

УДК 616-053.31:616.831-008.6-005.4(616.2+616.921.5)] 618.36

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ЛЁГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВНУТРИУБРОБНОЙ МОНО- И МИКСТ-ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**А.А.Григоренко¹, И.Н.Гориков², Т.А.Баталова¹**¹*Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*²*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Изучены клинические симптомы церебральной ишемии легкой степени, ультразвуковое строение и кровоснабжение головного мозга у 27 доношенных новорожденных с внутриутробным гриппом В (1 группа) и у 21 (2 группа) – с антенатальным гриппом В, сочетающимся с гриппом А(Н3N2). Контролем явились 30 детей 38–40 недельного возраста от матерей с физиологическим течением беременности. Установлено, что во 2 группе у 17 пациентов отмечалась гипервозбудимость, у 11 – морфофункциональная незрелость, у 10 – респираторный дистресс-синдром легкой степени тяжести, у 9 – тимомегалия; в 1 группе данные изменения установлены, соответственно, у 7 ($p_{\phi} < 0,05$), 3 ($p_{\phi} < 0,05$), 2 ($p_{\phi} < 0,05$) и у 2 ($p_{\phi} < 0,05$) новорожденных. При нейросонографии у 8 детей 2 группы диагностировалась вентрикуломегалия легкой степени, у 10 – незрелость головного мозга и у 9 – кисты сосудистого сплетения боковых желудочков головного мозга; в 1 группе такие нарушения установлены, соответственно, у 1 ($p_{\phi} < 0,05$), 2 ($p_{\phi} < 0,05$) и у 2 ($p_{\phi} < 0,05$) пациентов. У новорожденных с церебральной ишемией, обусловленной внутриутробной микст-вирусной инфекцией по сравнению с детьми с аналогичной перинатальной патологией при моно-гриппозной инфекции возрастало сосудистое сопротивление в средней мозговой артерии до $0,76 \pm 0,01$ отн. ед. (в 1 группе – $0,70 \pm 0,02$ отн. ед., $p < 0,01$), что обусловлено гипоксически-токсическим повреждением нейронов, глиальных клеток, проводящих путей и эндотелиоцитов кровеносных сосудов головного мозга.

Ключевые слова: доношенные новорожденные, церебральная ишемия, внутриутробный грипп В, грипп А(Н3N2), головной мозг, средняя мозговая артерия.

SUMMARY**CLINICAL-FUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF MILD CEREBRAL ISCHEMIA IN MATURE NEWBORNS WITH INTRAUTERINE MONO- AND MIXED-INFLUENZA INFECTION****A.A.Grigorenko¹, I.N.Gorikov², T.A.Batalova¹**¹*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*²*Far Eastern Scientific Center of Physiology and
Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

Clinical symptoms of mild cerebral ischemia, ultrasound composition and blood flow of the brain in 27 mature newborns with intrauterine influenza B (the first group) and in 21 (the second group) with antenatal influenza B combined with influenza A(H3N2) were studied. 30 children of 38–40 weeks from mothers with physiological course of pregnancy became the control. It was found out in the 2nd group 17 children had hyperexcitability, 11 children had morphofunctional immaturity, 10 had respiratory distress-syndrome of a mild degree, 9 had thymomegalia; in the first group the changed data were established, they were in 7 ($p_f < 0.05$), 3 ($p_f < 0.05$), 2 ($p_f < 0.05$) and in 2 ($p_f < 0.05$) newborns, respectively. At neurosonography in 8 children of the 2nd group, ventriculomegalia of a light degree was diagnosed in 2 children, immaturity of the brain in 10 children, the cyst of proplexus in 9; in the 1st group such problems were identified in 1 ($p_n < 0.05$), 2 ($p_n < 0.05$) and in 2 ($p_n < 0.05$) patients, respectively. Newborns with cerebral ischemia conditioned by intrauterine mixed-virus infection in comparison with children of the same perinatal pathology at mono-influenza infection had the increase of the vascular resistance in the middle cerebral artery till 0.76 ± 0.01 relative units (in the first group it was 0.70 ± 0.02 relative units, $p < 0.01$), which was caused by hypoxic-toxic damage of neurons, glial cells, conduction tracts and endotheliocytes of brain blood vessels.

Key words: mature infants, cerebral ischemia, intrauterine influenza B, influenza A(H3N2), brain, middle cerebral artery.

При гриппе В у матерей в период беременности часто выявляют морфологические изменения плаценты и поражение головного мозга у их новорожденных [3, 5, 6, 7]. Однако до настоящего времени не изучены клинические признаки церебральной ишемии легкой степени, ультразвуковая картина головного мозга и его кровоснабжение у детей раннего неонатального возраста с внутриутробным гриппом В и гриппом В, ассоциированным с гриппом А(Н3N2).

Цель работы – дать клинико-функциональную характеристику церебральной ишемии легкой степени тяжести у доношенных новорожденных с внутриутробной моно- и микст-гриппозной инфекцией.

Материалы и методы исследования

Изучались клинические маркеры церебральной ишемии легкой степени, эхографическая картина головного мозга и кровотоков в средней мозговой артерии

у 30 доношенных новорожденных с внутриутробным гриппом В (1 группа), и у 25 – с антенатальным гриппом В, ассоциированным с гриппом А(Н3N2) (2 группа). У всех детей оценивалось состояние здоровья по шкале Апгар и выявлялись особенности течения антенатального онтогенеза. Контрольную группу составили 30 здоровых доношенных новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности. При рождении у детей в сыворотке пуповинной крови не наблюдалось достоверного увеличения роста титров антител к вирусам респираторной группы и маркерам TORCH-инфекций.

При серологическом исследовании пар «мать-дитя» использовались реакции торможения гемагглютинации и реакции связывания комплемента, позволяющие при четырехкратном росте титра антител к вирусу в сыворотке пуповинной крови у новорожденных по сравнению с таковым у их матерей диагностировать внутриутробную инфекцию (тест-системы ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов» НИИ гриппа, г. Санкт-Петербург) [2]. 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). Во всех случаях определялись антигены возбудителей в мазках-отпечатках слизистой носа у детей при рождении с помощью иммунофлюоресцентного исследования и маркеры РНК/ДНК возбудителей посредством полимеразной цепной реакции.

Нейросонографическое исследование головного мозга проводилось у детей на 3 сутки после рождения с учетом особенностей метода [4]. Вентрикуломегалия легкой степени тяжести диагностировалась у новорожденных при расширении передних рогов боковых желудочков до 5-8 мм и нормальных размерах III желудочка, а умеренная вентрикуломегалия – при расширении передних рогов до 9 мм, а III желудочка – до 6 мм [7].

Допплерометрическая оценка кровотока в правой средней мозговой артерии осуществлялась на аппарате «АЛОКА-1400» (Япония) с датчиком 5 Мгц. При проведении 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.

Достоверность различий значений сравниваемых параметров между разными выборками определялась с помощью непарного критерия Стьюдента, сравнение частот альтернативного распределения признаков проводилось с использованием критерия Фишера (ф). Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [8].

Результаты исследования и их обсуждение

При церебральной ишемии легкой степени у ново-

рожденных с внутриутробным гриппом В нами выявлялись основные клинические синдромы заболевания, а также особенности нейросонографической картины и кровоснабжения головного мозга. У пациентов этой группы отмечалась более низкая оценка по шкале Апгар: на 1 минуте $7,7 \pm 0,02$ баллов (в контроле $8,2 \pm 0,04$ баллов, $p < 0,05$) и на 5 минуте – $7,9 \pm 0,03$ баллов (в контроле $8,6 \pm 0,06$ баллов, $p < 0,05$). При рождении у большинства детей кожа была розовой, чистой и только у 3 новорожденных определялись признаки везикулеза. У 40,7% обследованных детей диагностировали цианоз носогубного треугольника. Большой родничок имел размеры $1,5 \times 1,5$ см и не был напряжен при пальпации. Крик новорожденных был громкий. Мышечный тонус и сухожильные рефлексы не отличались от таковых в контроле. Физиологические рефлексы у детей были нечетко выражены. Осмотр новорожденных через 4-6 часов выявил отрицательную динамику. Так, состояние пациентов было ближе к удовлетворительному. У 18,5% новорожденных отмечалось однократное срыгивание. Обращало на себя внимание появление у детей более слабого крика, вялости и цианоза носогубного треугольника, а также снижения активности. Выявлялись легкий тремор подбородка и рук, умеренное повышение мышечного тонуса в нижних конечностях и более выраженные сухожильные рефлексы. Наблюдалось ослабление физиологических рефлексов. В этой группе у 7 обследованных обнаруживались признаки гипервозбудимости, которые купировались в течение первых 4 суток. В 3 случаях отмечалась морфофункциональная незрелость, в 2 – респираторный дистресс-синдром легкой степени тяжести, в 2 – тимомегалия и в 3 случаях – задержка внутриутробного развития.

При нейросонографическом исследовании (табл.) у 40,7% пациентов обнаруживались признаки умеренного отека головного мозга, у 51,9% – перивентрикулярной ишемии, у 11,1% – вентрикуломегалии легкой степени, у 3,7% – умеренной вентрикуломегалии. В 7,4% случаев выявлялись кисты сосудистого сплетения, а в 3,7% – незрелость головного мозга. Во 2 группе детей по сравнению со здоровыми новорожденными не наблюдалось достоверных различий сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии $0,70 \pm 0,02$ отн. ед. (в контроле $0,67 \pm 0,02$ отн. ед., $p > 0,05$).

У новорожденных с церебральной ишемией легкой степени тяжести, обусловленной антенатальной микст-гриппозной инфекцией, наблюдалась более низкая оценка по шкале Апгар (на 1 минуте $7,4 \pm 0,02$ баллов, $p < 0,05$; на 5 минуте – $7,7 \pm 0,02$ баллов, $p < 0,05$). Во 2 группе по сравнению с 1 группой чаще диагностировалась гипервозбудимость (у 17, $p_{\phi} < 0,05$), морфофункциональная незрелость (у 11, $p_{\phi} < 0,05$), респираторный дистресс-синдром легкой степени тяжести (у 10, $p_{\phi} < 0,05$) и тимомегалия (у 9, $p_{\phi} < 0,05$). В 8 наблюдениях отмечалась задержка внутриутробного развития ($p_{\phi} > 0,05$) и в 7 случаях – везикулез ($p_{\phi} > 0,05$).

Таблица

Ультразвуковые показатели головного мозга при церебральной ишемии легкой степени тяжести у новорожденных в исследуемых группах (абс./%)

Показатели	Контрольная группа	1 группа	2 группа
Умеренный отек	9 (30,0%)	11 (40,7%) $p_{\phi} > 0,05$	12 (57,1%) $p_{\phi} > 0,05$; $p_{\phi 1} > 0,05$
Вентрикуломегалия легкой степени	2 (6,7%)	3 (11,1%) $p_{\phi} > 0,05$	11 (52,4%) $p_{\phi} < 0,01$; $p_{\phi 1} < 0,05$
Умеренная вентрикуломегалия	-	1 (3,7%)	2 (9,5%) $p_{\phi 1} > 0,05$
Перивентрикулярная ишемия	3 (10%)	14 (51,9%) $p_{\phi} < 0,05$	16 (76,2%) $p_{\phi} < 0,01$; $p_{\phi 1} > 0,05$
Незрелость головного мозга	-	1 (3,7%)	7 (33,3%) $p_{\phi 1} < 0,05$
Кисты сосудистого сплетения боковых желудочков	-	2 (7,4%)	9 (42,9%) $p_{\phi 1} < 0,05$

Примечание: p – степень достоверности различия по сравнению с контрольной группой; p_1 – степень достоверности различия между 1 и 2 группами.

При осмотре пациентов размеры большого родничка не изменялись. В 28,6% случаев крик был менее громкий, в 42,9% наблюдалось снижение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, а в 47,6% случаев выявлялись менее четкие физиологические рефлексы. Через 2-4 часа более часто регистрировалось срыгивание, вялость и цианоз носогубного треугольника. При развитии синдрома гипервозбудимости более часто обнаруживалось повышение мышечного тонуса, общее двигательное беспокойство и оживление сухожильных рефлексов, а также умеренно выраженный тремор рук и подбородка. При беспокойстве у 42,9% детей отмечалось снижение мышечного тонуса и выраженности рефлексов опоры, ползания и Моро. Ишемия шейного отдела спинного мозга диагностировалась в 23,8% наблюдений. У 19,1% новорожденных регистрировались двигательные нарушения в течение 3-5 суток. При ультразвуковом исследовании головного мозга у 57,1% детей выявлялись признаки умеренного отека ($p_{\phi 1} > 0,05$), у 9,5% – умеренной вентрикуломегалии ($p_{\phi 1} > 0,05$) и у 76,2% – перивентрикулярной ишемии ($p_{\phi 1} > 0,05$). Церебральная ишемия легкой степени, развивающаяся на фоне внутриутробной микст-гриппозной инфекции, по сравнению с аналогичным перинатальным поражением головного мозга у детей с антенатальным гриппом В, чаще приводила к вентрикуломегалии легкой степени (52,4%, $p_{\phi 1} < 0,05$), незрелости головного мозга (33,3%, $p_{\phi 1} < 0,05$), кистам сосудистого сплетения (42,9%, $p_{\phi 1} < 0,05$), а также к повышению сосудистой резистентности средней мозговой артерии до $0,76 \pm 0,01$ отн. ед. ($p < 0,01$). Таким образом, в изменении тонуса средней мозговой артерии при церебральной ишемии легкой степени на фоне врожденной микст-гриппозной инфекции важная роль отводится вентрикуломегалии легкой степени, незрелости и кистам сосудистого сплетения головного

мозга. Они развиваются в результате альтеративных изменений эпендимы и эндотелиоцитов сосудистого сплетения боковых желудочков [9], обусловленных более выраженной патогенностью нескольких вирусов гриппа, обладающих мощной нейраминидазной системой [1], а также гемоконцентрацией и эндотоксикозом [6].

Выводы

1. У доношенных новорожденных с церебральной ишемией легкой степени тяжести, обусловленной внутриутробным гриппом В, ассоциированным с гриппом А(Н3N2), по сравнению с детьми с аналогичной церебральной патологией при врожденном гриппе В, наиболее часто диагностируется гипервозбудимость, респираторный дистресс-синдром легкой степени и тимомегалия, обусловленные антенатальным сочетанным поражением нервной, дыхательной и иммунной систем плода при вирусной агрессии.

2. При церебральной ишемии легкой степени тяжести у детей 38-40 недельного возраста, внутриутробно инфицированных несколькими вирусами – грипп В и грипп А(Н3N2), по сравнению с поражением головного мозга у новорожденных с врожденным гриппом В, возрастает частота нейросонографической визуализации вентрикуломегалии легкой степени, незрелости и кист сосудистого сплетения боковых желудочков головного мозга, в результате гипоксическо-токсических изменений его эпендимокитов и эндотелиоцитов.

3. Антенатальная микст-гриппозная инфекция у новорожденных с церебральной ишемией легкой степени тяжести, по сравнению с моно-гриппом В у детей с аналогичной перинатальной патологией, часто сопровождается повышением сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии в результате прямого и опосредованного влияния нескольких возбудителей, обла-

дающих высокой активностью нейраминидазы, на нейроны, глиальные клетки, проводящие пути и эндотелиальную выстилку кровеносных сосудов фетального головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенов О.А., Осипова З.А. Роль нейраминидазы миксовирусов в системе интерферогенеза // *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. Плацентарная недостаточность / Т.С.Быстрицкая, М.Т.Луценко, Д.С.Лысяк, В.П.Колосов. Благовещенск, 2010. 135 с.
4. Ватолин К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. М.: ВИДАР, 1995. 120 с.
5. Гориков И.Н., Резник В.И. Морфологическое строение плаценты и состояние здоровья новорожденных с внутриутробным гриппом В // *Дальневост. журн. инфекц. патол.* 2008. №13. С.36–40.
6. 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.
7. Козлова Е.М., Ремизова Н.В., Халецкая О.В. Гидроцефалия у новорожденных с перинатальным повреждением головного мозга средней степени тяжести // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова.* 2009. Т.109, №4. С.9–12.
8. Использование дискриминантного анализа при разработке диагностических (прогностических) ре-

шающих правил / Н.В.Ульянычев, В.Ф.Ульянычева, В.П.Колосов, Ю.М.Перельман // *Информатика и системы управления.* 2009. №4. С.13–15.

9. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: практическое руководство. СПб.: Элби СПб., 2002. 352 с.

REFERENCES

1. Aksenov O.A., Osipova Z.A. *Voprosy virusologii* 1990; 35(6):483–486 (in russian).
2. Aksenov O.A., Osipova Z.A., Kurbatova G.P., Mel'nikova V.F. Patent 1516980 USSR. The method of diagnosis of intrauterine infection; published 23.10.89 (in russian).
3. Bystritskaya T.S., Lutsenko M.T., Lysyak D.S., Kolosov V.P. Placental insufficiency. Blagoveshchensk; 2010 (in russian).
4. Vatolin K.V. Ultrasound diagnostics of brain diseases in children. Moscow: VIDAR; 1995 (in russian).
5. Gorikov I.N., Reznik V.I. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2008; 13:36–40 (in russian).
6. Gorikov I.N., Kostromina N.O., Reznik V.I. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2010; 16:73–76 (in russian).
7. Kozlova E.M., Remizova N.V., Khaletskaya O.V. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova* 2009; 109(4):9–12 (in russian).
8. Ul'yanychev N.V., Ul'yanycheva V.F., Kolosov V.P., Perelman J.M. *Informatika i sistemy upravleniya* 2009; 4:13–15 (in russian).
9. Tsinzerling V.A., Mel'nikova V.F. Perinatal infections. The questions of pathogenesis, morphological diagnostics and clinical-morphological comparisons: practical manual. St. Petersburg: Elbi SPb; 2002 (in russian).

Поступила 16.06.2015

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