

Dzieci urodzone z masą urodzeniową poniżej 1500 g jako czynnik ryzyka mózgowego porażenia dziecięcego

Children born with a birth weight below 1500 g as a risk factor for cerebral palsy

PIOTR KUŁAK^{1/}, DOROTA SIENKIEWICZ^{2/}, BOŻENA OKUROWSKA-ZAWADA^{2/}, GRAŻYNA PASZKO-PATEJ^{2/}, WOJCIECH KUŁAK^{2/}

^{1/} Zakład Radiologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

^{2/} Klinika Rehabilitacji Dziecięcej z Ośrodkiem Wczesnej Pomocy Dzieciom Upośledzonym 'Dać Szansę', Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wprowadzenie. Poród przedwczesny jest jedną z głównych przyczyn opóźnionego rozwoju intelektualnego i mózgowego porażenia dziecięcego (MPD).

Cel. Ocena czynników ryzyka MPD u dzieci urodzonych z masą ciała poniżej 1500 g będących pod opieką Kliniki Rehabilitacji Dziecięcej w Białymstoku.

Materiały i metody. W pracy analizowano dane 417 pacjentów z MPD urodzonych w latach 1990-2015, z których do badania retrospektywnego czynników ryzyka MPD wybrano 74 przypadki dzieci urodzonych z masą ciała poniżej 1500 g.

Wyniki. Średni termin porodu w grupie dzieci z MPD wynosił $28,75 \pm 3,30$ tygodni i nie różnił się w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród pacjentów z MPD 60% stanowili chłopcy. Dominowała postać tetraplegiczna (43%) MPD. Wśród istotnych czynników ryzyka wystąpienia MPD stwierdzono: infekcję wewnątrzmaciczną, a w okresie noworodkowym: zespół zaburzeń oddechowych, przedłużoną sztuczną wentylację oddechową, posocznicę, zapalenie opon mózgoworodzeniowych, drgawki noworodkowe oraz krwawienie III i IV stopnia. W sposób istotny ryzyko wystąpienia MPD zwiększała także zamartwica.

Wnioski. Uzyskane wyniki wskazują na wieloczynnikową etiologię MPD u dzieci ze skrajnie niską masą urodzeniową i potwierdzają, że mnogość czynników występujących w okresie okołoporodowym i noworodkowym jest odpowiedzialnych za rozwój MPD.

Słowa kluczowe: poród przedwczesny, masa ciała poniżej 1500 g, mózgowo porażenie dziecięce, czynniki ryzyka

Introduction. Preterm birth is one of the leading causes of delayed intellectual development, and cerebral palsy (CP).

Aim. An assessment of CP risk factors in children born with a body weight below 1500 g under the care of the Paediatric Rehabilitation Clinic in Białystok.

Materials & methods. The study analyzed data concerning 417 patients with CP born between 1990 and 2015, 74 of whom, born with a body weight below 1500 g, were selected for a retrospective analysis of CP risk factors (as compared with the control group).

Results. The average delivery term in the group of children with CP was 28.75 ± 3.30 weeks and this did not differ from the control group. 60% of the patients with CP were boys. The tetraplegic type of CP (43%) was found to be the dominant form. Significant CP risk factors included: intrauterine infection, and in the neonatal period: respiratory disorders syndrome, prolonged artificial respiratory ventilation, sepsis, meningitis, neonatal convulsions and grade III and IV bleeding (to the cerebral ventricles). Asphyxia also significantly increased the risk of CP.

Conclusions. The results obtained indicate CP's multifactor etiology in children born with extremely low body weights, confirming that the multiplicity of factors occurring in the perinatal and neonatal period is responsible for the development of CP.

Key words: preterm birth, body weight below 1500 g, cerebral palsy, risk factors

© Hygeia Public Health 2018, 53(4): 377-381

www.h-ph.pl

Nadesłano: 16.07.2018

Zakwalifikowano do druku: 20.10.2018

Adres do korespondencji / Address for correspondence

prof. dr hab. n. med. Wojciech Kułak
Klinika Rehabilitacji Dziecięcej z Ośrodkiem Wczesnej Pomocy Dzieciom Upośledzonym 'Dać Szansę'
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok
tel. 85 745 064 2 e-mail: kneur2@wp.pl

Wprowadzenie

Porody przedwczesne, mimo postępów w medycynie, stanowią istotny problem terapeutyczny i mogą być u dzieci przyczyną wielu chorób. Dzieci urodzone przedwcześnie częściej umierają, chorują, mają opóź-

nienia rozwoju psychoruchowego, trudności szkolne. W tej grupie, w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie, stwierdza się także większy odsetek zaburzeń wzroku i słuchu. Częściej także mogą występować schorzenia układu nerwowego, takie jak mózgowo porażenie dziecięce (MPD) i padaczka [1-3].

Ryzyko wystąpienia chorób zwiększa się proporcjonalnie do niższego tygodnia ciąży w chwili porodu. Największy odsetek trwałych powikłań wcześniactwa (50%) dotyczy noworodków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży. Podobnie wysoki procent umieralności (60%) stwierdza się także w grupie porodów przedwczesnych [4].

Częstość występowania porodów przedwczesnych określa się w Europie na 5-7%, a w Polsce na ok. 6-8% [5, 6]. Z kolei odsetek porodów dzieci o masie ciała poniżej 1500 g (niska masa urodzeniowa) wynosi w Polsce ok. 1% [7].

Dzięki postępom medycyny ratuje się obecnie skrajnie niedojrzałe noworodki o masie ciała poniżej 500 g. Niestety, w przypadku przeżycia dzieci urodzonych ze skrajnie niską masą urodzeniową, wzrasta zagrożenie ryzykiem nieprawidłowego rozwoju psychoruchowego i wystąpienia MPD [8].

Przyczyny porodów przedwczesnych są wieloczynnikowe, a wśród nich wyróżnia się m.in. zakażenia wewnątrzmaciczne, wiek matki, choroby matki (nadciśnienie, choroby serca, wątroby, nerek), otyłość, stres, palenie papierosów, zażywanie narkotyków, zatrucie ciążowe, patologia łożyska, przedwczesne odejście wód płodowych, niewydolność cieśniowo-szyjkową [2, 3, 9-11]. Dzieci urodzone przedwcześnie są szczególnie wrażliwe na niedokrwienie oraz niedotlenienie mózgu [12]. Czynnikiem ryzyka wystąpienia MPD są także drgawki występujące w okresie noworodkowym, posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zamartwica, krwawienia do komór bocznych mózgu, sztuczna wentylacja, karmienie dożylnie, hiperbilirubinemia i hiponatremia [2, 3, 13, 14].

Mózgowe porażenie dziecięce jest najczęstszym zaburzeniem ruchu u dzieci występującym w ok. 2-3 na 1000 żywych urodzeń i pomimo postępu rozwoju opieki położniczej i neonatologicznej częstość występowania MPD od wielu lat utrzymuje się na podobnym poziomie [15].

Większość prac opublikowanych w piśmiennictwie polskim na temat czynników ryzyka wystąpienia MPD dotyczy dzieci urodzonych z różną masą urodzeniową, bez podziału na niską lub skrajnie niską [2, 11, 16, 17].

Cel

Analiza czynników ryzyka wystąpienia MPD u dzieci z niską masą urodzeniową, podopiecznych Kliniki Rehabilitacji Dziecięcej w Białymstoku z wykorzystaniem metody badania kliniczno-kontrolnego.

Materiały i metody

Analizowano czynniki ryzyka MPD wśród populacji dzieci z MPD urodzonych z bardzo niską masą

urodzeniową poniżej 1500 g w porównywaniu z grupą dzieci z niską masą urodzeniową bez MPD.

Nowa definicja MPD potwierdza, że pojęcie MPD opisuje grupę trwałych zaburzeń rozwoju ruchu i postawy, powodujących ograniczenie czynności, które przypisuje się niepostępującym zakłóceniom, pojawiającym się w rozwoju mózgu płodu lub niemowlęcia. Zaburzeniom motoryki w MPD często towarzyszą zaburzenia czucia, percepcji, poznania, porozumiewania się i zachowania, epilepsja oraz wtórne problemy mięśniowo-szkieletowe [18].

MPD klasyfikowano wg podziału Hagberga na postać: tetraplegiczną, diplegiczną, hemiplegiczną, mózdkową, atetotyczną i dystoniczną [19].

W każdym przypadku analizowanym w pracy diagnozę MPD potwierdzali autorzy badania.

Dla potrzeb badania uznano, że:

- bardzo niska urodzeniowa masa ciała – poniżej 1500 g;
- ekstremalnie niska urodzeniowa masa ciała – poniżej 1000 g;
- EPH-gestoz: nadciśnienie tętnicze (ciśnienie tętnicze $>140/90$ mmHg) lub stan przed rzucawkowy;
- hiperbilirubinemia – stężenie bilirubiny we krwi powyżej 10 mg%;
- wahania tętna płodu – utrzymujący się częstoskurcz (>200 uderzeń/min) lub bradykardia (<100 uderzeń/min) [20].

Do analizy statystycznej użyto testu-*t*, testu Chi² i testu Fishera. Za wartości istotne statystyczne przyjęto wartość $p < 0,05$. Do analizy statystycznej użyto programu Statistica 13 (StatSoft Polska).

Wyniki

Analizą objęto dzieci z MPD ($n=74$) urodzone przedwcześnie z masą ciała <1500 g i dzieci ($n=74$) z niską masą urodzeniową bez cech MPD. Chłopcy stanowili większość badanej grupy (44; 60%) i kontrolnej grupy (41; 55%). Dominującą postacią MPD była postać tetraplegiczna (41; 55%). Postać diplegia spastica stwierdzono u 29 dzieci (39%), postać hemiplegiczną – w 2 przypadkach (3%) i pozapiramidową również w 2 przypadkach (3%).

Średni termin porodu w grupie dzieci z MPD wynosił $28,75 \pm 3,30$ tygodni (24-32 tygodni) i nie różnił się ($p > 0,05$) w porównaniu z grupą kontrolną ($29,30 \pm 3,26$; 24-32 tygodni).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy badanymi grupami (MPD vs. K) w przypadku: liczby ciąż (1-8; $2,36 \pm 1,65$ vs. 1-7; $2,12 \pm 1,84$), porodów (1-8; $2,24 \pm 0,98$ vs. 1-7; $2,06 \pm 1,06$) oraz średniej masy urodzeniowej (490-1450; $1171,39 \pm 272,55$ vs. 600-1450; $1231,55 \pm 328,60$).

Wykazano istotnie ($p=0,022$) niższą średnią punktację w skali Apgar ($2,71 \pm 2,36$; 0-9) w grupie dzieci z MPD, w porównaniu do grupy kontrolnej ($3,59 \pm 2,28$; 1-9).

Wśród dzieci z MPD istotnie ($p<0,001$) częściej stwierdzano padaczkę (20; 27% vs. 2; 3%).

Wśród czynników matczynych istotnie ($p=0,04$) częściej wśród dzieci z MPD występowała infekcja wewnątrzmaciczna (13; 18% vs. 4; 5%). Nie odnotowano istotnych różnic w wieku matek ($29,4 \pm 4,7$ vs. $28,5 \pm 5,5$ lat), przy czym w grupie z MPD 46 matek (62%) nie przekroczyło 30 r.ż., a w grupie kontrolnej 38 (51%). Nie odnotowano również istotnych różnic w występowaniu krwawień z dróg rodnych u matek (8; 11% vs. 3; 4%); EPH-gestozy (2; 3% vs. 1; 1%), przedwczesnego odklejenia łożyska (7; 9% vs. 4; 5%) czy przedwczesnego odejścia wód płodowych (34; 46% vs. 22; 30%).

Wśród czynników okołoporodowych i noworodkowych, wśród dzieci z MPD, znamienne częściej występowały: zamartwica (55; 74% vs. 31; 42%; $p=0,04$), posocznica (8; 11% vs. 1; 1%; $p=0,03$), drgawki noworodkowe (15; 20% vs. 1; 4%; $p=0,01$) i krwawienie III i IV stopnia do komór bocznych mózgu (26; 35% vs. 9; 12%; $p=0,01$). Na wystąpienie MPD nie wpływały istotnie wahania tętna płodu (11; 15% vs. 7; 9%) czy późniejsza hiperbilirubinemia (36; 35% vs. 24; 32%). Nie odnotowano istotnych różnic w przypadku porodu zakończonych siłami natury (45; 61% vs. 38; 51%), jak i przez cięcie cesarskie (29; 39% vs. 36; 49%). Również mnoga ciąża nie była czynnikiem różnicującym (7; 9% vs. 4; 5%).

Dyskusja

W obecnym badaniu analizowano wybrane czynniki ryzyka ze strony matki, okresu okołoporodowego i noworodkowego MPD. Wszystkie dzieci były pod opieką Kliniki Rehabilitacji Dziecięcej, a rozpoznanie MPD ustalone było w wieku 2-3 lat. Dominującą postacią MPD była postać tetraplegiczna, charakteryzująca się niedowładem spastycznym 4-kończynowym, częstszym występowaniem upośledzenia umysłowego i padaczki [21-23]. Wyniki własne są zgodne z wcześniejszymi badaniami dotyczącymi występowania MPD u dzieci z masą ciała poniżej 1500 g [23-25]. Postęp w opiece neonatologicznej spowodował wzrost przeżywalności dzieci z małą masą urodzeniową. W Polsce przeżywalność dzieci z masą urodzeniową <1500 g wynosiła w 1989 r. 10%, a w 2001 r. przeżywalność dzieci z tą masą urodzeniową wzrosła do 50% [26].

Wzrost liczby dzieci z niską masą urodzeniową powoduje zwiększenie przypadków MPD i opóźnienia

rozwoju psychoruchowego. Dane epidemiologiczne wskazują, że ok. 1/3 dzieci urodzonych przed 28 tygodniem ma prawidłowy rozwój, u 1/3 stwierdza się objawy MPD, a 1/3 ma niepełnosprawność intelektualną [12, 23].

Wiek matek był porównywalny w obu badanych grupach. We wcześniejszych badaniach [27, 28] również wiek matki, schorzenia matek, EPH-gestoza oraz łożysko przodujące nie były związane z ryzykiem częstszego występowania MPD.

W literaturze przedmiotu podkreśla się, że zakażenie wewnątrzmaciczne oraz powikłania stanowią jedną z głównych przyczyn okołoporodowej zachorowalności i umieralności matek, płodów i noworodków [29]. Do najpoważniejszych powikłań zakażenia wewnątrzmacicznego zalicza się ryzyko wystąpienia wstrząsu septycznego u matki [30]. W przypadku płodu i noworodka, bardzo istotne są negatywne konsekwencje związane z uszkodzeniem tkanki płucnej i mózgu [29]. Wcześniejsze badania potwierdziły związek pomiędzy występowaniem zakażenia wewnątrzmacicznego a zwiększonym ryzykiem pojawienia się MPD [11, 12, 31]. Dane epidemiologiczne wskazują, że zakażenie wewnątrzmaciczne występuje w 3-5% porodów zakończonych o czasie, w przypadku porodów w 21-24 tygodniu stwierdza się je w 94% [30]. W obecnym badaniu stwierdzono częstsze (18%) występowanie zakażenia wewnątrzmacicznego u matek, które urodziły dzieci z MPD. Co więcej, badania ostatnich lat udowodniły związek odpowiedzi immunologicznej na zakażenie ze stanami zapalnymi, a uszkodzeniem mózgu [32]. Kluczowym składnikiem tych mediatorów prozapalnych jest cytokina IL-17A.

Punktacja Apgar jest szybką i subiektywną metodą oceny stanu noworodków [33]. Wcześniejsze badania potwierdziły związek przyczynowy pomiędzy niedotlenieniem organizmu (zamartwicą), a częstszym występowaniem postaci tetralogicznej i diplegicznej MPD [34, 35]. Podobnie ze wcześniejszymi badaniami [34-37], także w obecnym badaniu dominującymi postaciami MPD była postać tetraplegiczna i dialogiczna i 3/4 dzieci z MPD miało stwierdzoną zamartwicę w pierwszej minucie.

We wcześniejszych badaniach drgawki i krwawienia III i IV stopnia do komór bocznych mózgu związane były z ryzykiem wystąpienia MPD [2, 28, 38]. Obecne wyniki także potwierdzają związek pomiędzy drgawkami i zmianami w USG, a częstszym występowaniem MPD.

Wnioski

Dominującą postacią MPD była postać tetraplegiczna. Wśród czynników matczynych infekcja

wewnątrzmaciczna była istotnym czynnikiem ryzyka MPD. Wśród czynników okołoporodowych i noworodkowych znamienne częściej występowała zamartwica, posocznica, drgawki noworodkowe i krwawienie III i IV stopnia do komór bocznych mózgu.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

- Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, et al. Intellectual disability in children aged less than seven years born moderately and late preterm compared with very preterm and term-born children – a nationwide birth cohort study. *J Intellect Disabil Res* 2017, 61(11): 1034-1054.
- Kułał W, Sobaniec W. Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in north-eastern Poland. *Brain Dev* 2003, 25(7): 499-506.
- Patra A, Huang H, Bauer JA, Giannone PJ. Neurological consequences of systemic inflammation in the premature neonate. *Neural Regen Res* 2017, 12(6): 890-896.
- Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, et al. Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics* 2017, 139(3): e20161821.
- Czajka R. Poród przedwczesny. *Klin Perinatol Ginekol* 1994, 10: 59-66.
- Czajka R. Poród przedwczesny. [w:] *Ciąża wysokiego ryzyka*. Bręborowicz GH (red). Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2010: 121-136.
- Helwich E. Przyczyny porodów przedwczesnych i podstawowe czynniki ryzyka wynikające z wcześniactwa. [w:] *Wcześniak*. Helwich E (red). PZWL, Warszawa 2002: 11-20.
- Belfort MB, Kuban KC, O’Shea TM, et al. Weight status in the first 2 years of life and neurodevelopmental impairment in extremely low gestational age newborns. *J Pediatr* 2016, 168: 30-35.
- Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, et al. Obstetric and neonatal risks among obese women without chronic disease. *Obstet Gynecol* 2016, 128(1): 104-112.
- Schneider RE, Ng P, Zhang X, et al. The association between maternal age and cerebral palsy risk factors. *Pediatr Neurol* 2018, 82: 25-28.
- Kułał W, Sobaniec W, Okurowska-Zawada B, et al. Antenatal, intrapartum and neonatal risk factors for cerebral palsy in children in Podlaskie Province. *Neurol Dziec* 2009, 18(36): 19-24.
- Linsell L, Malouf R, Morris J, et al. Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2016, 58(6): 554-569.
- Pisani F, Facini C, Bianchi E, et al. Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. *Epilepsia* 2018, 59(9): 1764-1773.
- Seo SY, Shim GH, Chey MJ, You SJ. Prognostic factors of neurological outcomes in late-preterm and term infants with perinatal asphyxia. *Korean J Pediatr* 2016, 59(11): 440-445.
- Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013, 55(6): 509-519.
- Milewska A, Mileańczuk-Lubecka BA, Kochanowski J, Werner B. Analiza czynników ryzyka mózgowego porażenia dziecięcego. *Nowa Pediatr* 2011, 4: 79-84.
- Sternal M, Kwiatkowska B, Borysławski K. Czynniki zwiększające ryzyko mózgowego porażenia dziecięcego. *Pediatr Pol* 2011, 86(2): 163-168.
- Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005, 47(8): 571-576.
- Hagberg B. Clinical syndromes in cerebral palsy: an extensive neuropediatric study. *Monatsschr Kinderheilkd* 1973, 121(7): 259-264.
- American Pregnancy Association. Fetal Distress. <http://americanpregnancy.org/labor-and-birth/fetal-distress/> (15.07.2018).
- Carlsson M, Hagberg G, Olsson I. Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2003, 45(6): 371-376.
- Kułał W, Sobaniec W, Smigielska-Kuzia J, et al. A comparison of spastic diplegic and tetraplegic cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2005, 32(5): 311-317.
- Neubauer AP, Voss W, Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr* 2008, 167(1): 87-95.
- Himmelman K, Beckung E, Hagberg G, Uvebrant P. Gross and fine motor function and accompanying impairments in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2006, 48(6): 417-423.
- Beckung E, Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations, and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2002, 44(5): 309-316.
- Troszyński M. Umieralność okołoporodowa płodów i noworodków w latach 1999-2008 w Polsce. *Med Wieku Rozwoj* 2010, 14(2): 129-137.
- Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, et al. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995, 346(8988): 1449-1454.
- Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman H, et al. Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children. *Pediatrics* 1998, 102(2 pt 1): 315-322.
- Drews K, Pieńkowski W. Zakażenie wewnątrzrodniowe – nadal więcej pytań niż odpowiedzi. *Ginekol Perinatol Prakt* 2016, 1(4): 141-151.
- Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015, 213(4 Suppl): S29-S52.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000, 342(20): 1500-1507.
- Lawrence SM, Wynn JL. Chorioamnionitis, IL-17A, and fetal origins of neurologic disease. *Am J Reprod Immunol* 2018, 79(5): e12803.

33. Siddiqui A, Cuttini M, Wood R, et al. Can the Apgar score be used for international comparisons of newborn health? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2017, 31(4): 338-345.
34. Rennie JM, Hagmann CE, Robertson NJ. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007, 12(5): 398-407.
35. Derrick M, Luo NL, Bregman JC, et al. Preterm fetal hypoxia-ischemia causes hypertonia and motor deficits in the neonatal rabbit: a model for human cerebral palsy? *J Neurosci* 2004, 24(1): 24-34.
36. Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden. *Obstet Gynecol* 2006, 108(6): 1499-1505.
37. Andersen GL, Irgens LM, Haagaas I, et al. Cerebral palsy in Norway: prevalence, subtypes and severity. *Eur J Paediatr Neurol* 2008, 12(1): 4-13.
38. Skovgaard AL, Zachariassen G. Cranial ultrasound findings in preterm infants predict the development of cerebral palsy. *Dan Med J* 2017, 64(2): A5330.