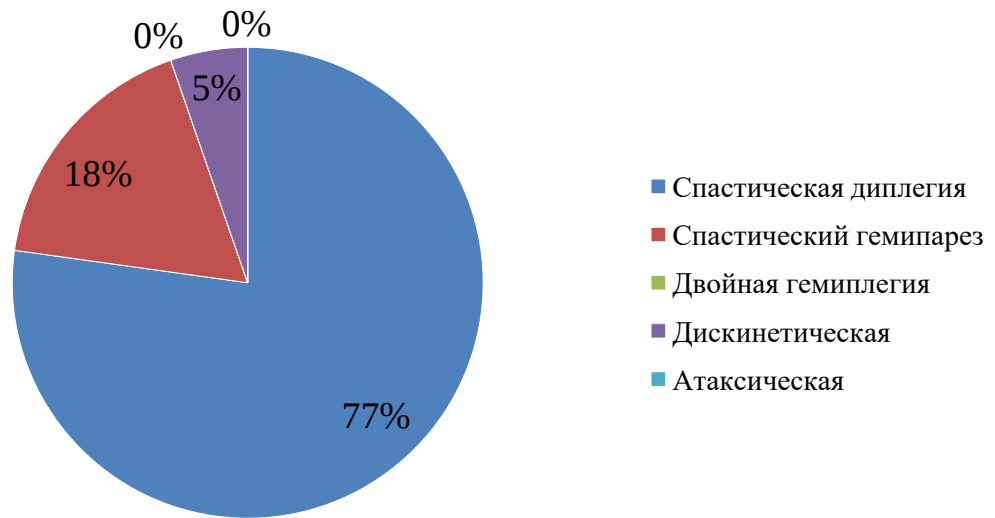
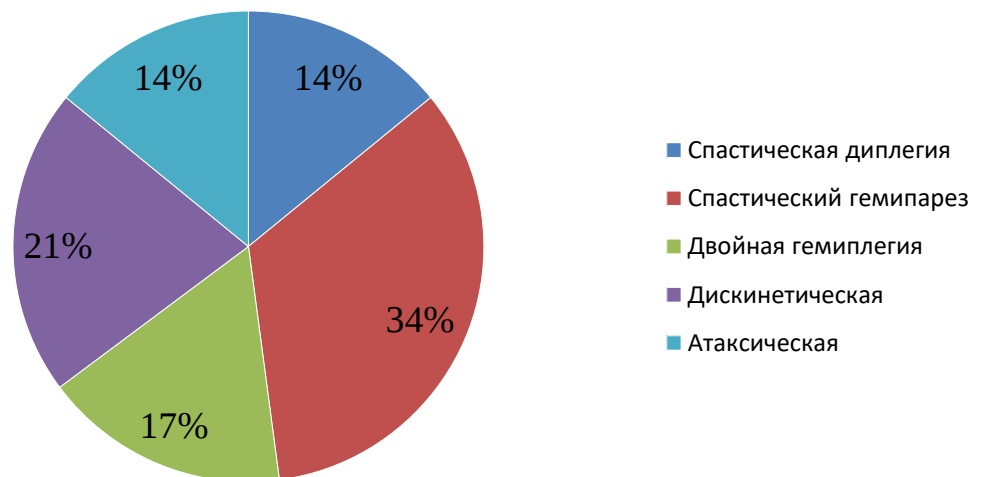
Кластер 1**Кластер 2**

Рисунок 5.1 – Распределение форм ДЦП у детей первого и второго кластеров

У пациентов второго кластера были представлены все формы ДЦП, наиболее встречаемой формой был спастический гемипарез – он наблюдался в 34% случаев.

Значимой характеристикой разделения выборки на кластеры явилось наличие патологии ССС. В первом кластере патология ССС встречалась у 44 человек, что составило 77, 2% (рисунок 5.2).

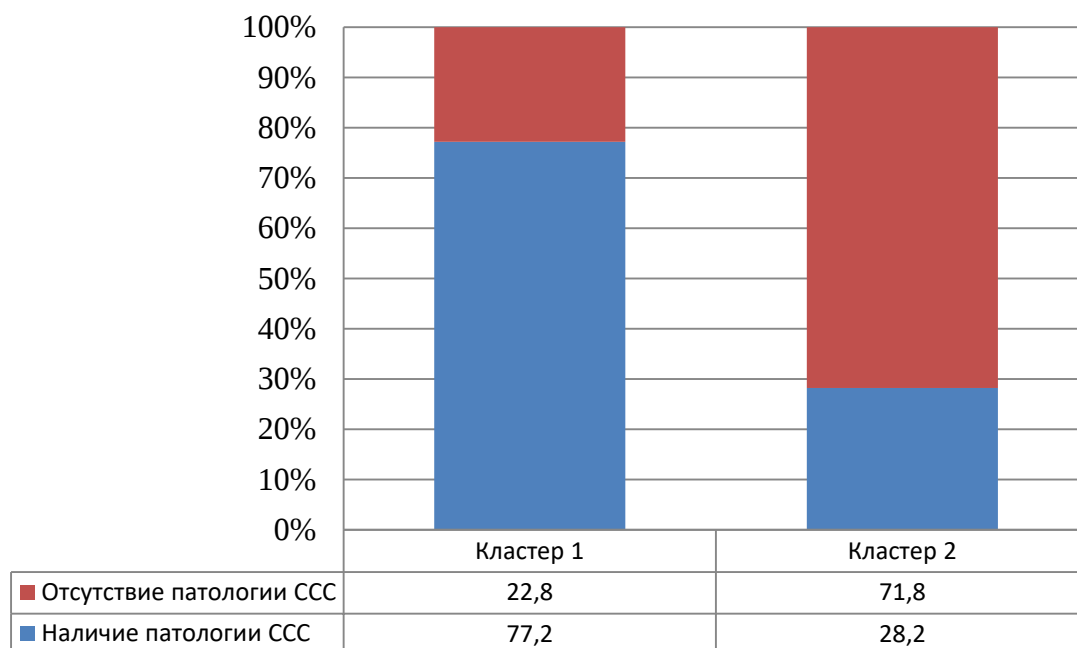


Рисунок 5.2 – Распределение патологии ССС у детей первого и второго кластеров

Это статистически значимо ($p < 0,001$) превышало частоту встречаемости патологии ССС у детей второго кластера – здесь она наблюдалась у 20 человек, что составило 28,2%.

Выделенные кластеры статистически значимо ($p < 0,001$) различались и по частоте встречаемости патологии ОДА (рисунок 5.3).

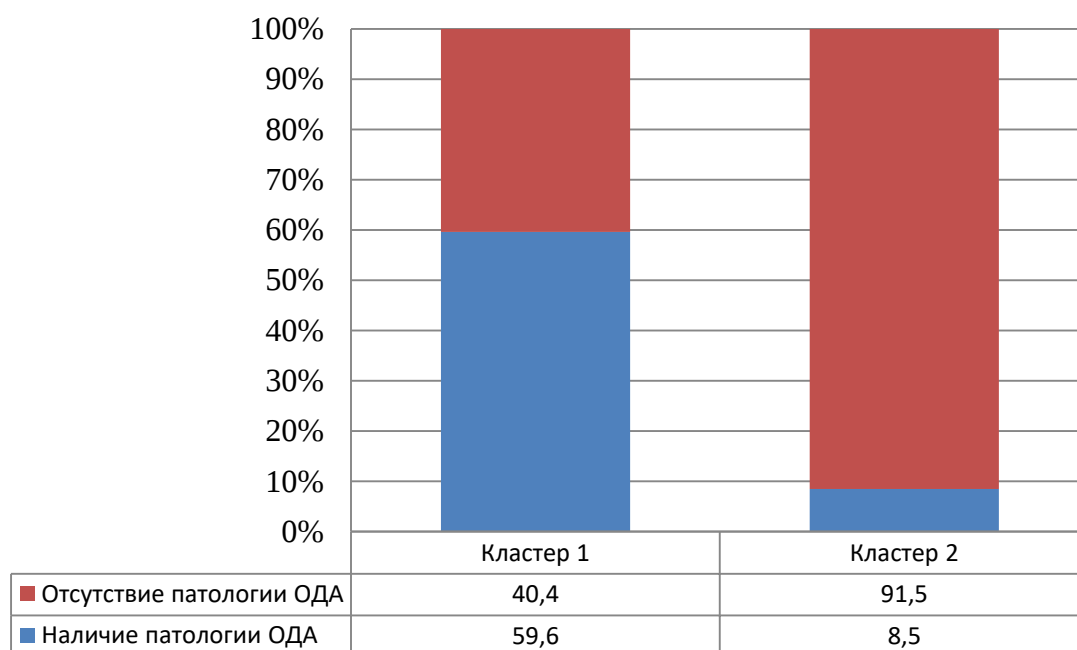


Рисунок 5.3 – Распределение патологии ОДА у детей первого и второго кластеров

Так, патология ОДА в первом кластере наблюдалась у 36 детей, что составило 59,6%, а во втором – у 6 человек, что составило 8,5%.

При сравнении массы при рождении было отмечено, что у пациентов первого кластера она была статистически значимо ($p < 0,001$) меньше, чем второго – 1620 [1310; 2850] г против 3050 [2400; 3410] г. (рисунок 5.4).

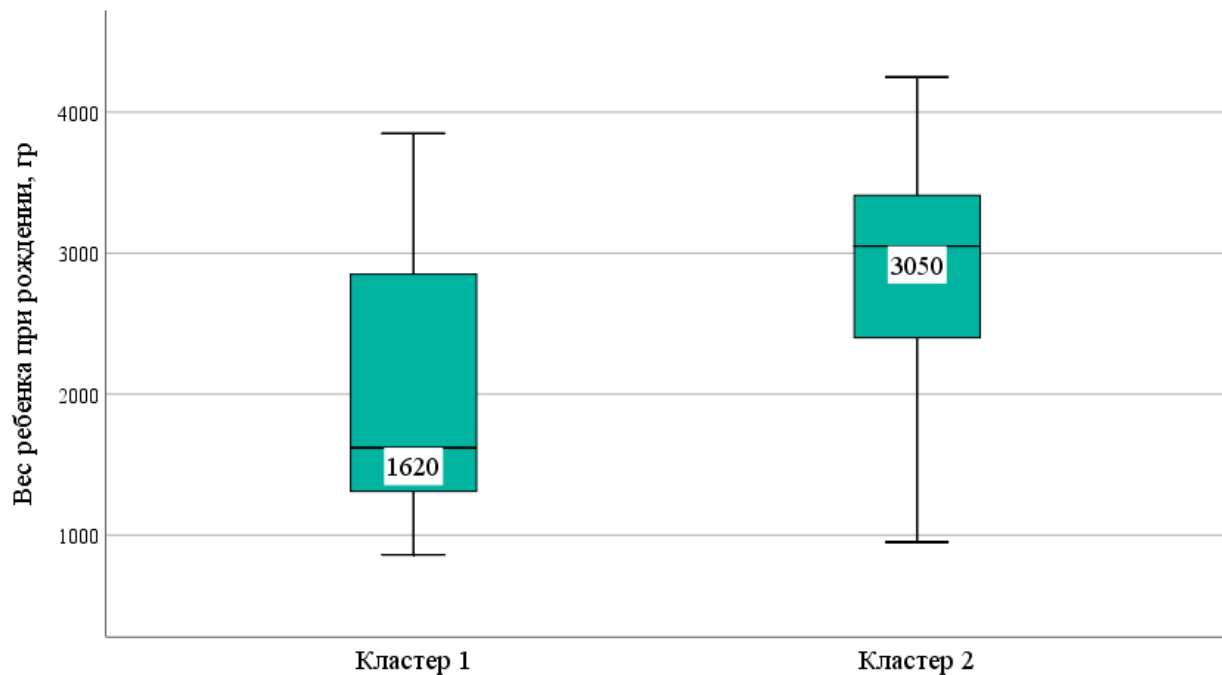


Рисунок 5.4 – Вес при рождении у детей первого и второго кластеров

Статистически значимые различия обнаружены и относительно сроков появления детей на свет. Так, дети первого кластера родились на 31 [29; 36] неделе, что было статистически значимо ($p < 0,001$) раньше, чем дети из второго кластера – они родились на сроке 38 [36; 38] недель (рисунок 5.5).

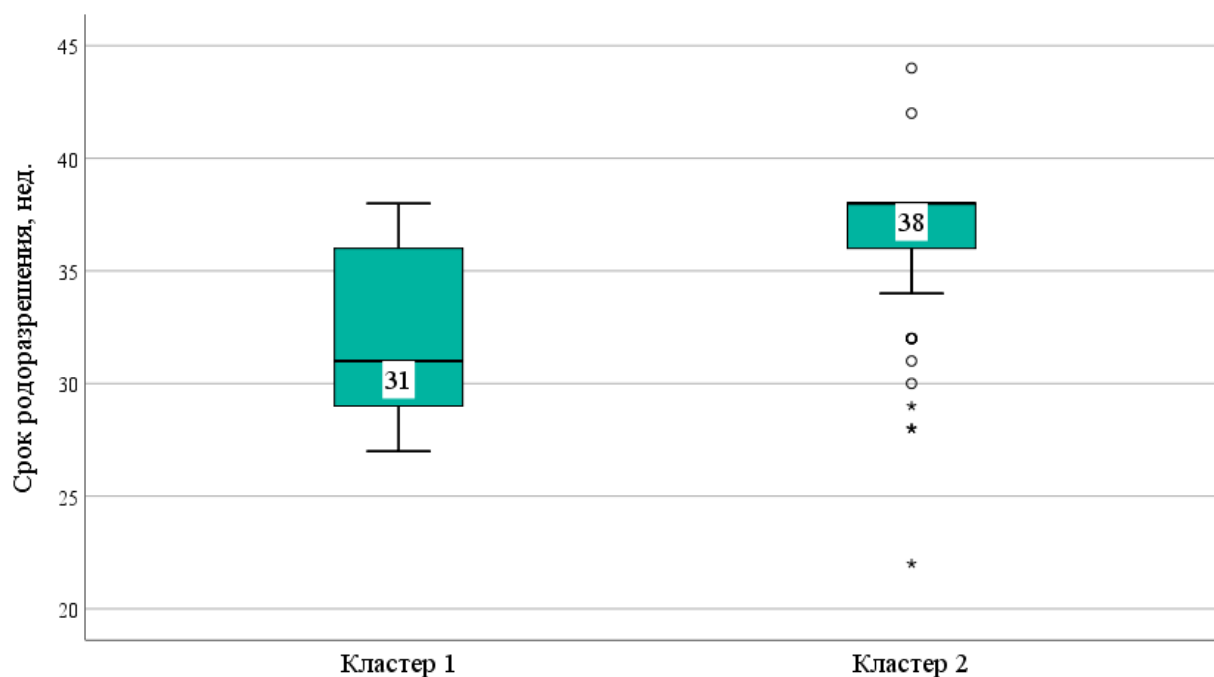


Рисунок 5.5 – Срок появления на свет детей первого и второго кластеров

Примечательно, что статистически значимые различия касались и уровня изучаемого нами маркера МСР-1. У пациентов первого кластера он составил 2,1 [1,63; 2,99] пг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем у детей второго кластера – 1,71 [1,44; 2,06] пг/мл (рисунок 5.6).

У пациентов первого и второго кластеров отмечались статистически значимые различия в структуре беременности и родов. Так, в первом кластере преобладали 1-4-я беременности и 1-3-и роды. Во втором кластере встречались с 1-й по 8-ю беременности и с первых по 7-е роды. В первом кластере особенно выраженные различия получены в частоте встречаемости второй и третьей беременности ($p = 0,005$) и вторых родов ($p = 0,002$).

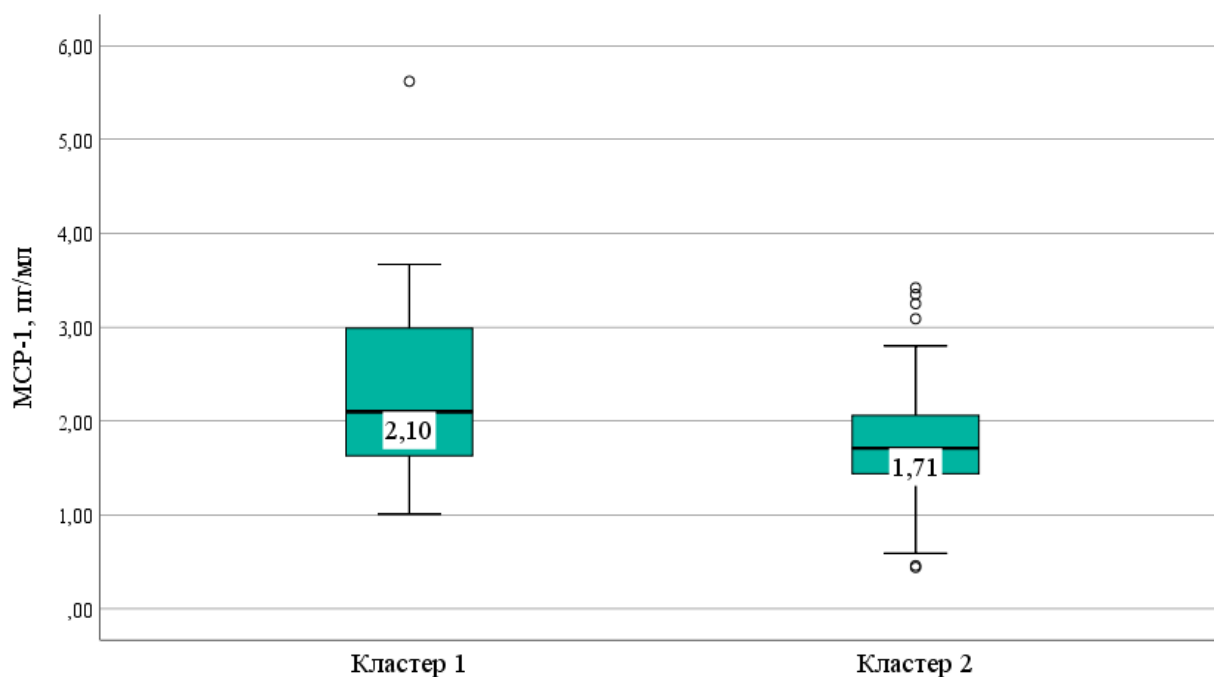


Рисунок 5.6 – Уровень МСР-1 у детей первого и второго кластеров

Таким образом, при сопоставлении характеристик выделенных кластеров установлено, что у подавляющего большинства пациентов первого кластера наблюдалась спастическая диплегия – 77,2%. Патология ОДА встречалась более чем у половины пациентов – в 59,6%. Патология ССС имела место в 77,2%. Это были дети, рожденные на сроке 31 [29; 36] недели, что было статистически значимо раньше по сравнению с пациентами второго кластера ($p < 0,001$). Дети первого кластера при рождении имели статистически значимо меньший вес при рождении по сравнению с детьми второго кластера. Уровень МСР-1 в данном кластере был статистически значимо выше, чем во втором. По таким характеристикам, как возраст матери, наличие патологии беременности и угрозы прерывания, наличие ЗПР, патологии зрительного анализатора, частота поражения дыхательной системы, количество баллов по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, а также уровень VEGF статистически значимых различий со вторым кластером обнаружено не было.

Во второй кластер вошли все формы ДЦП, превалирующим вариантом оказался спастический гемипарез – он составил 33,8%. Патология ОДА встречалась в

8,5%, патология сердечно-сосудистой системы – в 28,2%. Дети этого кластера были рождены в срок, с весом в пределах физиологической нормы.

Результаты сравнения полученных кластеров свидетельствуют о том, что пациенты, относящиеся к первому кластеру, представляют собой когорту лиц с наиболее тяжелым соматическим статусом, требующую пристального врачебного внимания и активных лечебных и реабилитационных мероприятий.

ГЛАВА 6. ПОРОГОВЫЙ УРОВЕНЬ МСР-1 ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ ДЕТЕЙ С ДЦП К ФЕНОТИПУ 1 ИЛИ 2

С помощью ROC-анализа нами был определен пороговый уровень МСР-1 для определения принадлежности к первому или второму кластеру. Он составил 1,89 пг/мл. При значениях, превышающих указанный, больного можно отнести к первому кластеру, при меньших или равных – ко второму кластеру.

При этом площадь под кривой ROC составила $0,665 \pm 0,051$ с 95% ДИ 0,565 – 0,674 ($p=0,001$) (таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Площадь под ROC-кривой

Показатель AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,665	0,051	0,001	0,565	0,674

Чувствительность и специфичность метода составили 63,2% и 63,4% соответственно.

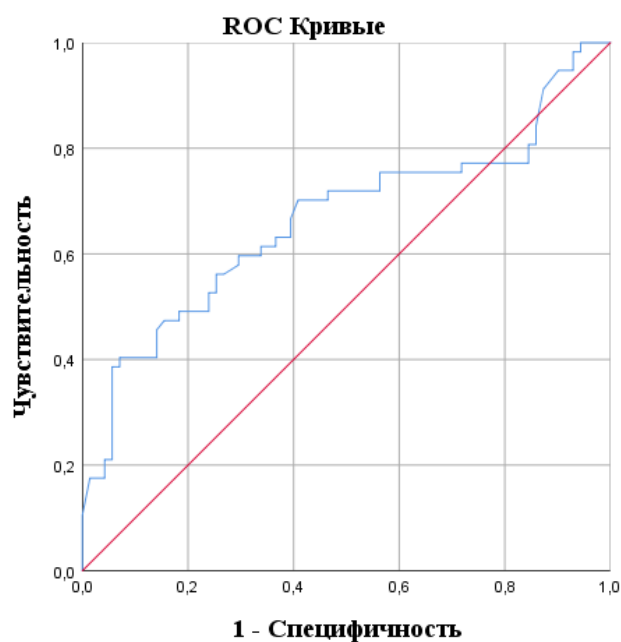


Рисунок 6.1– ROC-кривая, характеризующая зависимость принадлежности к кластеру 2 у больных с ДЦП, от порогового уровня МСР-1

Таким образом, наличие порогового уровня МСР-1 дает возможность медицинскому работнику с высокой вероятностью отнести ребенка с ДЦП к первому или второму кластеру. Особенно это касается детей, родившихся раньше физиологического срока, с низким весом. Эти пациенты традиционно представляют собой группу, требующую особого внимания медицинских работников. Определение же у этих пациентов надпорогового уровня МСР-1 с отнесением пациента к первому кластеру нацеливает на особенно тщательное отслеживание динамики состояния ребенка на всем протяжении детства, интенсификации лечебных и восстановительных мероприятий.

Пример 1. Ребенок Б., 2 года 9 месяцев, находился на лечение в неврологическом отделении ОДКБ им Н.Н. Силищевой с диагнозом детский церебральный паралич, спастическая диплегия средней степени тяжести. GMFCS II-III уровень. Задержка психомоторного развития.

Их анамнеза: родился в срок 32 недели с массой 2190 г с оценкой по шкале Апгар 4-6 баллов. Ребенок от 2 беременности, протекавшей на фоне анемии, угрозы прерывания, токсикоза до 4 месяцев беременности. Возраст матери 24 года. Согласно показаниям, проведена операция кесарево сечение на 33 неделе беременности – несостоятельность шва. Родоразрешение при предыдущей беременности проводилось путем ОКС. В роддоме состояние тяжелое, клиника респираторного дистресс синдрома, дыхательной недостаточности 3 степени, синдрома угнетения ЦНС. Переведен на аппаратную ИВЛ, введен сурфактант. Из роддома переведен в ГДКБ № 1, выписан с диагнозом: Последствия гипоксически-геморрагического поражения ЦНС тяжелой степени, перивентрикулярная лейкомаляция, синдром угнетения. Ранняя анемия недоношенных детей легкой степени. Преретинопатия недоношенных. ВПС: ДМЖП. МАРС: ООО. Сидит с 8-9 месяцев, ползает с 1 года. Проводилось стационарное (трижды) и амбулаторное лечение.

При осмотре:

Состояние ребенка средней степени тяжести по заболеванию. Самочувствие не страдает.

Неврологический статус: в сознании. Зрительному и слуховому контакту доступен. Уровень общих знаний ниже возрастного. Простые инструкции выполняет. Игровая деятельность манипулятивная. Себя не обслуживает. Навыки опрятности не привиты. Менингеальные знаки отрицательные. Эмоциональный фон лабилен. Голова долихоцефальной формы. Глазные щели $D = S$, зрачки $D = S$, фотореакция вызывается прямая содружественная. Движения глазных яблок ограничены кнаружи. Конвергенция ослаблена. Тригеминальные точки безболезненные. Носогубные складки симметричны. Язык без девиации. Псевдобульбарные нарушения.

Проба Барре верхняя отрицательная с двух сторон, нижняя – положительная с двух сторон. Мышечный тонус изменен по спастическому типу, больше слева. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей $D = S$ оживлены, с нижних конечностей высокие с расширенной зоной и имитационными синкенезиями. Двусторонний рефлекс Якобсона-Ласки. Ахилловы рефлексы оживлены. Патологические рефлексы стопные – рефлекс Бабинского с двух сторон. Брюшные рефлексы живые.

В позе Ромберга не стоит. Точные пробы не выполняет. Интенции при захвате предметов не наблюдается. Вегетативная нервная система функционирует по ваготипу. Сгибательно-пронаторные установки нижних конечностей. Эквинувальгусные стопы. Походка спастическая. Отмечается общая моторная неловкость, нарушение мелкой моторики рук.

Соматический статус. Физическое развитие среднее гармоничное. Правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы бледные, на коже нижних конечностей отмечаются две гематомы ($1.5 \times 1 \text{ см}$, $1.2 \times 0.8 \text{ см}$). Подкожная жировая клетчатка развита достаточно. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Зев чистый. Миндалины не увеличены. Дыхание через нос свободное. Перкуторно над легкими легочный звук. Аускультативно дыхание пуэрильное, хрипов нет. ЧДД 22 в минуту. Границы сердца в пределах воз-

растной нормы. Тоны сердца громкие, ритмичные. ЧСС 101 в 1 минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты $4,09 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 118 г/л, ЦП 1,0, лейкоциты $9,2 \times 10^9/л$, эозинофилы – 1, палочкоядерные – 5, сегментоядерные – 64, лимфоциты – 20, моноциты – 10, тромбоциты – $300 \times 10^9/л$, СОЭ 11 мм/час.

Биохимическое исследование крови: глюкоза 4,2 ммоль/л, холестерин 3,8 ммоль/л, билирубин общий 13,7мм/л, общий белок 62,8г/л, АЛТ 29,4 Ед/л, АСТ 38,3Ед/л.

ЭКГ: Ритм синусовый, нормальное положение ЭОС, ЧСС 105 уд. в мин.

ЭХО-КС: ВПС, ДМЖП 2,2 мм. Сократительная функция левого желудочка удовлетворительная. ООО.

Логопед. Системное недоразвитие речи легкой степени. Дизартрия.

Проведено комплексное лабораторное обследование, включающее определение уровня эндотелиального фактора и моноцитарного хемоаттрактанта в сыворотке крови. Концентрация VEGF составила 4,21 МЕ/мл, MCP – 2,3 пг/мл.

Интерпретация результатов.

Сочетание таких признаков как низкая масса при рождении (2190г), низкий гестационный возраст (32 недели); наличие сердечно-сосудистой патологии (ВПС, ДМЖП. МАРС, ООО), наличие патологии ОДА (эквинувальгусные стопы), показатель MCP выше 1,89 пг/мл позволяет определить принадлежность пациента к первому фенотипу.

Пример 2. Ребенок Л., 3 года находилась на лечение в неврологическом отделении ОДКБ им Н.Н.Силищевой с диагнозом детский церебральный паралич, левосторонний гемипарез средней степени тяжести. Задержка психомоторного развития. GMFCS III уровень.

Из анамнеза известно: родилась в срок 38 недель с массой 2950 г с оценкой по шкале Апгар 6-8 баллов. Ребенок от 3 беременности, протекавшей на фоне

угрозы прерывания, хронического пиелонефрита, анемии, умственной отсталости. Период адаптации протекал с клиникой синдрома дезадаптации.

Объективно: Состояние ребенка средней степени тяжести по заболеванию. Самочувствие не страдает.

Неврологический статус в сознании. Контакт избирателен. Уровень общих знаний ниже возрастного. Обращенную речь понимает на примитивном уровне. Инструкции выполняет простейшие. Речь лепетная, отдельные простые слова. Игровая деятельность примитивная. Себя не обслуживает. Навыки опрятности прививаются.

Менингеальные знаки отрицательные. Эмоциональный фон лабилен. Голова округлой формы. Глазные щели $D < S$, зрачки $D < S$, фотореакция вызывается прямая содружественная. Движения глазных яблок в полном объеме. Конвергенция ослаблена. Тригеменальные точки безболезненные. Носогубные складки асимметричны. Девиация языка влево. Бульбарных нарушений не выявлено.

Сухожильные рефлексы $D < S$ высокие. Брюшные рефлексы живые. Мышечный тонус по спастическому типу слева. В позе Ромберга не стоит. Точные пробы не выполняет. Интенции при захвате предметов не наблюдается. Вегетативная нервная система функционирует по ваготипу. Движения ограничены в левых конечностях. Контрактура левого голеностопного сустава. Сгибательно-пронаторная установка слева. Походка гемипаретическая. Мелкая моторика грубо нарушена слева.

Соматический статус. Физическое развитие среднее гармоничное. Правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы бледные, на коже нижних конечностей отмечаются два экхимоза размерами $2 \times 1,5$ и $1,5 \times 1,5$ см. Подкожная жировая клетчатка развита достаточно. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Зев чистый. Миндалины не увеличены. Дыхание через нос свободное. Перкуторно над легкими легочный звук. Аускультативно дыхание пуэрильное, хрипов нет. ЧДД 22 в минуту. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца громкие, ритмичные. ЧСС 99 в 1 мину-

ту. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты $4,31 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 125 г/л, ЦП 1,0, лейкоциты $8,3 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы – 2, палочкоядерные – 6, сегментоядерные – 61, лимфоциты – 20, моноциты – 10, тромбоциты – $224 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 6 мм/час.

Биохимическое исследование крови: глюкоза 4,9 ммоль/л, холестерин 3,9 ммоль/л, билирубин общий 11,6 мм/л, общий белок 64 г/л, АЛТ 48 Ед/л, АСТ 24 Ед/л.

ЭКГ: Ритм синусовый, нормальное положение ЭОС, ЧСС 99 уд. в мин.

ЭХО-КС: МАРС, ДХЛЖ.

На основании клинических данных поставлен диагноз – детский церебральный паралич, левосторонний гемипарез средней степени тяжести. Задержка психомоторного развития. GMFCS III уровень. Проведено комплексное лабораторное обследование, включающее определение уровня эндотелиального фактора и моноцитарного хемоаттрактанта в сыворотке крови. Концентрация VEGF составила 5,05 МЕ/мл, MCP – 3.73 пг/мл, которая подтверждает клинический диагноз и определяет принадлежность к первому фенотипу.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Детский церебральный паралич (ДЦП) является тяжелым инвалидизирующим заболеванием, которое не только ограничивает физические возможности пациента, но и существенно лимитирует социальную активность ребёнка и его семьи [10;24; 26; 27; 148; 161; 197; 217]. Коморбидная патология значительно снижает реабилитационный потенциал ребёнка, что отрицательно сказывается на активности восстановительных процессов и достижении эффективного результата лечения. На изменения, связанные с гипоксическими процессами при ДЦП, может оказывать влияние коморбидная патология, поскольку процессы, приводящие к патологическим изменениям в сердечно-сосудистой и нервной системах, имеют общий патогенетический механизм, и преимущественно связаны с дисбалансом окислительно-восстановительных реакций, развитием эндотелиальной дисфункции и изменением цитокиновой регуляции [64; 77; 112].

Поздняя верификация диагноза приводит к несвоевременному началу восстановительного лечения, что отражается на сохранении неврологического дефицита, а коморбидная патология осложняет течение основного заболевания. Ввиду сложности проведения диагностических и реабилитационных мероприятий, немалых экономических затрат, отмечается невысокая результативность восстановления двигательных навыков у больных с ДЦП. Это и является предпосылкой к поиску новых методов, оптимально сочетающих доступность, эффективность процесса диагностики и лечебно-восстановительных мероприятий.

Патогенетическим субстратом ДЦП являются деструктивная трансформация головного мозга, обусловленная гипоксически-ишемическими изменениями мозгового вещества, в основе которых находятся такие патологические процессы как эксайтотоксичность, окислительный стресс и развивающаяся эндотелиальная дисфункция [20; 170; 177; 191]. Существует выраженная корреляционная зависимость между маркерами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, усугубляющих течение нейродегенеративных процессов и сопровождающихся

нередко развитием коморбидной патологии. Одним из компонентов, принимающим участие в развитии ЭД, являются моноцитарно-макрофагальные факторы цитокинового звена иммунитета в составе фактора роста эндотелия (VEGF) и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) [120]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что MCP-1 не выявляется в нормальной сосудистой стенке, его экспрессия повышается при развитии эндотелиальной дисфункции. Кроме того, ингибирование или снижение активности VEGF индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, что влечет прогрессирование дисфункциональных сосудистых поражений. Немногочисленные данные исследователей о роли MCP-1 и VEGF в развитии детского церебрального паралича дали нам основание в нашей работе изучить всестороннюю связь указанных факторов и макроскопических изменений в организме пациента с ДЦП. Анализ данных литературных источников позволил нам предположить о взаимосвязи показателей MCP-1 и VEGF и развития патологических процессов в нервной и сердечно-сосудистой системе. Исходя из этого была сформулирована цель исследования, направленная на оценку диагностической и прогностической роли моноцитарного хемоаттрактанта и эндотелиального фактора роста у детей с коморбидной патологией при детском церебральном параличе.

Для достижения поставленной цели был определен ряд задач, для решения которых проведен аналитический обзор литературных источников, сформированы группы обследуемых, проведены клинико-лабораторные исследования. На основании вышеперечисленного проведен анализ полученных результатов.

В работе принимало участие 128 детей. Исследование проводилось в ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой» и ГАУ АО АОСРЦ «Русь». Включение пациентов в группу наблюдения велось на основании соответствия критериям включения и исключения. Так, критериями включения были: диагноз ДЦП, подтвержденный документально, со следующими формами: спастическая диплегия, спастический гемипарез, двойная гемиплегия, дискинетическая форма, атаксическая форма разных степеней тяжести; отсут-

ствие в течение последних 6 месяцев инъекций ботулотоксина типа А, приема пероральных миорелаксантов в срок менее чем за 1 месяц до исследования.

Критерии исключения: наличие фотосенситивных эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме, острые воспалительные процессы, грубая задержка нервно-психического развития.

Нами была установлена высокая частота коморбидной патологии при церебральном параличе, при этом наиболее распространёнными являлись сердечно-сосудистая патология (МАРС, ВПС) и заболевания глаз, в меньшей степени – патология опорно-двигательного аппарата, что подтверждает общность патогенетических механизмов в развитии ДЦП и коморбидной патологии. Наличие или отсутствие статистически значимых различий в распространённости патологии между отдельными формами ДЦП требует дальнейших исследований для разработки персонализированных подходов к реабилитации и комплексному подходу в ведении пациентов.

Выявлены статистически значимые отличия средних возрастных показателей матерей пациентов с ДЦП раннего возраста в зависимости от наличия коморбидной патологии, а именно 31 год в группе с КП против 24,5 лет в группе без КП, что может свидетельствовать о вероятной взаимозависимости между возрастом матери и наличием коморбидной патологии у детей. Проведенный анализ показал, что, чем старше будущая мать, тем большее значение приобретает отягощенный акушерский анамнез, неблагоприятное течение беременности, и тем чаще при рождении ребёнка с ДЦП формируется коморбидная патология.

Вместе с тем, анализируя данные угрозы прерывания беременности и патологии беременности, пришли к заключению, что у наблюдаемой группы указанные показатели не являются приоритетными при формировании коморбидной патологии.

Интересные результаты получены при анализе распределения количества предыдущих беременностей. У значительного числа матерей детей с КП зарегистрированы четыре и более беременности (22,2% против 0% в группе без КП), что является статистически значимым ($p = 0,01$). Таким образом, многочисленные бе-

ременности могут быть предрасполагающим фактором к развитию коморбидной патологии у детей в связи с кумуляцией патологических изменений в организме матери.

Далее, исходя из поставленных задач, мы провели многофакторный анализ состояния здоровья детей и выявили статистически значимые различия по показателям гестационного возраста, средней массы при рождении, средней оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, частоте встречаемости патологии зрительного анализатора, ассоциированные с отдельными формами ДЦП.

Так, гестационный возраст составляет от 32 недель при спастической диплегии до 38 недель при атаксической форме; масса при рождении от 1962г при спастической диплегии до 3110 г при атаксической форме; оценка по шкале Апгар на 1 минуте от 5.5 баллов при спастической диплегии до 7 баллов при атаксической форме, на 5 минуте от 5 баллов при двойной гемиплегии до 7 баллов при атаксической форме; частоте встречаемости зрительной патологии от 8.3% при дискинетической форме до 70% при атаксической форме. Таким образом, патологические изменения наблюдаются при всех формах ДЦП, но степень их выраженности и спектр могут значительно варьировать. Такая вариабельность обусловлена множеством факторов, включая локализацию и степень повреждения головного мозга, интервальный период его возникновения, а также персонифицированные особенности развития каждого ребёнка.

Схожие результаты отмечает З.Ф. Мавлянова с соавторами, в работах которых указан гестационный возраст меньше 36 недель у 31,0% пациентов с ДЦП [68]. М.Н. Жакупова в своих наблюдениях пишет, что недоношенность имеет большой удельный вес в анамнезе больных ДЦП и составляет, от 19 до 33, 2% [31]. Риск формирования ДЦП у детей, рождённых до 37-й недели беременности, возрастает в 5 раз, а у детей, рождённых до 28-й недели – почти в 50 раз [15].

Н.В.Ларина в своих исследованиях отмечает, что низкая масса при рождении является одним из факторов развития ДЦП. Так, среди недоношенных детей частота ДЦП – 1 %. [63]. Е.А. Матвеева, анализируя причины детской инвалидности, пришла к выводу о том, что низкая масса тела при рождении встречается ча-

ще, чем у здоровых детей [74]. Судип Пол с соавторами обнаружил, что наиболее частыми факторами риска развития ДЦП является недоношенность и недостаточный вес [198].

По данным Л.А.Пак низкие результаты по шкале Апгар являются предикторами задержки психо-речевого и моторного развития [97]. Подобная корреляция обусловлена тем, что оценка на первой и пятой минутах жизни является отображением степени ишемии центральной нервной системы. Таким образом, шкала Апгар отражает не только жизнеспособность ребёнка, но является ранним маркером возможных неврологических осложнений.

По результатам проведённых нами исследований, сердечно-сосудистая патология наблюдалась при разных формах ДЦП и варьировала от 40% случаев при атаксической форме до 66,6% при спастической диплегии. Наиболее тяжелые изменения в виде ВПС выявлены при спастической диплегии и атаксической форме ДЦП. Обращает на себя внимание высокий уровень распространенности малых аномалий развития сердца при всех формах ДЦП, начиная от 38,9% при двойной гемиплегии до 50% при дискинетической форме. В здоровой популяции МАРС также регистрируется, но значительно реже [124]. Наличие МАРС, на наш взгляд, может усугублять постгипоксические изменения и оказывать негативное влияние на когнитивные способности детей с ДЦП, может явиться субстратом для аритмий, но вместе с тем отражает наличие соединительнотканной дисплазии, что является серьезным поводом для углубленного обследования на предмет дисплазии иной локализации. Мы полагаем, что скрининговое ЭхоКГ-исследование показано всем детям с установленным диагнозом ДЦП, а при спастической диплегии и атаксической форме ДЦП мы рекомендовали бы углубленный кардиологический мониторинг с частотой не реже 1 раза в 6 месяцев.

Я.Г.Шмарина с соавторами наблюдала у больных с ДЦП признаки дизрегуляции механизмов оптимизации ритма сердца центрального типа [143]. Нарушения сердечного ритма у детей с церебральным параличом отмечали также Zamuner AR с соавторами [223].

При проведении сравнительного анализа данных детей с отсутствием и наличием КП было выявлено, что возраст матери у детей с наличием у детей КП значительно выше (31 [26; 37] и 24,5 [22; 27,5]; $p < 0,001$). Показатели гестационного возраста (35 [30,5; 37,5] и 38 [32; 38]; $p = 0,003$) и массы тела (2315 [1440; 3260] и 2925 [2040; 3350]; $p = 0,022$) ниже у детей с наличием КП. При проведении сравнительного анализа по формам ДЦП было установлено, что при спастической диплегии возраст матерей выше в группе с наличием КП (28 [26; 37] и 25,5 [22; 28]; $p = 0,017$). При спастическом гемипарезе возраст матерей выше в группе с КП (31 [24; 35] и 23,5 [21; 25]; $p = 0,011$). Гестационный возраст ниже у детей с КП (34 [30; 37] и 38 [36; 38]; $p = 0,013$), а патологии ОДА зарегистрировано больше у детей с КП (8 (66,7%) и 3 (13,6%); $p = 0,003$). При двойной гемиплегии возраст матери также значительно выше при КП (39 [34; 41] и 25 [23; 30,5]; $p = 0,001$). При атаксической форме возраст матери выше при КП (37 [36; 37] и 28 [25; 30] лет; $p = 0,005$), однако масса при рождении выше в группе с КП (3465 [3430; 3500] и 2925 [2790; 2970]; $p = 0,01$).

Таким образом, можно сделать заключение о наличии взаимосвязи между возрастом матери, сроком гестации, массой тела новорожденного и развитием детского церебрального паралича, а также его отдельных форм. Заслуживает упоминания тот факт, что возраст матери может выступать детерминирующим фактором как для развития ДЦП в целом, так и следующих форм: спастических и атаксической. Возможно, подобное обусловлено возрастными особенностями в репродуктивной системе женщины, увеличением риска хромосомных аномалий у плода и осложнений во время беременности и родов.

Наблюдаемое уменьшение гестационного возраста и массы тела у детей с ДЦП может оказывать влияние на формирование как нутритивного, так и неврологического дефицита. Указанные факторы могут потенцировать гипоксию плода, церебральную ишемию и другие патологические процессы, что в результате может приводить к развитию ДЦП и возникновению коморбидной патологии.

Несмотря на более высокие возрастные показатели у матерей детей с КП при атаксической форме, масса тела новорожденного больше в группе с КП. Это

может свидетельствовать о более сложных патогенетических механизмах, не связанных напрямую с задержкой внутриутробного развития.

Патология ОДА, выявленная у детей с КП, особенно при спастическом гемипарезе, свидетельствует о системном поражении нервной системы при ДЦП и требовании комплексного подхода к диагностике и лечению.

При анализе современной научной литературы работ, в которых были отражены результаты сравнительного анализа данных пациентов с КП патологией при ДЦП, не найдено.

В настоящее время в научных исследованиях большое внимание уделяется так называемым метаболическим биомаркерам. Концентрация различных метаболитов значительно отличается в здоровом мозге и при ДЦП. Изучение подобных маркеров имеет большое диагностическое и прогностическое значение в связи с поздней диагностикой заболевания, наличием отягощающих факторов, несвоевременным началом лечебных и реабилитационных мероприятий. Исследования подобных маркеров позволит углубить представления о патогенетических механизмах ДЦП у детей, что окажет положительное влияние на совершенствование диагностики заболевания и своевременность терапии.

В нашем исследовании в качестве подобных маркеров были изучены уровни VEGF и MCP-1 в сыворотке периферической крови. Анализ современной научной литературы продемонстрировал вариабельность значений указанных факторов не только при различных заболеваниях, но и в здоровой популяции. Кроме того, на диапазон референсных показателей оказывает влияние методики определения факторов, а также оборудование клинико-диагностических лабораторий. Следует отметить индивидуальные особенности человеческого организма, возрастные характеристики, наличие коморбидной патологии, влияние медикаментозной терапии и др. Исходя из вышесказанного, нами были исследованы уровни данных цитокинов не только при разных формах церебрального паралича, но и установлены нормативные показатели указанных биомаркеров в периферической крови у здоровых детей раннего возраста (группа контроля).

При проведении сравнительного анализа между показателями VEGF в сыворотке крови всех групп пациентов с ДЦП и детей контрольной группы получены достоверно значимые результаты по всем параметрам ($p = 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса). Установлено значение VEGF в сыворотке крови у здоровых детей раннего возраста, которое составило 2.70 ± 0.14 Мг/мл.

Вместе с тем, выявлены различия в уровне VEGF в сыворотке крови при различных клинических формах ДЦП, которые могут свидетельствовать об определенной гетерогенности этиопатогенетических механизмов и различных патофизиологических основах форм ДЦП.

При анализе результатов исследования уровня эндотелиального фактора в периферической крови при разных формах ДЦП с наличием и отсутствием КП было выявлено, что при спастической диплегии, спастическом гемипарезе, дискинетической форме ДЦП, уровень VEGF статистически значимо выше, чем у здоровых детей. Выявлен достоверно более высокий уровень VEGF при ДЦП, спастической диплегии, с коморбидной патологией. Это свидетельствует об активации синтеза VEGF как компенсаторной реакции на гипоксические изменения и усиление процессов ангиогенеза. Полученные данные свидетельствуют о возможной роли эндотелиального фактора роста в патогенезе различных форм ДЦП и его взаимосвязи с наличием КП.

Поскольку VEGF является основным фактором, ответственным за синтез новых сосудов, то, соответственно, его повышение может указывать на усиление неоангиогенеза. Подобное может быть обусловлено как включением компенсаторных механизмов, нивелирующих нарушение кровоснабжения, так и с патологическими изменениями, способствующими прогрессированию неврологического дефицита.

Изменения концентрации фактора роста эндотелия сосудов обнаружены при различных нейродегенеративных заболеваниях. Так, И.К.Богомолова и соавт. выявили изменения уровня VEGF у детей с ДЦП [15]. О значении эндотелиального фактора при ДЦП указывает в своих исследованиях А.Н.Завьялова с соавторами (2022) [34]. По данным Zareen Z. и соавторов уровень эндотелиального фактора

при ДЦП изменяется [224]. Работы по исследованию маркера при патологии кардиоваскулярной системы при ДЦП отсутствуют.

При проведении сравнительного анализа между результатами другого маркера эндотелиальной дисфункции, играющего ключевую роль в регуляции миграции и активации иммунных клеток, - моноцитарного хемоаттрактанта – MCP-1 в группах ДЦП и у здоровых детей выявлены статистически значимые различия (Критерий Краскела–Уоллиса, $p = 0,001$).

При попарном сравнении исследуемых групп пациентов с различными клиническими формами ДЦП с группой контроля достоверно значимые различия выявлены по всем показателям MCP-1 ($p = 0,001$, критерий Манна–Уитни).

Данный факт трактуется нами как подтверждение предположения об участии MCP-1 в регуляции ангиогенеза при ДЦП у детей, как активного участника сложных воспалительных реакций, возможно, способствующего проникновению иммунных клеток в нервную ткань, что требует расширения исследовательского поиска в данном направлении.

Проведено изучение исследуемого маркера в зависимости от наличия и отсутствия коморбидной патологии по каждой форме ДЦП (Критерий Краскела–Уоллиса). Анализ показателей MCP-1 показал различия только у детей при спастическом гемипарезе: значения выше, чем у детей без коморбидной патологии ($p = 0,033$, критерий Манна–Уитни).

Данный факт может быть обусловлен рядом взаимосвязанных факторов.

Во-первых, наличие коморбидной патологии может влиять на общее состояние ребенка и осложнять двигательные нарушения. Однако, само по себе наличие таких заболеваний не всегда может приводить к изменениям значений MCP-1. Во-вторых, несмотря на разную клиническую картину и выраженность симптоматики, различия между формами ДЦП при оценивании именно показателей MCP-1 могут нивелироваться. В-третьих, необходимо отметить неоднородность исследуемых групп. Выборка пациентов с ДЦП отличается по возрасту, полу и другим признакам. Соответственно, эти неучтенные переменные могут скрывать потенциальные различия, делая их статистически незначимыми в рамках данного ис-

следования. В-четвертых, возможно, чтобы обнаружить изменения, необходимо применять более чувствительные и детализированные методики оценки МСР-1, учитывающие не только конечный результат, но и динамику выполнения задания, уровень компенсаторных механизмов.

Мы предприняли попытку сгруппировать определенные нами ранее показатели, выделив группы больных посредством двухэтапного кластерного анализа. Анализировались все изучаемые нами количественные показатели. В структуре исследуемой совокупности больных с мононозологиями и больных с коморбидной патологией нами были выделены два фенотипа. Доля первого фенотипа в общей структуре составляла 44,5%, второго – 55,5%. С целью формирования фенотипов больных в группах наблюдения в дальнейшем мы сопоставили полученные ранее данные по клинико-anamнестическим параметрам и данным инструментальных исследований в каждой группе наблюдения. Итогом нашей работы стало выделение двух фенотипов больных ДЦП. Работ, содержащих описание фенотипов ДЦП, в доступной литературе нами не найдено. Первый фенотип характеризуется наиболее тяжелым соматическим статусом и, соответственно, худшим прогнозом. Для первого фенотипа характерны следующие признаки: меньший вес при рождении (1620 [1310; 2850] против 3050 [2400; 3410] гр, $p < 0,001$); низкий гестационный возраст (31 [29; 36] против 38 [36; 38], $p < 0,001$); наличие сердечно-сосудистой патологии (44 (77,2%) и 20 (28,2%), $p < 0,001$), наличие патологии ОДА (34 (59,6%) и 6 (8,5%), $p < 0,001$), более высокие показатели МСР-1 (2,1 [1,63; 2,99] против 1,71 [1,44; 2,06], $p < 0,001$). Принадлежность пациента к первому фенотипу определяет тяжесть состояния, что важно для определения прогноза заболевания, тактики лечения, особенностей реабилитационного процесса.

Проведенный ROC-анализ позволил выделить пороговый уровень МСР-1, который определяет принадлежность к определенному фенотипу. Значения выше 1,89 нг/мл свидетельствуют о принадлежности к первому фенотипу, обладающему наиболее тяжелым соматическим статусом.

ВЫВОДЫ

1. Установлена высокая частота коморбидной патологии при церебральном параличе, при этом наиболее распространёнными являлись сердечно-сосудистая патология (МАРС, ВПС) и заболевания глаз, в меньшей степени – патология опорно-двигательного аппарата, что подтверждает общность патогенетических механизмов в развитии ДЦП и коморбидной патологии. Коморбидная патология выявлена при всех формах ДЦП, но наибольшее количество случаев зарегистрировано в группе детей со спастической диплегией и двойной гемиплегией. Возраст матери, отягощенный акушерский анамнез и неблагоприятное течение беременности, 4 и более беременности, недоношенность и низкая масса тела при рождении достоверно чаще способствуют формированию коморбидной патологии у детей с различными клиническими формами ДЦП.

2. Определены нормативные значения моноцитарного хемоаттрактанта MCP-1 (1.32 пг/мл) и сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF (2.70 МЕ/мл) в сыворотке крови у здоровых детей раннего возраста, которые имели достоверные различия с уровнем MCP-1 и VEGF у детей с ДЦП ($p = 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса), что свидетельствует о патогенетическом значении эндотелиальной дисфункции при ДЦП.

3. Выявлены различия в уровне VEGF в сыворотке крови при клинических формах ДЦП, которые могут свидетельствовать об определенной гетерогенности этиопатогенетических механизмов различных клинических форм ДЦП. Установлено статистически значимое повышение уровня эндотелиального фактора роста у детей при спастической диплегии с коморбидной патологией ($p=0,001$).

4. Установлены статистически значимые различия уровней MCP-1 в группах ДЦП и у здоровых детей (Критерий Краскела–Уоллиса, $p 0,001$) и статистически значимое повышение уровня моноцитарного хемоаттрактанта у детей при спастическом гемипарезе с коморбидной патологией ($p=0,033$).

5. Кластеризация во всех группах наблюдения позволила выделить два фенотипа детей с ДЦП. Для первого фенотипа характерны меньший вес при рож-

дении (1620 [1310; 2850] против 3050 [2400; 3410] гр, $p < 0,001$)); низкий гестационный возраст (31 [29; 36] против 38 [36; 38], $p < 0,001$); наличие сердечно-сосудистой патологии (44 (77,2%) и 20 (28,2%), $p < 0,001$), наличие патологии опорно-двигательного аппарата (34 (59,6%) и 6 (8,5%), $p < 0,001$), более высокие показатели МСР-1 (2,1 [1,63; 2,99] против 1,71 [1,44; 2,06], $p < 0,001$). Принадлежность пациента к первому фенотипу определяет тяжесть состояния, что важно для определения прогноза заболевания, тактики лечения, особенностей реабилитационного процесса.

6. Установлен пороговый уровень МСР-1 для определения принадлежности к первому или второму кластеру детей с ДЦП. Он составил 1,89 пг/мл. При значениях, превышающих указанный уровень МСР-1, можно отнести ребенка с ДЦП к первому кластеру, при меньших или равных – ко второму кластеру. Чувствительность и специфичность метода составили 63,2% и 63,4% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие коморбидной патологии у пациентов детского возраста, страдающих ДЦП, в особенности сердечно-сосудистой системы (МАРС, ВПС), заболеваний глаз, патологии опорно-двигательного аппарата является фактором, в совокупности определяющим тяжесть основного заболевания и требует своевременной диагностики с использованием возможностей современного инструментального обследования.

2. Возраст матери, отягощенный акушерский анамнез и неблагоприятное течение беременности, 4 и более беременности, недоношенность и низкая масса тела при рождении достоверно чаще способствуют формированию коморбидной патологии у детей с различными клиническими формами ДЦП, что требует расширения пренатальной профилактики и своевременного углубленного наблюдения в первые месяцы жизни ребенка, для ранней диагностики ДЦП и определения объема эффективных лечебных и реабилитационных мероприятий.

3. Определение уровней эндотелиального фактора роста сосудов и моноцитарного хемоаттрактанта в сыворотке крови у детей может служить дополнительным лабораторным маркером эндотелиальной дисфункции, отражающей формирование патологических состояний ЦНС, ССС, ОДА, органов зрения, что требует внедрения в лабораторную практику исследования данных показателей.

4. Определение фенотипа ДЦП с использованием кластерного анализа клинико-анамнестических данных и порогового уровня моноцитарного хемоаттрактанта 1,89 пг/мл, с отнесением пациента к первому (тяжелому) фенотипу должно нацеливать педиатра и невролога на пристальный мониторинг динамики состояния ребенка на всем протяжении детства, интенсификации лечебных и восстановительных мероприятий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ВПС	– врожденный порок сердца
ДМЖП	– дефект межжелудочковой перегородки
ДЦП	– детский церебральный паралич
КП	– коморбидная патология
ЛА	– легочная артерия
МАРС	– малая аномалия развития сердца
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСР-1	– моноцитарный хемоаттрактант 1
ОДА	– опорно-двигательный аппарат
ОКС	– операция кесарево сечения
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССС	– сердечно-сосудистая система
ССП	– сердечно-сосудистая патология
ЦНС	– центральная нервная система
ЧАЗН	– частичная атрофия зрительных нервов
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЭЭГ	– электроэнцефалография
GMFCS	– Gross Motor Function Classification System (Система оценки глобальных моторных функций)
MACS	– Manual Ability Classification System (Система классификации мануальных способностей)
VEGF	– эндотелиальный фактор роста сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдукадирова, Н.Б. Роль дисплазий соединительной ткани в развитии патологии различных систем организма / Н.Б. Абдукадирова, Д.Т. Раббимова, З.Б. Хаятова // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – Vol. 3. – С. 126-135.
2. Абдуховидова, Д.Н. Клинико-неврологические и когнитивные проявления при различных формах ДЦП / Д.Н. Абдувохидова [и др.] // Фундаментальная наука в современной медицине: Материалы научно-практической конференции молодых ученых. – БГМУ, Минск, 2020. – С. 8-12.
3. Айшауова, Р.Р. Функциональная характеристика диафрагмы у детей при детском церебральном параличе / Р.Р. Айшауова // Педиатрия и детская хирургия. – 2017. – № 2 (88). – С. 10-15.
4. Айшауова, Р.Р. Особенности внебольничной пневмонии у детей с детским церебральным параличом / Р.Р. Айшауова [и др.] // Доктор.Ру. –2018. – № 5 (149). – С. 14-18.
5. Арсентьев, В.Г. Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная основа полиорганной патологии у детей / В.Г. Арсентьев, В.С. Баранов, Н.П. Шабалов. – 2-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2019. – 239 с.
6. Артеменкова, Л.Ф. Реабилитационные мероприятия в системе работы с детьми раннего возраста с диагнозом ДЦП / Л.Ф. Артеменкова // Мир науки, культуры, образования. – 2016. – № 3 (58). – С. 76-78.
7. Архипов, В.И. Эксайтотоксичность и экспериментальные подходы к нейропротекции / В.И.Архипов, М.В. Капралова, Е.В. Першина // Современные проблемы науки и образования. –2013. – № 5. – С. 1–11.
8. Афонин, А.А. Роль моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в нарушении гематоэнцефалического барьера и формировании церебральной патологии / А.А. Афонин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6 (2). – С. 8.

9. Ахрарова, Ф.М. Определение маркеров метаболизма соединительной ткани методом иммуноферментного анализа (ELISA Kit) у детей с кардиальными проявлениями дисплазии соединительной ткани / Ф.М. Ахрарова, А.В. Муратходжаева // Университетская медицина Урала. – 2019. – Т. 5, № 2. – С. 49-51.
10. Батышева, Т.Т. Детский церебральный паралич - современные представления о проблеме (обзор литературы) / Т.Т. Батышева, О.В. Быкова, А.В. Виноградов // РМЖ. – 2012. – Т. 20, № 8. – С. 401-405.
11. Батюшин, М.М. Взаимосвязь MCP-1 и тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите / М.М. Батюшин [и др.] // Нефрология. – 2017. – № 21 (5). – С. 22–27.
12. Башкина, О.А. Поиск биологических маркеров дизрегуляторных нарушений при детском церебральном параличе / О.А. Башкина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 36-48.
13. Белалова, Л.Я. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей с врожденными пороками сердца / Л.Я. Белалова, И.Н. Имнадзе, А.В. Олейник // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 75.
14. Белоконь, Н.А. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей. В 2 т. / Н.А. Белоконь, М.Б. Кубергер. – М.: Медицина, 1987. – Т. 1. – 448 с.
15. Богомолова, И.К. Современные клинико-патогенетические аспекты, диагностика и лечение детского церебрального паралича / И.К. Богомолова, Т.Н. Шильникова // Забайкальский медицинский вестник. – 2023. – № 3. – С. 68-79.
16. Борзилова, Ю.А. Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах / Ю.А. Борзилова, Л.А. Болдырева, И.В. Шлык // Вестник офтальмологии. – 2016. – № 4. – С. 98-103.
17. Бунин, В.А. Уровень цитокина MCP-1 в периферических тканях как маркер прогрессирования ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста / В.А. Бунин [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – № 6 (4). – С. 14–15.

18. Валинуров, А.А. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе дивертикулярной болезни / А.А. Валинуров, Т.Е. Чернышова, С.Н. Стяжкина // Пермский медицинский журнал. – 2023. – № 4, Т. XL. – С. 23-30.
19. Власова, Т.И. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние / Т.И. Власова, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – № 21 (2). – С. 4–15.
20. Власюк, В. В. Патология головного мозга у детей при инфекциях, гипоксически-ишемических поражениях и пороках развития / В. В. Власюк. – СПб.: Лема, 2012. – 160 с.
21. Воробьева, Е. Нарушения соматического здоровья у детей со спастическими формами детского церебрального паралича в раннем возрасте / Е. Воробьева [и др.] // Врач. – 2017. – № 1. – С. 30-32.
22. Воробьева, О.В. Связь маркеров эндотелиальной дисфункции с выраженностью депрессии у пациентов среднего возраста с церебральной микроангиопатией / О.В. Воробьева, В.В. Фатеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – № 121 (4). – С. 7-11.
23. Гайнетдинова, Д.Д. Нейроиммунологические аспекты патогенеза детского церебрального паралича / Д.Д. Гайнетдинова, Р.Ф. Хакимова, Л.З. Гайсина // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 2-3. – С. 115-120.
24. Газдиева, Б.М. Детский церебральный паралич - актуальная проблема современного общества (обзор литературы) / Б.М. Газдиева [и др.] // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2022. – № 3. – С. 99-116.
25. Гордеева, Н.В. Комплексная характеристика нарушений здоровья у детей раннего возраста со спастическими формами ДЦП и их прогнозирование: автореф. дис. ... к-та мед. наук: 14.01.08. – Иваново, 2015. – 16 с.
26. Грицинская, В.Л. Нутритивный статус пациентов с детским церебральным параличом (обзор и систематический анализ публикаций) / В.Л. Грицинская, В.П. Новикова // Медицина: теория и практика. – 2023. – Т. 8, № 3. – С. 72-81

27. Данилова, М.А. Влияние перинатальных факторов риска на формирование зубочелюстных и речевых нарушений у детей с церебральным параличом / М.А. Данилова, В.А. Бронников, Е.А. Залазаева // Вятский медицинский вестник. – 2017. – № 2 (54). – С. 88-92.
28. Евтушенко, С.К. Сочетанная дисплазия мозга и сердца и ее влияние на реабилитационный процесс / С.К. Евтушенко [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2014. – № 3 (65). – С. 154-156.
29. Ершов, В.Л. Гемодинамика у больных с нарушениями опорно-двигательного аппарата в условиях наркоза и операции в стационаре одного дня: автореф. дис ... к-та мед. наук: 14.00.35, 14.00.37. – М., 1998. – 23 с.
30. Епифанов, В.А. Коррекция изменений сердечно-сосудистой системы у больных детским церебральным параличом в хронической резидуальной стадии со спастической формой методом мезодиэнцефальной модуляции / В.А. Епифанов, Н.Н. Кораблева, Н.В. Журавлева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1999. – № 1. – С. 15-18.
31. Жакупова М.Н. Основные причины развития детского церебрального паралича / М.Н. Жакупова [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 179-182.
32. Жариков, А.Ю. Диабетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему / А.Ю. Жариков, Р.О. Щекочихина // Бюллетень Российской науки. – 2018. – № 2 (10). – С. 24-30.
33. Завьялова, А.Н. Физическое развитие и выраженность белково-энергетической недостаточности у детей с детским церебральным параличом / А.Н. Завьялова [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2022. – Т. 1, № 82. – С. 42-52.
34. Завьялова, А. Н. Уровень васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A), тропонина, ферритина у пациентов со спастическими формами церебрального паралича / А. Н. Завьялова, В. П. Новикова, М. Д. Прудникова [и др.] // Forcipe. – 2022. – Т. 5, № S2. – С. 202-203. – EDN FKUMCY.

35. Захарько, Е.И. Концентрация растворимых молекул VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у пациентов с острыми лейкозами / Е.И. Захарько [и др.] // Онкогематология. – 2024. – № 19 (2). – С. 34–45.
36. Зорина, Р.А. Синдром дисплазии соединительной ткани в нефрологии / Р.А. Зорина, И.В. Зорин // Лечащий Врач. – 2024. – № 1 (27). – С. 37-41.
37. Иванов, А. Н. Механизмы физиологического ангиогенеза / А.Н. Иванов, Ю.Р. Чаббаров // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2023. – Т. 109, № 6. – С. 703–722.
38. Иванова, И.И. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании и течении патологии пищеварительного тракта и мочевыделительной системы у детей и подростков: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 3.1.21. / Иванова Ирина Игоревна. – Тверь, 2022. – 32 с.
39. Кадыров, А.Ю. Детский церебральный паралич: диагностика и психологическая коррекция умственной отсталости у детей дошкольного возраста / А.Ю. Кадыров [и др.] // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2020. – №1. – С. 39-41.
40. Калинин, Р.Е. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста в артериальной стенке при различной сосудистой патологии / Р.Е. Калинин [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – № 13(6). – С. 556- 560.
41. Камалова, А.А. Гастроэнтерологические аспекты ведения детей с детским церебральным параличом (обзор литературы) / А.А. Камалова, Р.Ф. Рахмаева, Ю.В. Малиновская // РМЖ. – 2019. – № 5. – С. 30-35.
42. Камалова, А.А. Морфофункциональные особенности органов пищеварения при детском церебральном параличе / А.А. Камалова, Р.Ф. Рахмаева, Ю.В. Малиновская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 173 (1). – С. 56-65.
43. Камилова, Т.А. Биомаркеры детского церебрального паралича / Т.А. Камилова [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2021 – № 3 (3). – С. 301-317.

44. Карьгина, И.В. Изучение противоопухолевого потенциала и некоторых аспектов безопасности применения адресных систем доставки лекарственных средств в эксперименте: автореф. дис. ... к-та мед. наук: 3.3.6. – Москва, 2025. – 24 с.
45. Каштанова, М.С. Оценка эффективности антимикробной терапии у детей с детским церебральным параличом / М.С. Каштанова, В.Э. Беньягуева, Е.Н. Крылова // Актуальные вопросы стоматологии: сборник трудов всероссийской V научно-практической конференции с международным участием. Киров, 2021. – С. 80-84.
46. Киамова, Н.И. Особенности физического развития и функционального состояния сердечно-сосудистой системы детей и подростков с ДЦП / Н.И. Киамова, А.Р. Хасанова // Филология и культура. – 2007. – № 9-10. – С. 58-61.
47. Кириленко, М.Ю. Изучение ассоциаций генетических полиморфизмов факторов роста с развитием первичной открытоугольной глаукомы / М.Ю. Кириленко [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2017. – № 3. – С. 9-15.
48. Киселев, А.И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / А.И. Киселев, А.М. Мазлов // Евразийское Научное Объединение. – 2019. – № 1-4 (47). – С. 189-190.
49. Кириченко, Т.В. Воспалительный статус моноцитов при сахарном диабете 2 типа / Т.В. Кириченко [и др.] // Биомедицина. – 2023. – № 19 (4). – С. 25-34.
50. Клинические рекомендации. Детский церебральный паралич у детей МКБ 10: G80. 2016 (пересмотр каждые 3 года): Утверждены Союзом педиатров России.
51. Ключкова, О.А. Мышечная слабость и утрата двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом / О.А. Ключкова, А.Л. Куренков // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – № 19 (2). – С. 107-115.
52. Козырева, А.Р. Влияние депривации VEGF на образование сосудов эндотелием в присутствии макрофагов / Козырева, А.Р. [и др.] // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 231-248.
53. Кольцов, А.А. Общие вопросы детского церебрального паралича (научный обзор). Часть 1: этиология, патогенез и клинические особенности спастических

форм / А.А. Кольцов, Э.И. Джомардлы // Физическая и реабилитационная медицина. – 2021. – Т. 3, № 1. – С. 36-47.

54. Колотов, К.А. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине / К.А. Колотов, П.Г. Распутин // Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35. – № 3. – С. 99-105.

55. Королева, В.М. Механизмы нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте: обзор литературы / В.М. Королева, В.М. Алифирова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2021. – № 15 (3). – С. 62–71.

56. Корсакова, Н.Е. Особенности состояния эндотелия при Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях / Н.Е. Корсакова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – № 41 (6). – С. 30–44.

57. Костюченко, Л.А. Оценка функции внешнего дыхания у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Л.А. Костюченко [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2023. – № 1. – С. 77-83.

58. Котляров, В.Л. Врожденная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии развития сердца у детей как фактор риска развития психической патологии / В.Л. Котляров [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2022. – № 5 (4). – С. 346-350.

59. Красильникова, Р.Г. Методы физической терапии в лечении детских церебральных параличей / Р.Г. Красильникова, Н.А. Усакова. – М.: Издательство Спорт. – 2020. – 176 с.

60. Крючкова, Т.А. Основные факторы риска развития детского церебрального паралича / Т.А. Крючкова, Е.А. Балакирева, Е.В. Матвиенко // Российский педиатрический журнал. – 2022. – № 25(1). – С. 23–27.

61. Кудряшова, М.В. Соединительнотканые дисплазии сердца: клинические, иммунологические, гемодинамические аспекты / М.В. Кудряшова // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2021. – Т. 1, № 1 (36). – С. 21-33.

62. Ларина, Н.В. Роль нейротрофических факторов в процессе реабилитации детей с детским церебральным параличом / Н.В. Ларина [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – № 14 (6). – С. 12–19.

63. Ларина, Н.В. Комплекс «Экзокисть-2» в реабилитации верхней конечности при детском церебральном параличе с использованием неинвазивного интерфейса «мозг-компьютер» / Н.В. Ларина, Л.Л. Корсунская, С.В. Власенко // Нервно-мышечные болезни. – 2019. – № 9 (4). – С. 44-50.
64. Левин, О.С. Общие механизмы патогенеза нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний и возможности их коррекции / О.С. Левин, А.Н. Боголепова, В.Ю. Лобзин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – № 122 (5). – С. 11–16.
65. Леонтьев, И.А. Возможности применения современных стандартов для оценки физического развития детей с ДЦП / И.А. Леонтьев, Е.П. Ситникова, М.В. Ковина // Детские инфекции. – 2024. – Т. 23. – № 3 (88). – С. 30-34.
66. Логинова, Е.Н. Клиническая характеристика и оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Логинова Е.Н. [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – № 38 (4). – С. 184-192.
67. Логинова, Е. Н. Дисплазии соединительной ткани: онконастороженность / Логинова Е.Н. [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 9 (205). – С. 190-195.
68. Мавлянова, З.Ф. Детский церебральный паралич и факторы риска его возникновения / З.Ф. Мавлянова, М.Ш. Ибрагимова // Science and Education. – 2023. – Т. 4, № 2. – С. 42-47.
69. Маджидова, Я. Роль факторов риска в развитии детского церебрального паралича / Я. Маджидова [и др.] // Неврология. – 2023. – № 1(3). – С. 33–35.
70. Македонова, Ю.А. Оценка стоматологического статуса у детей со спастической формой детского церебрального паралича на фоне коррекции гипертонуса жевательной / Ю.А. Македонова [и др.] // Главный врач Юга России. – 2022. – № 3 (84). – С. 10-15.
71. Малкова, А.А. Пренатальные факторы риска развития детского церебрального паралича / А.А. Малкова [и др.] // Дневник науки. – 2024. – № 3 (57). – С. 13-20.

72. Мальцев, Д.И. Молекулярно-клеточные механизмы регуляции состояния покоя и деления стволовых клеток гиппокампа / Д.И. Мальцев, О.В. Подгорный // Нейрохимия. – 2020. – № 37 (4). – С. 291-310.
73. Манапова, Р.М. Особенности клинического течения гастродуоденальной патологии у доношенных и недоношенных детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы / Р.М. Манапова, А.М. Алискандиева, З.А. Курбанова // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 14. – С. 26-31.
74. Матвеева, Е.А. Инвалидность детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г. / Е.А. Матвеева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 62 (3). – С. 66–70.
75. Матвеева, Л.В. Изменения моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 при раке желудка / Л.В. Матвеева // Успехи молекулярной онкологии. – 2017. – № 4 (4). – С. 137.
76. Матвеева, Л.В. Изменения моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 при *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях / Матвеева, Л.В. [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2018. – № 8 (2). – С. 150–156.
77. Медведева, Е., Щукин Ю., Селезнев Ю. Окислительный стресс и воспаление у больных атеросклерозом: моногр. Москва: LAP LAMBERT Academic Publishing. – 2013. – 73 с.
78. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 105-139.
79. Меркушева, Л.И. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога (обзор литературы) / Л.И. Меркушева, Н.Л. Козловская // Нефрология. – 2018. – № 22 (2). – С. 30-38.
80. Метальников, А.И. Лечебная физкультура в лечении торакалгий при дисплазии соединительной ткани у детей / А.И. Метальников, Л.А. Строзенко // Российский педиатрический журнал. – 2022. – № 25 (4). – С. 273-274.
81. Мирзаев, О.В. Особенности вариабельности сердечного ритма у лиц с дисплазией соединительной ткани / О.В. Мирзаев [и др.] // Scientific aspects and trends

in the field of scientific research: a collection scientific works of the International scientific online conference. – Warsaw, 2023. – Vol. 8. – P. 205-222.

82. Мичурова, М. С. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета / М.С. Мичурова [и др.] // Сахарный диабет. – 2015, № 18 (1). – С. 24-32.

83. Мовсисян А.Б., Глазко Н.Г., Брежнев А.Ю., Куроедов А.В. Влияние интравитреального введения лекарственных средств на течение и прогноз первичной открытоугольной глаукомы. Клиническая офтальмология. 2021;21(4). – С. 227–232.

84. Москалёв, А.В. Роль хемокинов в иммунопатогенезе атеросклероза / А.В. Москалёв [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – № 20 (1). – С. 195-202.

85. Мутовкина, Т.Г. Состояние мозгового и внемозгового кровообращения у детей и подростков с детским церебральным параличом в динамике релаксационного оздоровления // Т.Г. Мутовкина, Г.А. Шорин // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2008. – № 19 (16). – С. 21-25.

86. Мухсинова, М.Х. Малые аномалии сердца у детей / М.Х. Мухсинова, Ф.С. Хужаева, Ж.З. Абдувохидов // Re-health journal. – 2021. – № 2 (10). – С. 173-181.

87. Набиева, Ш. М. Хроническая гипоксия плода как фактор риска развития перинатальной энцефалопатии новорожденных от матерей с патологией акушерско-гинекологического анамнеза / Ш.М.Набиева // Журнал гепатогастроэнтерологических исследований. – 2025. – № 3. – С.43-45.

88. Нежелская, А.А. Качество жизни пациентов с детским церебральным параличом / А.А. Нежелская [и др.] // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. – 2022. – № 3 (3). – С. 106–113.

89. Немкова, С.А. Ранняя диагностика и комплексное лечение детского церебрального паралича / С.А. Немкова // Практика педиатра. – 2014. – № 5. – С. 28-32.

90. Немкова, С.А. Современные методы в комплексной реабилитации детей с последствиями инсульта, детским церебральным параличом и черепно-мозговой травмой / С.А. Немкова [и др.] // Фарматека. – 2015. – Т. 22, № 11 – С. 37-44.
91. Неудахин, Е.В. Патогенетические особенности соматической патологии у детей с врожденной расщелиной губы и нёба при сопутствующей дисплазии соединительной ткани / Е.В. Неудахин [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – № 4 (4). – С. 362-369.
92. Нечаева, Г.И. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани / Г.И. Нечаева // Избранные лекции по терапии: сборник трудов 16 Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2021. – С. 65-90.
93. Никитченко, Д.Ю. Недоношенные дети с нарушениями церебрального статуса: динамика клинико-лабораторных показателей / Д.Ю. Никитченко, М.Г. Девялтовская // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической. – 2023. – С. 367-374.
94. Нуржанова, З.М. Коморбидная патология при детском церебральном параличе и особенности реабилитационного процесса / З.М. Нуржанова, О.А. Башкина, М.А. Самотруева // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – № 14 (1). – С. 27-38.
95. Нуржанова, З.М. Патогенетическая роль моноцитарного хемоаттрактанта / З.М. Нуржанова [и др.] // Доктор.Ру. – 2023. – № 22 (7). – С. 53–57.
96. Нуржанова, З.М. Оценка уровня эндотелиального фактора роста сосудов и моноцитарного хемоаттрактанта при детском церебральном параличе / З.М. Нуржанова [и др.] // Человек и его здоровье. – 2021. – № 24 (3). – С. 33–38.
97. Пак, Л.А. Детский церебральный паралич: клинические и инструментальные характеристики / Пак Л.А. [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2019. – № 22 (1). – С. 4-11.
98. Панькова, М.Н. Лимфангиогенез и особенности лимфатического дренажа в различных органах. Значение для судьбы трансплантата / М.Н. Панькова, Г.И. Лобов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2021. – Т. 107, № 9. – С. 1077-1099.

99. Пелевин, Ю.В. Динамическая оценка функционального состояния кардиореспираторной системы у детей с детским церебральным параличом / Ю.В. Пелевин [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 82–87.
100. Повереннова, И.Е. Современные возможности реабилитации при детском церебральном параличе (обзор) / И.Е. Повереннова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2022. – № 18 (1). – С. 132–137.
101. Покровская, Е.В. Эндотелиальная дисфункция у лиц с ожирением при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа: оценка специфических маркеров / Е.В. Покровская, Е.А. Шестакова, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 5. – С. 439-445.
102. Пошихонова, Ю.В. Влияние дисплазии соединительной ткани на гормональный фон детей с функциональной диспепсией / Ю.В. Пошихонова // Человек и его здоровье. – 2018. – № 3. – С. 32-37.
103. Прохин, А.В. Роль гена MСР-1 в патогенезе атеросклероза // Атеросклероз. – 2023. – Т. 19. – № 3. – С. 308-309.
104. Пшеничнов, М.В. Современные возможности мультимодальной диагностики диабетического макулярного отека для определения выбора тактики лечения / М.В. Пшеничнов // Клиническая фармакология. – 2021. – № 21 (4). – С. 210-214.
105. Рагино, Ю.И. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях / Ю.И. Рагино [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 5. – С. 26-29.
106. Рагино, Ю.И. Адипокины крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения / Ю.И. Рагино [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 25.
107. Романчук, Л.Н. Малые аномалии развития у лиц призывного возраста с недостаточной массой тела / Л.Н. Романчук // Актуальные проблемы медицины: Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. – Гродно, 2019. – С. 470-472.

108. Рудько, А.С. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на ангиогенез и нейрогенез / А.С. Рудько [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2017. – № 133 (3). – С. 75–81.
109. Ряпосова, А.М. Дисплазия соединительной ткани как причина снижения минеральной плотности костной ткани: разбор клинического случая / А.М. Ряпосова, А.В. Акимова, В.А. Миронов, А.А. Попов // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы V Международной (75 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Екатеринбург, 2020. – № 1. – С. 358–363.
110. Садикова, Р.И. Влияние цитокиновой сети и роль молекул межклеточной адгезии на развитие эндотелиальной дисфункции больных острым инфарктом миокарда / Р.И. Садикова, Э.Г. Муталова // Практическая медицина. – 2018. – № 16 (9). – С. 92–96.
111. Ситникова, Е.П. Оценка компонентного состава тела у детей с детским церебральным параличом методом биоимпедансного анализа / Е. П. Ситникова, И. А. Леонтьев, Н. Г. Сафонова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 11–19.
112. Самолук, М.О. Современное представление о дисфункции эндотелия у больных с коморбидной сердечно-легочной патологией (обзор) / М.О. Самолук, Н.Ю. Григорьева // Медицинский альманах. – 2020. – № 1 (62). – С. 27–35.
113. Сафина, Е.В. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей с нефропатиями раннего возраста / Е.В. Сафина [и др.] // Вестник УГМУ. – 2022. – № 3–4. – С. 57–65.
114. Семенова, К.А. Клиника и реабилитационная терапия детских церебральных параличей / К.А. Семенова, Е.М. Мастюкова, М.Я. Смуглин. – М.: Книга по Требованию, 2013. – 328 с.
115. Серегина, О.Б. Роль эндотелиальной дисфункции как проявления системной воспалительной реакции в патогенезе агрессивных и индолентных вариантов неходжкинских злокачественных лимфом / О.Б. Серегина, Т.Н. Бабаева, Т.И. Поспелова // Сибирский научный медицинский журнал. 2019. – № 39 (1). – С. 125–135.

116. Сидоренко, Е.Е. Проблемы ангиогенеза сосудов сетчатки у недоношенных детей / Е.Е. Сидоренко // Российская детская офтальмология. – 2018. – № 1. – С. 46-53.
117. Симакова, А.А. Ортодонтический статус детей с детским церебральным параличом в городе Архангельске / А.А. Симакова [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2022. – № 22 (3). – С. 189-195.
118. Смирнова, Н.Н. Коморбидность как проявление дисплазии соединительной ткани (описание клинического случая и комментарий) / Н.Н. Смирнова, Е.И. Жестянникова, В.Н. Белозерцева // Детская медицина Северо-Запада. – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 116-119.
119. Старикова, Д.И. Современные представления о молекулярных основах этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы / Д.И. Старикова, М.И. Чурносков // Офтальмохирургия. – 2017. – № 3. – С. 80-83.
120. Степанова, Т.В. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции / Т.В. Степанова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 21–25.
121. Стяжкина, С.Н. Дисплазия соединительной ткани в хирургии / С.Н. Стяжкина [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2022. – № 3 (39). – С. 124-125.
122. Суменова, Д.К. Эндотелиальная функция у больных терапевтического профиля / Д.К. Суменова, Е.М. Левина // Известия российской военно-медицинской академии. 2019. – № 38. – С. 127-131.
123. Таджиева, Н. Динамика показателя эндотелиальной дисфункции (фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A) при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Н. Таджиева, У. Самибаева // Современные аспекты паразитологии и актуальные проблемы кишечных инфекций. – 2024. – № 1 (1). – С. 14–15.
124. Тадышева, Э.А. Малые аномалии развития сердца у детей: распространенность на педиатрическом участке / Э.А. Тадышева, О.М. Малюга // Scientist. – 2026. – № 1 (32). – С. 69–74.

125. Таирова, С.Б. Нейрокогнитивные расстройства у детей с врождёнными пороками сердца (литературный обзор) / С.Б. Таирова, А.А. Мухторов, М.С. Зиёдуллаева // Science and Education. – 2023. – Т. 4, № 2. – С. 543-548.
126. Тепляшина Е.А., Комлева Ю.К., Лычковская Е.В., Дейхина А.С., Салмина А.Б. Регуляция нейрогенеза и церебрального ангиогенеза продуктами протеолиза клеточных белков. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021;25(2). – С. 114-126.
127. Тетенева, А.В. Диагностическое значение эластического сопротивления при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / А.В. Тетенева [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – 76. – С. 34-40.
128. Титова, О.Н. Показатели нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом В IV-V классах моторной активности GMFCS / О.Н. Титова [и др.] // Детская и подростковая реабилитация. – 2021. – № 1 (44). – С. 30-39.
129. Ткаченко, Е.С. Детский церебральный паралич: состояние изученности проблемы (обзор) / Е.С. Ткаченко [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. – № 2 (77). – С. 4-9.
130. Фомин, Н.Е. Маркеры сосудистой ауторегуляции при первичной открытоугольной глаукоме / Н.Е. Фомин, А.В. Куроедов // Клиническая офтальмология. – 2019. – № 19 (4). – С. 218-223.
131. Фомичева, Т.А. Дисплазия соединительной ткани / Т.А. Фомичева, А.Л. Балашов // Университетский терапевтический вестник. – 2020. – Т. 2. – № 3. – С. 30-41.
132. Франциянц, Е.М. Особенности содержания VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов в ткани опухоли и крови больных раком эндометрия в зависимости от гистологической структуры / Е.М. Франциянц [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2025. – № 15 (1). – С. 46-54.
133. Черкасов, Н.С. Современные проблемы патогенеза дисплазии соединительной ткани у детей / Н.С. Черкасов [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2020. – № 4 (76). – С. 16-23.

134. Черкасов, Н.С. Ренокардиальный синдром у ребенка с ненаследственной дисплазией соединительной ткани / Н.С. Черкасов [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 2. – С. 184-188.
135. Чумакова, С.П. Дифференциация и субпопуляционный состав VEGFR2 + моноцитов крови и костного мозга при ишемической кардиомиопатии / С.П. Чумакова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 120–131.
136. Шанавазова, М.Д. Детский церебральный паралич и эпилепсия: две нозологии, одна этиология / М.Д. Шанавазова [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2023. – № 2. – С. 41-44.
137. Шалькевич, Л.В. Детский церебральный паралич: использование современных классификационных систем / Л.В. Шалькевич // Медицинские новости. – 2021. – № 1 (316). – С. 19-23.
138. Шевченко, А.Н. Оценка прогностической значимости некоторых биологических факторов при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки / А.Н. Шевченко [и др.] // Южно-российский онкологический журнал. – 2020. – № 1. – С. 6-22.
139. Шейко, Е.А. Роль факторов роста эндотелия сосудов в патогенезе сарком мягких тканей / Е.А. Шейко [и др.] // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 28–35.
140. Шепель, Р.Н. Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и трансформирующего фактора роста бета / Р.Н. Шепель, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18 (6). – С. 57–61.
141. Шепель, Р.Н. Ангиогенез у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фокус на эндотелиальный фактор роста сосудов, пентраксин-3 и трансформирующий фактор роста бета / Р.Н. Шепель, О.М. Драпкина // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – № 16 (3). – С. 439-448.

142. Шишкин, А.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с ожирением / А.Н. Шишкин, А.И. Князева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 4–11.
143. Шмарина, Я.Г. Особенности сердечно - сосудистой системы при патологии детского церебрального паралича / Я.Г. Шмарина, Г.А. Севрюкова, Л.А. Товмасын // Новая наука: от идеи к результату. – 2017. – № 3-2. – С. 12-15.
144. Шодикулова, Г. Особенности клинического течения и диагностики патологий верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с дисплазией соединительной ткани / Г. Шодикулова, Д. Саматов, З. Таирова // Журнал биомедицины и практики. – 2021. – Т. 1, № 1. – С. 160-166.
145. Шульга, А.В. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов при серозных карциномах яичников / А.В. Шульга // Актуальные проблемы медицины: сборник материалов итоговой научно-практической конференции. – Гродно, 2024. – Т. 2. – С. 639.
146. Юсупова, А.О. Фактор-α некроза опухоли, фактор роста сосудистого эндотелия и экспрессия микроРНК-145 у больных с различными фенотипами стабильной ишемической болезни сердца / А.О. Юсупова [и др.] // Кардиология. – 2025. – № 65 (2). – С. 26-33.
147. Ягода, А.В. Генетические аспекты нарушений гемостаза при малых аномалиях развития сердца / А.В. Ягода, Л.А. Айрапетян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – № 15 (1). – С. 46-52.
148. Abd Elmagid, D.S. Evaluation of risk factors for cerebral palsy / D.S. Abd Elmagid, H. Magdy // The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. – 2021. – Vol. 57, № 1. – P. 1254.
149. Andrew, M.J. Feeding difficulties in children with cerebral palsy / M.J. Andrew, J.R. Parr, P.B. Sullivan // Arch. Dis. Child Educ. Pract. – 2012. – Vol. 97 (6). – P. 222-229.
150. Apte, R.S. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development / R.S. Apte, D.S. Chen, N. Ferrara // Cell. – 2019. – Vol. 176 (6). – P. 1248-1264.

151. Arjunan, P. VEGF-B is a potent antioxidant / P. Arjunan [et al.] // Pro-ceedings of the National Academy of Sciences. – 2018. – Vol. 115. – P. 10351-10356.
152. Badgujar, S. Epidemiological predictors of quality of life and the role of early markers in children with cerebral palsy: A multi-centric cross-sectional study // S. Badgujar [et al.] // *Pediatr Neonatol.* – 2025. – Vol. 66 (1). – P. 18-24.
153. Bang, F.S. The effect of VEGF stimulation in diabetic foot ulcers: A systematic review / F.S. Bang [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2024. – Vol. 32 (4). – P. 384-392.
154. Bayram, A.K. Misdiagnosis of gastroesophageal reflux disease as epileptic seizures in children / A.K. Bayram [et al.] // *Brain Dev.* – 2016. – Vol. 38 (3). – P. 274-279.
155. Bellomo, D. Mice lacking the vascular endothelial growth factor-B gene (Vegfb) have smaller hearts, dysfunctional coronary vasculature, and impaired recovery from cardiac ischemia / D. Bellomo [et al.] // *Circulation research.* – 2000. – Vol. 86 (2). – P. 29-35.
156. Boisserand, L.S.B. VEGF-C prophylaxis favors lymphatic drainage and modulates neuroinflammation in a stroke model / L.S.B. Boisserand [et al.] // *J Exp Med.* – 2024. – Vol. 221 (4). – P. e20221983.
157. Bonanni, A. Molecular Hallmarks of Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries: The “INOCA versus Obstructive CCS” Challenge / A. Bonanni [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* – 2022. – Vol. 11 (6). – P. 1711.
158. Braile, M. VEGF-A в кардиомиоцитах и заболеваниях сердца / M. Braile [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21 (15). – P. 1-18.
159. Cai, L.X. Defective coronary vessel organization and reduction of VEGF-A in mouse embryonic hearts with gestational mild hypoxia / L.X. Cai, F.F. Alkassis, H. Kasahara // *Dev Dyn.* – 2020. – Vol. 249 (5). – P. 636–645.
160. Chen, R. Novel function of VEGF-B as an antioxidant and therapeutic implications / R. Chen [et al.] // *Pharmacological Research.* – 2019. – Vol. 143. – P. 33-39.
161. Chin, E.M. Cerebral palsy and the placenta: A review of the maternal-placental-fetal origins of cerebral palsy / E.M. Chin [et al.] // *Experimental Neurology.* – 2022. – Vol. 352. – 114021.

162. Cichoń, N. Increase in Blood Levels of Growth Factors Involved in the Neuroplasticity Process by Using an Extremely Low Frequency Electromagnetic Field in Post-stroke Patients / N. Cichoń [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* – 2018. – Vol. 10. – P. 294.
163. Davydova, N. Differential Receptor Binding and Regulatory Mechanisms for the Lymphangiogenic Growth Factors Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-C and -D / N. Davydova [et al.] // *J Biol Chem.* – 2016. – Vol. 291 (53). – P. 27265-27278.
164. Di Battista, A.P. Inflammatory cytokine and chemokine profiles are associated with patient outcome and the hyperadrenergic state following acute brain injury / A.P. Di Battista [et al.] // *J. Neuroinflammation.* – 2016. – Vol. 13. – P. 40.
165. Dommel, S. C-C. Does Motif Chemokine Ligand 2 (CCL2) Link Obesity to a Pro-Inflammatory State / S. Dommel, M. Blüher // *Int J Mol Sci.* – 2021 – Vol. 22 (3) – P. 1500-1520.
166. Falkevall A. Inhibition of VEGF-B signaling prevents non-alcoholic fatty liver disease development by targeting lipolysis in the white adipose tissue / A. Falkevall [et al.] // *Journal of Hepatology.* – 2023. – T. 78, № 5. – C. 901-913.
167. Ferrara, N. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy / N. Ferrara, A.P. Adamis // *Nat Rev Drug Discov.* – 2016. – Vol. 15(6). – P. 385-403.
168. Ferreira, I.G. Snake venom vascular endothelial growth factors (svVEGFs): Unravelling their molecular structure, functions, and research potential / I.G. Ferreira [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2021. – Vol. 60. – P. 133–143.
169. Folkerth, R.D. Neuropathologic substrate of cerebral palsy / R.D. Folkerth // *Child Neurol.* – 2009. – Vol. 12. – P. 40-49.
170. Folkerth, R.D. Periventricular leukomalacia: overview and recent findings / R.D. Folkerth // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2009. – Vol. 1. – P. 3-13.
171. Garcia, R. Уровни VEGF-A в плазме связаны с микрососудистой обструкцией у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. / R. Garcia [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2019. – Vol. 291. – P. 19-24.

172. Gąsior, J.S. Heart Rate Variability in Children and Adolescents with Cerebral Palsy-A Systematic Literature Review / J.S. Gąsior [et al.] // J Clin Med. –2020. – Vol. 9 (4). – P. 1141.
173. Cerri, C. The Chemokine CCL2 Mediates the Seizure-enhancing Effects of Systemic Inflammation / C. Cerri [et al.] // J. Neurosci. – 2016. – Vol. 36 (13). – P. 3777-88.
174. Hinman J. D. et al. Placental growth factor as a sensitive biomarker for vascular cognitive impairment //Alzheimer's & Dementia. – 2023. – T. 19. – №. 8. – C. 3519-3527.
175. Huie, J.R. TRACK-TBI Investigators. Testing a Multivariate Proteomic Panel for Traumatic Brain Injury Biomarker Discovery: A TRACK-TBI Pilot Study / J.R. Huie [et al.] // J. Neurotrauma. – 2019. – Vol. 36 (1). – P. 100–110.
176. Jahan, I. Mortality in children with cerebral palsy in rural Bangladesh: A population-based surveillance study / I. Jahan [et al.] // Dev. Med. Child Neurol. – 2019. – Vol. 61 (11). – P. 1336-1343.
177. Kaur, C. Periventricular white matter damage in the hypoxic neonatal brain: role of microglial cells / C. Kaur, E.A. Ling // Prog. Neurobiol. – 2009. – Vol. 4. – P. 64-80.
178. Kim, S. Gastroesophageal Reflux in Neurologically Impaired Children: What Are the Risk Factors? / S. Kim, H. Koh, J.S. Lee // Gut Liv. – 2017. – Vol. 11 (2). – P. 232-236.
179. Kim S.B., Dzung H.J., Jang S.V., Kvon H.S., Kang D.H. Farmatsevtich-eskaya kompozitsiya dlya predotvrashcheniya i lecheniya zabolevanii glaz, soderzhashchaya v kachestve aktivnogo ingredienta belok sliyaniya, v kotorom slity pronikayushchii v tkan' peptid i preparat protiv faktora rosta endoteliya sosudov. A pharmaceutical composition for the prevention and treatment of eye diseases containing, as an active ingredient, fusion protein, in which a tissue-penetrating peptide and a drug against vascular endothelial growth factor are fused // Patent RU № 2712623 C2. Publication 30.01.2020.]

180. Kelly, C.J. Neuroimaging findings in newborns with congenital heart disease prior to surgery: an observational study / C.J. Kelly [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2019. – Vol. 104 (11). – P. 1042-1048.
181. Kokkotou E, Charpidou A, Syrigos N. Predictive Value of Serum VEGF Levels in Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *Oncol Res*. 2025 Sep 26;33(10):2657-2672.
182. Kumar, R. Survey of neurological disorders in children aged 9–15 years in Northern India / R. Kumar [et al.] // *J. Child Neurol*. – 2015. – Vol. 31 (5). – P. 573–583.
183. Kwaifa, I.K. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications / I.K. Kwaifa [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10 (2). – P. 291.
184. Lee, W.J. Plasma MCP-1 and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A two-year follow-up study / W.J. Lee [et al.] // *Sci. Rep*. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 1280.
185. Letzkus, L. Heart rate patterns predicting cerebral palsy in preterm infants / L. Letzkus [et al.] // *Pediatr Res*. – 2025. – Vol. 97 (3). – P. 1040-1046.
186. Liu, J. A single dose of VEGF-A circular RNA sustains in situ long-term expression of protein to accelerate diabetic wound healing / J. Liu [et al.] // *J Control Release*. – 2024. – Vol. 373. – P. 319-335.
187. McNamara, L.M. Effectiveness of early diagnosis of cerebral palsy guideline implementation: a systematic review / L.M. McNamara [et al.] // *Minerva Pediatr (Torino)*. – 2024 – Vol. 76 (3). – P. 414-424.
188. Meza-Alvarado, J.C. VEGF-A related SNPs: a cardiovascular context / J.C Meza-Alvarado [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med*. – 2023. – Vol. 10. – P. 3-9.
189. Melincovici, C.S. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis / C.S. Melincovici [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol*. – 2018. – Vol. 59 (2). – P. 455-467.
190. Mota, F. Peptides Derived from Vascular Endothelial Growth Factor B Show Potent Binding to Neuropilin-1 / F. Mota [et al.] // *Chembiochem*. – 2022. – Vol. 23 (1). – P. e202100463.

191. Msall, M.E. Neuroimaging and cerebral palsy in children / M.E. Msall, C. Limperopoulos, J.J. Park // *Minerva Pediatr.* – 2009. – Vol. 61, № 4. – P. 415–424. 55
192. Multani, I. Sarcopenia, cerebral palsy, and botulinum toxin Type A. / I. Multani [et al.] // *JBJS Rev.* – 2019. – Vol. 7 (8). – P. e4.
193. Novak, I. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy / I. Novak [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130 (5). – P. 1285-1312.
194. Nunes, F.D.D. Ассоциация биохимических и генетических биомаркеров в пути VEGF с депрессией / F.D.D. Nunes [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2022. – Vol. 14. – P. 2757.
195. Palmer, B.R. Vascular endothelial growth factor-A promoter polymorphisms, circulating VEGF-A and survival in acute coronary syndromes / B.R. Palmer [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16 (7). – P. e0254206.
196. Panda, S. Cerebral Palsy: A Current Perspective / S. Panda [et al.] // *Neoreviews.* – 2024. – Vol. 25(6). – e350-e360.
197. Patel, D.R. Cerebral palsy in children: a clinical overview / D.R. Patel [et al.] // *Translational Pediatrics.* – 2020. – Vol. 9 (1). – P. 125-135.
198. Paul, S. A Review on Recent Advances of Cerebral Palsy / S. Paul [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2022. – Vol. 22. – P. 2622310.
199. Philippe, A. VEGF-A plasma levels are associated with impaired DLCO and radiological sequelae in long COVID patients / A. Philippe [et al.] // *Angiogenesis.* – 2024. – T. 27, № 1. – C. 51-66.
200. Power, R., King C., Muhit M. et al. Health-related quality of life of children and adolescents with cerebral palsy in low-and middle-income countries: A systematic review / R. Power [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2018. – Vol. 60. – P. 469-479.
201. Rakocevic, J. Endothelial cell markers from clinician's perspective / J. Rakocevic [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* – 2017. – Vol. 102 (2). – P. 303-313.
202. Rebelo, F., Mansur IR, Miglioli TC, Meio MDB, Junior SCG. Dietary and nutritional interventions in children with cerebral palsy: A systematic literature review. *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17 (7). – P. e0271993.

203. Reedman, S.E. Participation predictors for leisure-time physical activity intervention in children with cerebral palsy / S.E. Reedman [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* – 2021. – Vol. 63 (5). – P. 566-575.
204. Rei, M. Neurological damage arising from intrapartum hypoxia/acidosis / M. Rei, D. Ayres-de-Campos, J. Bernardes // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2016. – Vol. 30. – P. 79-86.
205. Reid, S.M. Major structural congenital anomalies and causal pathways in people with cerebral palsy / S.M. Reid [et al.] // *Dev Med Child Neurol.* – 2025. – Vol. 67 (3). – P. 374-381.
206. Romano, C. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment / C. Romano [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2017. – Vol. 65. – P. 242-264.
207. Sadowska, M. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options / M. Sadowska, B. Sarecka-Hujar, I. Kopyta // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2020. – Vol. 16. – P. 1505-1518.
208. Saranti, A. Current approach to cerebral palsy / A. Saranti [et al.] // *Eur J Paediatr Neurol.* 2024 – Vol. 51. – P. 49-57.
209. Sauriasari, R. Ccurrent updates on protein as biomarkers for diabetic kidney disease: a systematic review / R. Sauriasari., D.D. Safitri, N.U. Azmi // *Ther. Adv. Endocrinol Metab.* – 2021. – Vol. 12. – P. 204201882110496.
210. Shadmanov, A.K. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of diseases / A.K. Shadmanov [et al.] // *Re-health journal.* – 2021. – Vol. 2 (10). – P. 122-129.
211. Shamsoddini, A. Management of spasticity in children with cerebral palsy / A. Shamsoddini [et al.] // *Iran. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 24 (4). – P. 345–351.
212. Shaik, F. Structural Basis for Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Activation and Implications for Disease Therapy / F. Shaik [et al.] // *Biomolecules.* – 2020. – Vol. 10 (12). – P. 1673-1997.

213. Silvestre-Roig C. Arterial delivery of VEGF-C stabilizes atherosclerotic lesions / C. Silvestre-Roig [et al.] // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 128 (2). – P. 284-286.
214. Singh, S. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease / S. Singh [et al.] // *Int Immunopharmacol*. – 2021. – Vol. 101. – P. 107598.
215. Singh, P. Genetic Scores of eNOS, ACE and VEGFA Genes Are Predictive of Endothelial Dysfunction Associated Osteoporosis in Postmenopausal Women / P. Singh [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – Vol. 18 (3). – P. 1–18.
216. Uemura, A. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation / A. Uemura [et al.] // *Progress in retinal and eye research*. – 2021. – Vol. 84. – P. 100954.
217. Vitrikas, K. Cerebral Palsy: An Overview / K. Vitrikas, H. Dalton, D. Breish // *Am Fam Physician*. – 2020. – Vol. 101 (4). – P. 213-220.
218. Verschuren, O. Determinants of muscle preservation in individuals with cerebral palsy across the lifespan: a narrative review of the literature / O. Verschuren [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. – 2018. – Vol. 9 (3). – P. 453–464.
219. Yli, B.M. Pathophysiology of foetal oxygenation and cell damage during labour / B.M. Yli, I. Kjellmer // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2016. – Vol. 30. – P. 9-21.
220. Yamakuchi, M. VEGF-A165 is the predominant VEGF-A isoform in platelets, while VEGF-A121 is abundant in serum and plasma from healthy individuals / M. Yamakuchi [et al.] // *PLoS One*. – 2023. – Vol. 18 (4). – P. e0284131.
221. Włodarczyk, L. Circulating Serum VEGF, IGF-1 and MMP-9 and Expression of Their Genes as Potential Prognostic Markers of Recovery in Post-Stroke Rehabilitation- A Prospective Observational Study / L. Włodarczyk [et al.] // *Brain Sci*. – 2023. – Vol. 13 (6). – P. 846.
222. Zafar, M.I. Association between the expression of vascular endothelial growth factors and metabolic syndrome or its components: a systematic review and meta-analysis / M.I. Zafar [et al.] // *Diabetol Metab Syndr*. – 2018. – Vol. 10. – P. 62-71.

223. Zamunér, A.R. Assessment of Subjective Perceived Exertion at the Anaerobic Threshold with the Borg CR-10 Scale / A.R. Zamunér [et al.] // J Sports Sci Med. – 2011. – 10 (1). – P. 130-136.
224. Zareen, Z. Cytokine dysregulation in children with cerebral palsy / Z. Zareen [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2021. – 63 (4). – P. 407-412.
225. Zhang, Y. VEGF Mediates Tumor Growth and Metastasis by Affect-ing the Expression of E-Cadherin and N-Cadherin Promoting Epithelial to Mesenchymal Transition in Gastric Cancer / Y. Zhang [et al.] // Clinical Medicine Insights: Oncology. – 2023. – Vol. 17. – P. 11795549231175715.
226. Zhao, J. Genetic polymorphisms and the risk of diabetic foot: a systematic review and meta-analyses. / J. Zhao [et al.] // J. Low Extrem. Wounds. 2022;21(4). – P. 574-587.
227. Zheng, X. A Fluorescent Aptasensor Based on Assembled G-Quadruplex and Thioflavin T for the Detection of Biomarker VEGF165 / X. Zheng [et al.] // Front Bioeng Biotechnol. – 2021. – Vol. 9. – P. 764123.
228. Zhou, Y. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease / Y. Zhou [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2021. – Vol. 8. – P. 1-16.
229. Zhu, S. The molecular structure and role of CCL2 (MCP-1) and C-C chemokine receptor CCR2 in skeletal biology and diseases / S. Zhu [et al.] // Journal of Cellular Physiology. – 2021. – Vol. 10. – P. 7211–7222.