

**КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВНУТРИУБРОБНЫМ ПАРАГРИППОМ 1 И 3 ТИПА И МИКСТ-РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**А.А.Григоренко<sup>1</sup>, И.Н.Гориков<sup>2</sup>, Т.В.Заболотских<sup>1</sup>, Г.В.Григоренко<sup>1</sup><sup>1</sup>Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,  
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95<sup>2</sup>Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

## РЕЗЮМЕ

Цель работы – дать клиническую и патоморфологическую характеристику церебральной ишемии тяжелой степени у новорожденных с антенатальной парагриппозной и микст-респираторной вирусной инфекцией. Изучены эхографические показатели головного мозга и кровотока в средней мозговой артерии при церебральной ишемии тяжелой степени у 27 доношенных новорожденных, строение мягкой мозговой оболочки, коры, вещества головного мозга, эпендимы и сосудистых сплетений боковых желудочков у 14 погибших детей с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типа (первая группа), а также у 23 – с микст-респираторной вирусной инфекцией и у 16 погибших младенцев с внутриутробной микст-респираторной вирусной инфекцией (вторая группа). Контролем являлись 30 здоровых доношенных новорожденных и 25 детей 38-40- недельного возраста с неосложненным антенатальным анамнезом, погибших от родовой травмы. Установлено, что во второй группе по сравнению с первой группой возрастала частота обнаружения признаков угнетения центральной нервной системы до 39,1%, а у 34,8% детей выявлялись субарахноидальные кровоизлияния. В первой группе такие изменения встречались, соответственно, у 7,4% ( $p<0,05$ ) и у 3,7% ( $p<0,05$ ) детей. В второй группе наблюдалось увеличение сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии до  $0,79\pm 0,03$  отн. ед. (в первой группе –  $0,70\pm 0,02$  отн. ед.,  $p<0,05$ ). Только при антенатальной микст-респираторной вирусной инфекции встречались внутрижелудочковые кровоизлияния с патоморфологическим выявлением жидкой крови в полости переднего и заднего рогов боковых желудочков (у 3 детей), а также значительной десквамации эпендимоцитов. У погибших детей часто обнаруживались васкулиты, периваскулярные кровоизлияния, резко выраженное полнокровие капилляров с пролиферацией их эндотелиоцитов в сосудистом сплетении боковых желудочков головного мозга, в результате прямого и опосредованного влияния нескольких респираторных вирусов на мембранные структуры клеточных элементов.

*Ключевые слова:* новорожденные, церебральная ишемия, внутриутробный парагрипп, внутриутробная микст-респираторная вирусная инфекция, головной мозг, средняя мозговая артерия.

## SUMMARY

**CLINICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF SEVERE CEREBRAL ISCHEMIA IN MATURE NEWBORNS WITH INTRAUTERINE PARAINFLUENZA OF 1 AND 3 TYPES AND MIXED-RESPIRATORY VIRUS INFECTION**А.А.Григоренко<sup>1</sup>, И.Н.Гориков<sup>2</sup>,  
Т.В.Заболотских<sup>1</sup>, Г.В.Григоренко<sup>1</sup><sup>1</sup>Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,  
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation<sup>2</sup>Far Eastern Scientific Center of Physiology and  
Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,  
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The aim of the work is to give clinical and pathomorphological characteristic of severe cerebral ischemia in newborns with antenatal parainfluenza and mixed-respiratory virus infection. Echographic indices of the brain and the blood flow in the mean brain artery at severe cerebral ischemia were studied in 27 mature newborns; the composition of soft brain tunic, brain cortex, brain substances, ependymas and choroid plexus of lateral ventricle were examined in 14 dead babies with intrauterine parainfluenza of 1 and 3 types (the first group) and in 23 babies with mixed-respiratory virus infection (the second group). The control group included 30 healthy mature newborns and 25 newborns of 38-40 weeks with uncomplicated antenatal anamnesis who died from the birth trauma. It was found out that in the second group in comparison with the first group the frequency of central nervous system depression increased till 39.1% and in 34.8% of children there was subarachnoidal hemorrhage. In the first group such changes happened in 7.4% ( $p<0.05$ ) and in 3.7% ( $p<0.05$ ) of newborns, respectively. In the second group there was the increase of the vessel resistance in the medial cerebral artery till  $0.79\pm 0.03$  relative units (in the first group it is  $0.70\pm 0.02$  relative units,  $p<0.05$ ). At antenatal mixed-respiratory virus infection there were intra ventricle hemorrhages with pathomorphological identification of liquid blood in the cavity of the front and back horns of lateral ventricles (in 3 newborns) as well as significant desquamation of ependymocytes. Died children often had vasculitis, perivascular hemorrhages, intensive plephora of capillary tubes with proliferation of their endotheliocytes in choroid plexus of lateral ventricles as a result of direct

**and indirect influence of several respiratory viruses on membrane structures of cellular elements.**

*Key words: infants, cerebral ischemia, intrauterine parainfluenza, intrauterine mixed-respiratory virus infection, brain, middle cerebral artery.*

Острые респираторные вирусные инфекции у беременных часто приводят к формированию перинатальной церебральной патологии у их новорожденных [2]. Однако до настоящего времени не установлены эхографические и морфологические критерии поражения головного мозга при тяжелой церебральной ишемии, обусловленной антенатальной моно- и микст-респираторной вирусной инфекцией.

Цель работы – дать клиническую и патоморфологическую характеристику церебральной ишемии тяжелой степени у доношенных новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типа и микст-респираторной вирусной инфекцией.

**Материалы и методы исследования**

Изучались нейросонографические и доплерометрические показатели головного мозга при церебральной ишемии тяжелой степени у 27 доношенных новорожденных, строение мягкой мозговой оболочки, коры, вещества головного мозга, эпендимы и сосудистых сплетений боковых желудочков у 14 погибших детей 38-40 недельного возраста с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типа (первая группа), а также у 23 детей перинатального возраста и у 16 доношенных погибших новорожденных с внутриутробной микст-респираторной вирусной инфекцией – сочетание гриппа В и парагриппа 1 и 3 типа у 19 детей, парагриппа 1 и 3 типа и респираторно-синцитиального вируса – у 10, парагриппа 1 и 3 типа и аденовируса – у 10 детей (вторая группа).

Контрольную группу составили 30 здоровых доношенных новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности и 25 детей от матерей, не имеющих инфекционных заболеваний в период гестации и тяжелой акушерской патологии, погибших от родовой травмы. При диагностике антенатальной острой респираторной вирусной инфекции использовалась реакция торможения гемагглютинации и реакция связывания комплемента, которые позволяли установить этиологию заболевания при четырехкратном росте титра антител к возбудителю в сыворотке пуповинной крови у новорожденных по сравнению с таковым в крови у их матерей [3]. При рождении у детей определялись антигены респираторных вирусов в эпителии слизистой носа с помощью иммунофлуоресцентного анализа. Для выявления генома РНК- и ДНК- респираторных вирусов использовалась полимеразная цепная реакция.

Оценка клинической патологии в раннем неонатальном возрасте проводили у живых детей в абсолютных величинах и в %. Изучение эхоструктуры головного мозга и кровотока (индекса резистентности) в средней мозговой артерии у детей осуществлялось на 3 сутки после рождения на аппарате Sim 5000 Plus (Esaote, Италия).

Для диагностики респираторных вирусных инфекций использовались тест-системы ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов» НИИ гриппа, г. Санкт-Петербург. Обнаружение специфических антител IgG и антител IgM к цитомегаловирусу, вирусу простого гриппа 1 типа и *Chlamydia trachomatis*, гепатитам А и В в сыворотках крови у матерей в период родов и у их новорожденных осуществлялось с помощью реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск)..

Патоморфологическое исследование осуществлялось в первые 4 часа после смерти детей. Для изучения общего плана строения забирались участки мягкой мозговой оболочки, коры и вещества головного мозга височной доли, сосудистого сплетения и стенки боковых желудочков. Кусочки органов фиксировались в 10% нейтральном формалине, обезживались в спиртах и заливались в парафин. Срезы органов толщиной 5-7 мкм окрашивались гематоксилином Бемера-озоном.

При проведении настоящего исследования учитывались требования Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2008 г.) и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом МЗ РФ №266 от 19.06.03.

При определении достоверности различий значений между сравниваемыми параметрами разных выборок использовали непарный критерий Стьюдента и точный критерий Фишера ( $p_{\Phi}$ ).

**Результаты исследования и их обсуждение**

При комплексном обследовании новорожденных с церебральной ишемией тяжелой степени на фоне внутриутробной микст-респираторной вирусной инфекции по сравнению с аналогичной патологией центральной нервной системы у детей, антенатально инфицированных парагриппом 1 и 3 типа, нами обнаруживались некоторые особенности ультразвуковой картины, доплерометрических показателей и патоморфологического строения их головного мозга. Установлено, что между первой и второй группами отсутствовали достоверные различия в частоте острых респираторных вирусных инфекций, обострений соматических хронических заболеваний и развития акушерской патологии у их матерей во время беременности. В то же время в антенатальном анамнезе у детей этих групп отмечалась тенденция к росту хронической внутриутробной гипоксии плода с 44,4 до 82,6% ( $p>0,05$ ) и хронической плацентарной недостаточности с 48,15 до 86,9% ( $p>0,05$ ).

При церебральной ишемии тяжелой степени, обусловленной внутриутробной парагриппозной инфекцией, у детей отмечалась оценка по шкале Апгар на 1 минуте  $7,3\pm 0,12$  баллов и на 5 минуте –  $7,7\pm 0,11$  баллов (в контроле, соответственно,  $8,2\pm 0,11$  баллов,  $p<0,001$  и  $8,6\pm 0,13$  баллов,  $p<0,001$ ). В клинической картине заболевания преобладали следующие синдромы: гипервозбудимости (22,2%); двигательных нарушений

(44,4%); гипертензионно-гидроцефальный (25,9%); угнетения (7,4%) и вегето-висцеральных дисфункций (3,7%). У детей первой группы выявлялись следующие экоструктурные изменения головного мозга: отек (40,7%), перивентрикулярная ишемия (25,9%), вентрикуломегалия (3,7%), кисты в сосудистом сплетении (3,7%), незрелость (7,4%). В этой группе у новорожденных по сравнению с контролем не наблюдалось достоверных изменений индекса резистентности в средней мозговой артерии, который составлял  $0,70 \pm 0,02$  (в контроле –  $0,67 \pm 0,02$ ,  $p > 0,05$ ). Клинически в 1 случае обнаруживались симптомы субарахноидального кровоизлияния.

При рождении у детей с церебральной ишемией тяжелой степени, обусловленной антенатальной микст-респираторной вирусной инфекцией, по сравнению с пациентами, у которых аналогичная патология центральной нервной системы диагностировалась на фоне антенатальной парагриппозной инфекции, нами не обнаруживались достоверные различия в оценке состояния их здоровья по шкале Апгар на 1 минуте –  $6,5 \pm 0,12$  баллов ( $p > 0,05$ ) и на 5 минуте –  $7,6 \pm 0,11$  баллов ( $p > 0,05$ ). Более часто во второй группе по сравнению с первой встречалась морфофункциональная незрелость (у 10,  $p < 0,05$ ), респираторный дистресс-синдром 1 степени (у 9,  $p < 0,05$ ) и везикулёз (у 8,  $p < 0,05$ ). У детей этой группы отмечались следующие неврологические синдромы: гипервозбудимости (17,4%); двигательных нарушений (8,7%); гипертензионно-гидроцефальный (21,8%) и вегето-висцеральных дисфункций (13,1%). Возрастала частота развития синдрома угнетения (у 39,1%,  $p < 0,05$ ) и субарахноидальных кровоизлияний (у 34,8%,  $p < 0,05$ ). При использовании нейросонографии признаки отека головного мозга выявлялись у 43,3%, перивентрикулярной ишемии – у 34,8%, вентрикуломегалии – у 17,4% новорожденных. Кисты в сосудистом сплетении головного мозга обнаруживались в 8,7%, а незрелость – в 17,4%. Только в этой группе у 13% детей обнаруживались внутрижелудочковые кровоизлияния. Одновременно возрастало сосудистое сопротивление в средней мозговой артерии до  $0,79 \pm 0,03$  отн. ед. (в первой группе –  $0,70 \pm 0,02$  отн. ед.,  $p < 0,05$ ).

Патоморфологически у погибших новорожденных с церебральной ишемией тяжелой степени, инфицированных вирусом парагриппа 1 и 3 типа определялось напряжение твердой мозговой оболочки, которая была гладкой и блестящей. Обращали на себя внимание симметричность полушарий головного мозга, а также хорошо сформированные борозды и извилины. Мягкие мозговые оболочки были блестящие. На поперечном срезе органа обнаруживалось полнокровие вещества мозга, которое было светло-желтого или темно-синюшного цвета. Граница между серым и белым веществом четко не визуализировалась. Размеры желудочков головного мозга не увеличивались. В просвете ликворных путей определялось незначительное количество светлого ликвора. Эпендима желудочков была гладкая, светлая. Кровоизлияний и размягчений

вещества головного и спинного мозга не выявлялось. Только у 2 детей с умеренно выраженным расширением боковых желудочков под их эпендимой четко визуализировались мелкие ( $0,1 \times 0,2$  см) свертки крови. Гистологически обнаруживалось более выраженное полнокровие мягкой мозговой оболочки, вещества мозга и сосудистого сплетения его боковых желудочков. В одном наблюдении отмечалось субарахноидальное кровоизлияние с мелкими геморрагиями под мягкой мозговой оболочкой. Встречались признаки периваскулярного и перичеселлюлярного отека, дистрофических изменений глиальных клеток, нейронов и эпендимоцитов.

У детей, погибших от церебральной ишемии тяжелой степени на фоне внутриутробной микст-респираторной вирусной инфекции, по сравнению с новорожденными, у которых заболевание центральной нервной системы было обусловлено антенатальным парагриппом 1 и 3 типа, под мягкой оболочкой головного мозга возрастало количество мелких кровоизлияний. В 2 случаях паравентрикулярно на латеральной стенке боковых желудочков обнаруживались субэпендимарные гематомы (от  $0,1 \times 0,2$  см до  $0,2 \times 0,3$  или  $0,3 \times 0,4$  см). В 3 случаях в боковых желудочках определялась жидкая кровь, а в сосудистом сплетении кровоизлияния. У детей второй группы по сравнению с первой чаще диагностировались воспалительные и дисциркуляторные изменения: васкулиты, выраженное полнокровие капилляров сосудистого сплетения, пролиферация эндотелиоцитов кровеносных сосудов и значительная десквамация эпендимальных клеточных элементов в боковых желудочках головного мозга. Таким образом, при церебральной ишемии тяжелой степени у детей с антенатальной микст-респираторной вирусной инфекцией в отличие от патологии головного мозга у новорожденных парагриппозной этиологии чаще диагностируется синдром угнетения и субарахноидальные кровоизлияния на фоне роста сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии. В патогенезе вышеуказанных клинико-функциональных расстройств важную роль играют эндотоксемия [3], прямое нейротоксическое влияние респираторных вирусов [1, 5], а также нарушение иммуно-гормонального гомеостаза [4].

### Выводы

1. Церебральная ишемия тяжелой степени у новорожденных с антенатальной микст-респираторной вирусной инфекцией по сравнению с аналогичной патологией центральной нервной системы у детей при внутриутробной парагриппозной инфекции, характеризуется более частым развитием синдрома угнетения и субарахноидальных кровоизлияний. Это может быть обусловлено выраженным токсическим влиянием нескольких вирусов респираторной группы на нейроны, глиальные клетки и проводящие пути головного мозга.

2. При церебральной ишемии тяжелой степени у новорожденных с внутриутробной микст-респираторной вирусной инфекцией, по сравнению с аналогичным заболеванием парагриппозной этиологии,



возрастает сосудистое сопротивление средней мозговой артерии, что может быть связано с влиянием возбудителей, гипоксии и эндотоксемии на кровеносные сосуды головного мозга.

3. У новорожденных с церебральной ишемией тяжелой степени, обусловленной внутриутробной микст-респираторной вирусной инфекцией, в отличие от детей с антенатальным поражением центральной нервной системы вирусами парагриппа 1 и 3 типа, в веществе головного мозга чаще выявляются васкулиты, периваскулярные кровоизлияния, резко выраженное полнокровие капилляров и пролиферация их эндотелия в сосудистом сплетении, а также значительная десквамация клеток эпендимальной выстилки боковых желудочков в результате цитотоксического и ангиотоксического влияния ассоциаций респираторных вирусов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенов О.А., Осипова З.А. Роль нейраминидазы миксовирусов в системе интерферонотенеза // *Вопр. вирусол.* 1990. Т.35, №6. С.483–486.

2. Гориков И.Н., Костромина Н.О., Резник В.И. Клиническая характеристика церебральной ишемии у новорожденных от матерей, перенесших различные острые респираторные инфекции в период беременности // *Дальневост. журн. инфекц. патол.* 2010. №16. С.73–76.

3. Влияние обострения хронического необструктивного и обструктивного бронхита вирусной этиологии у женщин во II триместре беременности на состояние церебрального кровотока у их новорожденных / И.Н.Гориков [и др.] // *Бюл. физиол. и патол. дыхания.*

2012. Вып.46. С.48–51.

4. Григоренко А.А. Морфологические и гистохимические изменения эндокринных желез при сепсисе у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1981. 19 с.

5. Поражение центральной нервной системы плодов и новорожденных при внутриутробной инфекции, вызванной респираторными вирусами / Б.А.Ерман [и др.] // *Арх. патол.* 1998. Т.60, №2. С.27–31.

#### REFERENCES

1. Aksenov O.A., Osipova Z.A. *Voprosy virusologii* 1990; 35(6):483–486.

2. Gorikov I.N., Kostromina N.O., Reznik V.I. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2010; 16:73–76.

3. Gorikov I.N., Nakhamchen L.G., Kostromina N.O., Sudakov A.G. The influence of the acute form of chronic non-obstructive and obstructive bronchitis of virus etiology in women in II trimester of pregnancy on the state of cerebral blood flow in their newborn. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2012; 46:48–51 (in russian).

4. Grigorenko A.A. *Morfologicheskie i gistokhimicheskie izmeneniya endokrinnykh zhelez pri sepsise u detey: avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk* [Morphological and histochemical changes of endocrine glands at sepsis in children: abstract of thesis...PhD of med. sci.]. Novosibirsk; 1981.

5. Erman B.A., Shabunina N.R., Tulakina L.G., Poluyakhtova M.V., Golovko V.D. *Arkhiv patologii* 1998; 60(2):27–31.

*Поступила 12.02.2015*

*Контактная информация*

*Алексей Александрович Григоренко,*

*доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии,*

*Амурская государственная медицинская академия,*

*675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.*

*E-mail: amurgma@list.ru*

*Correspondence should be addressed to*

*Aleksey A. Grigorenko,*

*MD, PhD, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy,*

*Amur State Medical Academy,*

*95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.*

*E-mail: amurgma@list.ru*