

УДК 616-053.31:616.831-008.6-005.4(616.2+616.921.5)

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ЛЁГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ПАРАГРИППОЗНОЙ И МИКСТ-РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**А.А.Григоренко<sup>1</sup>, Т.В.Заболотских<sup>1</sup>, И.Н.Гориков<sup>2</sup>, Н.О.Костромина<sup>3</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 Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22<sup>3</sup>Амурская областная клиническая больница, 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26**РЕЗЮМЕ**

Цель работы – дать клинико-морфологическую характеристику церебральной ишемии легкой степени тяжести у доношенных новорожденных с внутриутробной парагриппозной и микст-респираторной вирусной инфекцией. Изучены клинические особенности церебральной ишемии, ультразвуковая картина головного мозга и кровотоков в средней мозговой артерии у 27 доношенных детей, и патоморфологические изменения мягкой мозговой оболочки, коры, эпендимы и сосудистых сплетений боковых желудочков головного мозга у 18 погибших новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типа (1 группа), а также у 25 детей перинатального возраста и у 20 погибших младенцев с антенатальной микст-респираторной вирусной инфекцией, обусловленной сочетанием парагриппа 1 и 3 типа с гриппом В, аденовируса с парагриппом 1 и 3 типа и парагриппа 1 и 3 типа с респираторно-синцитиальным вирусом (2 группа). Контролем являлись 32 здоровых доношенных новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности и 25 погибших детей в возрасте 38–40 недель с родовой травмой. Установлено, что у новорожденных во 2 группе по сравнению с 1 группой более длительно определялись признаки гипервозбудимости и двигательных нарушений, а также чаще регистрировались эхографические маркеры незрелости головного мозга (соответственно, у 32,0 и 3,7%,  $p < 0,05$ ) при отсутствии достоверных изменений сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии. При этом у погибших детей в этой группе морфологически обнаруживались участки повышения коллагенизации кровеносных сосудов мягкой мозговой оболочки, альтеративные изменения нейронов, глиальных клеточных элементов и эпендимоцитов боковых желудочков головного мозга, более выраженный периваскулярный отек, резко выраженное полнокровие сосудов и сосудистого сплетения, а также мелкие геморрагии, что объясняется значительным нейротоксическим и ангиотоксическим влиянием нескольких вирусов и продуктов их метаболизма.

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

**SUMMARY****CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF MILD CEREBRAL ISHEMIA IN FULL-TERM INFANTS WITH INTRAUTERINE PARAINFLUENZA AND MIXED-RESPIRATORY VIRUS INFECTION**А.А.Григоренко<sup>1</sup>, Т.В.Заболотских<sup>1</sup>, И.Н.Гориков<sup>2</sup>, Н.О.Костромина<sup>3</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 of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation<sup>3</sup>Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

The aim of the work is to give clinical and morphological characteristic of mild cerebral ischemia of full-term infants with intrauterine parainfluenza and mixed respiratory virus infection. There were studied clinical features of cerebral ischemia, ultrasound picture of the brain and blood flow in the middle cerebral artery in 27 full-term infants; and pathomorphologic changes of soft brain tunic, cortex, ependyma and vascular plexus of lateral ventricles of cerebrum in 18 dead infants with intrauterine parainfluenza of 1 and 3 types (1<sup>st</sup> group), as well as in 25 children of perinatal age and in 20 dead infants with antenatal mixed-respiratory virus infection caused by the combination of parainfluenza of 1 and 3 types with influenza B, adenovirus with parainfluenza of 1 and 3 types and parainfluenza of 1 and 3 types with respiratory-syncytial virus (2<sup>nd</sup> group). The control group consisted of 32 healthy full-term infants from mothers with physiologic course of pregnancy and 25 dead children of 38–40 weeks with the birth trauma. It was found out that the infants of the 2<sup>nd</sup> group in comparison with the 1<sup>st</sup> group had the signs of hyperexcitability and physical disorders much longer and echographic markers of brain immaturity (in 32.0 and 3.7%,  $p < 0.05$ ) were registered oftener at the absence of any changes of the vessel resistance in the middle cerebral artery. At the same time the dead infants of this group morphologically were found to have the parts of the increase of collagenisation of soft brain tunic blood vessels, alternative neuron changes, glial cellular elements and ependymocytes of lateral ventricles of cere-

**brum, more intensive perivascular edema, full-blown vascular congestion and vascular plexus as well as tiny hemorrhages, which is explained by significant neurotoxic and angiotoxic influence of some viruses and products of their metabolism.**

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

Острые респираторные вирусные инфекции у матерей в период беременности оказывают негативное влияние на формирование фетального головного мозга и часто приводят к развитию церебральной ишемии у новорожденных [6, 7, 8]. В диагностике церебральной патологии у детей раннего неонатального возраста важная роль отводится клиническому, нейросонографическому и доплерометрическому методам исследования [3, 11], позволяющим установить степень выраженности клинических симптомов заболевания при различных антенатальных респираторных вирусных инфекциях.

Цель работы – дать клиническую и патоморфологическую характеристику церебральной ишемии легкой степени тяжести у доношенных новорожденных с внутриутробной парагриппозной и микст-респираторной вирусной инфекцией.

#### Материалы и методы исследования

Проводилась комплексная клиническая, нейросонографическая и доплерометрическая оценка центральной нервной системы у 27 доношенных новорожденных с церебральной ишемией легкой степени тяжести и изучение строения мягкой мозговой оболочки, коры, эпендимы и сосудистого сплетения головного мозга у 18 погибших детей с внутриутробной парагриппозной инфекцией (1 группа), а также у 25 живых детей перинатального возраста и у 20 погибших (2 группа) с антенатальным инфицированием несколькими респираторными вирусами (сочетание парагриппа 1 и 3 типа с гриппом В у 25 детей, аденовируса с парагриппом 1 и 3 типа – у 15 и парагриппа 1 и 3 типа с респираторно-синцитиальным вирусом у 5 детей). В контрольную группу вошли 32 здоровых доношенных новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности и 25 детей на 38-40 неделях гестации, погибших от родовой травмы.

Диагностика антенатальной вирусной инфекции осуществлялась с помощью реакции торможения гемагглютинации и реакции связывания комплемента, позволяющих обнаружить четырехкратный рост титра противовирусных антител в сыворотке пуповинной крови у новорожденных по сравнению с титром антител к возбудителю в крови у их матерей [2]. Во всех случаях использовали иммунофлюоресцентный анализ, с помощью которого выявлялись вирусные антигены в эпителии мазков из носа у детей при рождении, а также посредством полимеразной цепной реакции с идентификацией РНК- и ДНК- респираторных вирусов. При клиническом обследовании новорожденных нами акцентировалось внимание на следующих показателях: оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах, цвет

кожи, степень зрелости организма, активность, мышечный тонус, сухожильные, физиологические и патологические рефлексы.

Нейросонографическое исследование головного мозга осуществлялось у детей на 3 сутки после рождения [4] с учетом требований к оформлению протокола ультразвукового анализа [5]. Одновременно регистрировалось изменение тонуса церебральных сосудов посредством определения кровотока в средней мозговой артерии с помощью прибора Sim 5000 Plus (Esaote, Италия), имеющего доплеровский блок и датчик 7,5 МГц. При этом рассчитывался индекс резистентности средней мозговой артерии:  $IP = (MCCK - KDCCK) / MCCK$ , где MCCK – максимальная систолическая скорость кровотока, KDCCK – конечная диастолическая скорость кровотока [11].

При выполнении настоящей работы 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 головного мозга проводилось у 12 погибших детей 38-40- недельного возраста с внутриутробной парагриппозной инфекцией и у 16 новорожденных с антенатальной микст-респираторной вирусной инфекцией. Контролем явились 25 детей перинатального возраста, основной причиной смерти которых являлась родовая травма. Морфологический материал – участки мягкой мозговой оболочки, коры головного мозга височной доли, сосудистого сплетения и стенки боковых желудочков забирались в первые 4 часа после смерти детей для гистологического исследования. Для световой микроскопии кусочки органов фиксировались в 10% нейтральном формалине, обезвоживались в спиртах и заливались в парафин. Срезы органов толщиной 5-7 мкм окрашивались для изучения общего плана строения гематоксилином Бемера-эозином.

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.

Определение достоверности различий значений между сравниваемыми параметрами разных выборок осуществлялось с использованием непарного критерия Стьюдента и точного критерия Фишера [9].

#### Результаты исследования и их обсуждение

При нормальных условиях внутриутробного развития все новорожденные были доношенными от срочных родов в удовлетворительном состоянии с оценкой по Апгар на 1 минуте  $8,2 \pm 0,04$  баллов, а на 5 минуте –  $8,6 \pm 0,06$  баллов. При серологическом исследовании

пар мать-дитя у всех новорожденных в сыворотке пуповинной крови не обнаруживалось четырехкратного роста титра антител к вирусам гриппа А, В, парагриппу 1 и 3 типов, аденовирусу и респираторно-синцитиальному вирусу по сравнению с таковым у их матерей. Кожные покровы их были розовыми, размеры большого родничка соответствовали возрастной норме. На осмотр новорожденные реагировали адекватно, крик был громким. В течение первых суток раннего неонатального периода дети имели нормальный мышечный тонус, сухожильные и физиологические рефлексы. Период адаптации у новорожденных протекал без особенностей, к груди они были приложены сразу при рождении или в течение первого часа. При проведении нейросонографии на 3 сутки после рождения в головном мозге не наблюдалось патологических изменений, а ИР средней мозговой артерии составлял  $0,68 \pm 0,02$  отн. ед.

Развитие церебральной ишемии легкой степени у детей с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типа сопровождалось появлением характерных клинических и доплерометрических признаков. Так, у этих новорожденных отмечалась более низкая оценка по шкале Апгар: на 1 минуте  $7,8 \pm 0,02$  баллов ( $p < 0,05$ ), и на 5 минуте –  $8,1 \pm 0,03$  баллов ( $p > 0,05$ ). При рождении кожа была розовая, чистая. У 40,7% обследованных диагностировали цианоз носогубного треугольника. Размеры большого родничка составляли  $1,5 \times 1,5$  см. Пальпаторно его напряжение не отмечалось. Крик детей был громкий, а мышечный тонус и сухожильные рефлексы нормальными. Физиологические рефлексы были нечётко выражены. При повторном осмотре детей через 4-6 часов наблюдалась отрицательная динамика. Состояние новорожденных было ближе к удовлетворительному. В 25,9% наблюдений регистрировалось однократное срыгивание. Появлялись вялость и цианоз носогубного треугольника. Крик детей становился более слабым. Активность новорожденных снижалась. Наблюдались легкий тремор подбородка и рук, повышение мышечного тонуса в нижних конечностях и оживление сухожильных рефлексов. Физиологические рефлексы Моро и опоры были ослаблены. Признаки гипервозбудимости купировались у детей в течение первых  $4,4 \pm 0,01$  суток.

Эхографически у 18,5% детей выявлялись умеренно выраженные признаки отека головного мозга, у 7,4% – перивентрикулярной ишемии, у 3,7% – расширения боковых желудочков, у 7,4% – кисты сосудистого сплетения, у 3,7% – незрелость головного мозга. У новорожденных 1 группы по сравнению со здоровыми детьми не наблюдалось достоверных изменений ИР в средней мозговой артерии, который составлял  $0,69 \pm 0,01$  (в контроле –  $0,67 \pm 0,02$ ,  $p > 0,05$ ).

При церебральной ишемии легкой степени тяжести у новорожденных с антенатальной микст-респираторной вирусной инфекцией наблюдались более низкие показатели состояния здоровья по шкале Апгар: на 1 минуте  $7,2 \pm 0,02$  баллов ( $p < 0,05$ ), а на 5 минуте –  $7,8 \pm 0,02$  баллов ( $p < 0,05$ ). Отмечалась более выраженная незрелость организма у 13 детей, а задержка внут-

риутробного роста – у 9 обследованных. У 22 детей кожа была розового цвета, чистая. Признаки внутриутробного инфицирования в виде везикулеза выявлялись у 9, а конъюнктивита – у 10 младенцев.

Большой родничок имел размеры  $1,5 \times 1,5$  см и не был напряжен. У 32% новорожденных отмечалось снижение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов. В 16% случаев крик младенцев был менее громким. Физиологические рефлексы были нечёткими. При повторном осмотре через 2-4 часа отмечались срыгивание, вялость и цианоз носогубного треугольника, слабый крик. В течение первых нескольких суток у доношенных детей преобладал синдром гипервозбудимости с повышением мышечного тонуса, общим двигательным беспокойством, оживлением сухожильных рефлексов и рефлексов врожденного автоматизма, а также с умеренно выраженным тремором рук и подбородка. При беспокойстве у 64% обследованных наблюдалось умеренное снижение мышечного тонуса и выраженности рефлексов опоры, ползания и Моро. Встречались больные с появлением рефлексов орального автоматизма, а также с вегетативной лабильностью. В 20% случаев признаки ишемии шейного отдела спинного мозга проявлялись «короткой шеей», напряжением задней группы мышц шеи, ограничением активных движений в верхних конечностях и снижением рефлексов «опоры и ходьбы». Часто встречались симптомы двигательных нарушений. Наблюдалось увеличение сроков выявления синдрома гипервозбудимости до  $5,5 \pm 0,01$  суток ( $p < 0,05$ ). При ультразвуковом исследовании головного мозга у 24% детей выявлялись умеренно выраженные признаки отека, у 12,0% – перивентрикулярной ишемии, у 8% – расширения боковых желудочков, у 12% – кисты сосудистого сплетения. Во 2 группе у 32% детей отмечались признаки незрелости головного мозга (в 1 группе – у 3,7%,  $p < 0,05$ ). Церебральная ишемия легкой степени, обусловленная антенатальной микст-респираторной вирусной инфекцией, по сравнению с контролем не приводила к достоверному изменению ИР средней мозговой артерии, который составлял  $0,73 \pm 0,02$  отн. ед. ( $p > 0,05$ ). Сопоставление состояния мозгового кровотока у новорожденных в 1 и во 2 группах также не выявило различий величины сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии.

Патоморфологически у детей 2 группы по сравнению с 1 группой чаще выявлялись участки склероза мягкой мозговой оболочки, выраженного полнокровия капилляров сосудистого сплетения боковых желудочков головного мозга. Частой морфологической находкой являлись периваскулярный отек и кровоизлияния, мелкие геморрагии, альтеративные изменения нейронов, глиальных и эпендимальных клеточных элементов.

Таким образом, при церебральной ишемии легкой степени тяжести у доношенных новорожденных с внутриутробной микст-респираторной вирусной инфекцией по сравнению с таковой у детей с антенатальным парагриппом 1 и 3 типа наблюдалось более длительное течение синдрома гипервозбудимости и двигательных нарушений, ультразвуковые признаки

незрелости головного мозга, обусловленные его структурными изменениями на фоне гемоконцентрации и эндотоксикоза [3, 6, 10], а также цитопатогенного влияния сочетания нескольких вирусов [1, 7, 8].

### Выводы

1. У новорожденных с церебральной ишемией легкой степени тяжести, обусловленной внутриутробной микст-респираторной вирусной инфекцией по сравнению с детьми, у которых патология центральной нервной системы диагностируется на фоне антенатальной парагриппозной инфекции, в клинической картине заболевания преобладает более длительное течение синдромов гипервозбудимости и двигательных нарушений. Эти изменения часто регистрируются на фоне незрелости и задержки их внутриутробного роста.

2. При церебральной ишемии легкой степени тяжести у новорожденных с антенатальной микст-респираторной вирусной инфекцией, по сравнению с аналогичной церебральной патологией парагриппозной этиологии, нейросонографически выявляются признаки незрелости мозга при отсутствии достоверных изменений сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии.

3. Внутриутробная микст-респираторная вирусная инфекция у погибших новорожденных с церебральной ишемией легкой степени тяжести по сравнению с патологией центральной нервной системы, обусловленной антенатальным парагриппом 1 и 3 типа, сопровождается более выраженной коллагенизацией сосудов мягкой мозговой оболочки, периваскулярным отёком, полнокровием сосудов и сосудистого сплетения, мелкими гемorragиями, а также дистрофическими изменениями клеток нейронов, глии и эпендимы боковых желудочков головного мозга, что объясняется значительным нейротоксическим и ангиотоксическим влиянием нескольких вирусов и продуктов их метаболизма.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенов О.А., Осипова З.А. Роль нейраминидазы миксовирусов в системе интерфероногенеза // Вопр. вирусол. 1990. Т.35, №6. С.483–486.
2. Патент 1516980 СССР. Способ диагностики внутриутробной инфекции / О.А.Аксенов, З.А.Осипова, Г.П.Курбатова, В.Ф.Мельникова; опубл.23.10.89; Бюл. №39.
3. Александрова Н.К. Допплерометрическая оценка нарушений мозгового кровотока у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде: автореф. дис ... канд. мед. наук. М., 1993. 21 с.
4. Ватолин К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. М.: ВИДАР, 1995. 120 с.
5. Стандартизация протокола ультразвукового исследования головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста / Н.Н.Володин [и др.] // Ультразв. и функц. диагностика. 2001. №4. С.74–77.
6. Гориков И.Н., Костромина Н.О., Резник В.И. Кли-

ническая характеристика церебральной ишемии у новорожденных от матерей, перенесших различные острые респираторные инфекции в период беременности // Дальневост. журн. инфекц. патол. 2010. №16. С.73–76.

7. 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.

8. 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.

9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.

10. Самсонов В.П., Луценко М.Т., Новик Е.В. Диагностика различных степеней эндотоксикоза при абсцессах легких: методические рекомендации. Благовещенск, 1988. 19 с.

11. Самсонова Т.В., Лобанова Л.В., Бурцев Е.М. Церебральная гемодинамика плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях недостаточности маточного и фетоплацентарного кровообращения // Журн. неврол. и психиатр. 1999. №11. С.29–31.

### REFERENCES

1. Aksenov O.A., Osipova Z.A. *Voprosy virusologii* 1990; 35(6):483–486.
2. Aksenov O.A., Osipova Z.A., Kurbatova G.P., Mel'nikova V.F. *Patent 1516980 USSR. Sposob diagnostiki vnutriutrobnoy infektsii* (Patent 1516980 USSR. The method of diagnosis of intrauterine infection); published 23.10.89.
3. Aleksandrova N.K. *Dopplerometricheskaya otsenka narusheniy mozgovogo krovotoka u novorozhdennykh detey v rannem neonatal'nom periode: avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk* [Doppler estimation of disorders of blood flow in newborns in the early neonatal period: abstract of thesis... candidate of medical sciences]. Moscow; 1993.
4. Vatolin K.V. *Ul'trazvukovaya diagnostika zabolevaniy golovnoy mozga u detey* [Ultrasound diagnostics of brain diseases in children]. Moscow: VIDAR; 1995.
5. Volodin N.N., Mitkov V.V., Zubareva E.A., Rogatkin S.O., Potapova O.V., Akbasheva N.G. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2001; 4:74–77.
6. Gorikov I.N., Kostromina N.O., Reznik V.I. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2010; 16:73–76.
7. Gorikov I.N., Nakhamchen L.G., Kostromina N.O., Sudakov A.G. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2012; 46:48–51.
8. Erman B.A., Shabunina N.R., Tulakina L.G., Poluyakhtova M.V., Golovko V.D. *Arkhiv patologii* 1998; 60(2):27–31.
9. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STA-*

*TISTICA* [Statistical analysis of medical data. The application of the software STATISTICA]. Moscow: Media Sfera; 2002.

10. Samsonov V.P., Lutsenko M.T., Novik E.V. *Diagnostika razlichnykh stepeney endotoksikoza pri abstsessakh*

*legkikh: metodicheskie rekomendatsii* [Diagnosing of endotoxycosis different degrees at lungs abscess: methodological recommendations]. Blagoveshchensk; 1988.

11. Samsonova T.V., Lobanova L.V., Burtsev E.M. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* 1999; 11:29–31.

Поступила 29.10.2014

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