

УДК 6181-076 -011

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВНУТРИУТРОБНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

¹Ширалиева Р.К., ²Гурбанова Г.М., ³Рагимова Н.Д.

¹*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку;*

²*Больница детской неврологии, Баку;*

³*Научно-исследовательский институт педиатрии, Баку*

Полученные данные показали особенности поражения центральной нервной системы (ЦНС) у недоношенных новорожденных детей с внутриутробными ДНК-вирусными инфекциями (цитомегаловирусной, герпесвирусной) различного гестационного возраста. В соответствии с задачами настоящей работы всего обследовано 132 недоношенных детей различного гестационного возраста, а также их матерей. Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что у недоношенных детей с вирусно-вирусной ассоциацией возбудителей (цитомегаловирус, вирус простого герпеса) отмечались более тяжелые неврологические нарушения: чаще встречался вегето-висцеральный (17,2%), судорожный синдромы (24,1%), длительнее сохранялся синдром угнетения ЦНС (79,5%). Наиболее часто имели место признаки внутриутробного поражения головного мозга в виде: гиперэхогенных включений в паренхиме мозга (79,3%), усиления эхогенности в перивентрикулярной области (72,4%), вентрикуломегалии (31%) и вентрикулита (41,7%).

Ключевые слова: центральная нервная система, ДНК-вирусные инфекции, внутриутробное поражение

FEATURES PERINATAL OF DEFEAT OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF PREMATURE INFANTS WITH PRE-NATAL VIRUS INFECTIONS

¹Shiraliyeva R.K., ²Gurbanova G.M., ³Raqimova N.D.

¹*Azerbaijan State institute of improvement of doctors of A. Alieva, Baku;*

²*Hospital Childrens neurology, Baku;*

³*Scientific-research Institute of Pediatrics, Baku*

The obtained data have shown features of defeat of the central nervous system (CNS) of premature infants affected with intro-uteri DNA virus infections (Cytomegalovirus, herpes virus) with different gestation ages. According to the objectives of the current study 132 premature infants with different gestation ages, as well as mothers were investigated. Results of the spent researches allow to draw a conclusion, severe neurological disturbances, in particular vegetal-visceral (17,2%), seizure syndrome (24,1%) sustained repressive syndrome of the CNS (79,5%) were prevalently noted in premature infants affected with association of virus-virus causative agent (Cytomegalovirus, herpes simplex virus). Most frequently signs of cerebral damages were noted with intro-uteri infections, in particular hyperechogenic inclusions in brain parenchyma (79,3%), increased echogenicity of paraventricular areas (72,4%), ventriculomegalies (31%) and ventriculitis (41,7%).

Keywords: the central nervous system, DNA – virus infections, pre-natal defeat

Внутриутробные герпесвирусные инфекции играют ключевую роль в структуре перинатальной, младенческой заболеваемости и смертности, их частота не имеет тенденции к снижению [1, 3, 6]. Достоверных данных об истинной распространенности ВУИ нет, однако, согласно данным ряда исследователей, инфекционные заболевания выявляют у 50-60% госпитализированных доношенных и 70% – у недоношенных новорожденных. Внутриутробные вирусные инфекции могут привести к антенатальной гибели плода, самопроизвольному выкидышу, перинатальной смертности и невынашиванию беременности [2, 4]. Наиболее подвержены повреждающему действию инфекции на головной мозг недоношенные новорожденные в силу морфофункциональной незрелости. [5, 8, 9]. Учитывая то, что при условии ранней и достоверной диагностики церебральных поражений у недоношенных, исходы генерализованных неонатальных ин-

фекций могут быть изменены в позитивную сторону, данное исследование имеет важное значение в педиатрической практике.

Цель работы: основной целью настоящего исследования явилось изучение особенностей поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей с внутриутробными ДНК-вирусными инфекциями (цитомегаловирусной, герпесвирусной) различного гестационного возраста.

Материал и методы исследования

Работа выполнена в период 2008–2011 гг. в отделениях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии и недоношенных детей Научно-исследовательского института педиатрии им. К.Я. Фараджевой. Недоношенные дети поступали в стационар НИИ Педиатрии из родильных домов г. Баку и районов Азербайджана. Всего обследовано 270 недоношенных детей различного гестационного возраста. Исходя из выбранных критериев, недоношенные дети по гестационному возрасту были разделены на 2 подгруппы:

подгруппа А – недоношенные дети со сроком гестационного возраста 32–37 недель (68 детей). Подгруппа В – недоношенные дети со сроком гестационного возраста 29–31 неделя (34 детей).

На основании нижеследующих критериев в исследование включены: недоношенные дети с гестационным возрастом до 37 недель; масса тела при рождении не более 2500 г; поступление в отделения анестезиологии реанимации и интенсивной терапии и для недоношенных детей в течение первых 3–5 суток жизни; наличие неврологической симптоматики. На основании полученных данных и с учетом гестационного возраста недоношенные дети были подразделены на 3 соответствующие группы:

I группа – недоношенные дети с ЦМВИ в количестве $n = 41$ (подгруппы А ($n = 27$) и В ($n = 14$)).

II группа – недоношенные дети с ГВИ в количестве $n = 32$ (подгруппы А ($n = 21$) и В ($n = 11$)).

III группа – недоношенные дети со смешанной вирусной инфекцией (ЦМВИ + ГВИ) в количестве $n = 29$, подгруппы А ($n = 20$) и В ($n = 9$)).

IV группа – условно-здоровые недоношенные с гестационным возрастом 32–36 недель ($n = 30$).

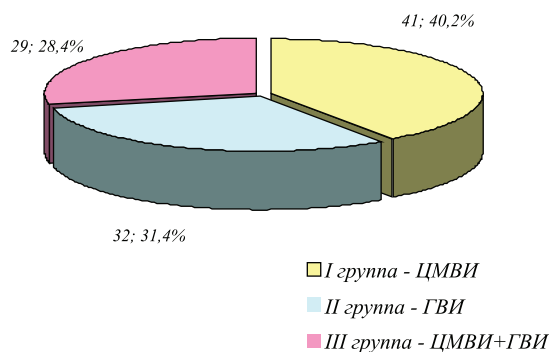
Для решения поставленных в работе задач были использованы следующие методы исследования: клинические, инструментальные, биохимические, иммунологические, серологические, молекулярно-биологические. Всем новорожденным проводилась нейросонография в первые двое суток пребывания в стационаре, т.е. на 1–7 сутки жизни. Определялся кровоток по передней мозговой артерии. Эхографическое исследование проводилось на аппаратах «Medison X6», «Aloka SSD-1400» с микроконвексным линейным датчиком 5 МГц. Наряду с системным клиническим наблюдением и дополнительными методами обследования проводился комплекс специфических методов исследования. Диагностику ВУИ осуществляли методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР), реакцией непрямой иммунофлюоресценции, методом иммуноферментного анализа (ИФА), определяя уровень специфических к ЦМВИ, ГВИ антител М и G класса. Полученные результаты обрабатывали методом t-критерия Фишера-Стьюдента, критерия хи-квадрат и критерия У-Уилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

У 102 ($37,8 \pm 3,0\%$) детей была выявлена внутриутробная вирусная инфекция, из них у 41 (40,2%) детей была выявлена ЦМВИ, у 32 (31,4%) детей – ГВИ, у 29 недоношенных, что составило 28,4%, выявлена смешанная вирусная инфекция (ЦМВИ + ГВИ) (рисунок).

Для установления факторов риска возникновения перинатальных поражений ЦНС у недоношенных новорожденных был проведен ретроспективный анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза 132 матерей. В результате обследования было выявлено, что наиболее значимыми факторами риска реализации внутриутробной инфекции, способствующими рождению недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС, являются

отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, медицинские аборт в анамнезе женщины (85,2%), воспалительные заболевания репродуктивной системы (42,2%), экстрагенитальная патология (57%). Высокая частота неблагоприятного преморбидного фона, осложненного акушерско-гинекологического анамнеза, сочетается с высокой частотой осложненного течения беременности и родов: угроза прерывания беременности (32,4%), гестоз (27,5%), анемия (40,2%).



Частота выявления внутриутробных вирусных инфекций у недоношенных детей

Новорожденные с цитомегаловирусной и со смешанной инфекцией в частотности со сроком гестации 29–31 неделя чаще имели дыхательные расстройства тяжелой степени, чаще находились на ИВЛ и в реанимационном отделении. При анализе неврологического статуса наиболее часто у недоношенных детей при вирусных инфекциях у 75 ($73,5 \pm 4,4\%$) выявлено перинатальное гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС; в I-й группе $68,3 \pm 7,3\%$; во II-й $81,2 \pm 6,9\%$; в III-й $72,4 \pm 8,3\%$ соответственно. Легкая степень перинатального гипоксическо-ишемического поражения ЦНС при внутриутробных вирусных инфекциях клинически проявлялась синдромом угнетения, в некоторых случаях у недоношенных наблюдалось гипервозбудимость с легким гипертензионным синдромом. Легкая степень перинатального гипоксическо-ишемического поражения ЦНС наблюдалась у 18 недоношенных детей, что составило $17,6 \pm 3,8\%$ от общего количества исследованных недоношенных детей (102) с внутриутробными вирусными инфекциями. Средняя степень тяжести выявлена у 22 ($21,6 \pm 14,1\%$) недоношенных детей. В клинической картине наблюдались синдром угнетения, периодическое апноэ, судороги, вегетовисцеральные нарушения, гипотония. У некоторых детей отмечались гипервозбудимость, гипертензионный синдром. При тяжелой степени, наблюдаемой у 35 ($34,3 \pm 4,3\%$) недоношенных с перинатальным гипоксическо-ишемическим

поражением ЦНС, при вирусных инфекциях клинически отмечались: синдром угнетения; у некоторых детей – ступор; также отмечались приступы апноэ; судороги; гипотония, гипертензионный синдром; наблюдались вегетовисцеральные нарушения. У 25 (24,5 ± 4,3%) детей был отмечен синдром повышенной возбудимости, достоверно чаще наблюдаемый у детей с ЦМВИ и со смешанной вирусной инфекцией (22,0 ± 6,5 и 34,5 ± 8,8% соответственно).

Синдром угнетения отмечался у 75 недоношенных детей, что составило 73,5 ± 4,4% случаев; чаще наблюдаемый у детей I группы 85,4 ± 5,5% ($\chi^2 = 4,62$; $p < 0,05$). Синдром мышечной дисфункции достоверно чаще регистрировался у детей II группы 34,4 ± 8,4 ($\chi^2 = 3,96$; $p < 0,05$) и III группы 51,7 ± 9,3% ($\chi^2 = 10,2$; $p < 0,01$) случаев по отношению к недоношенным детям контрольной группы (10,5 ± 5,5%). Гипертензионный синдром достоверно чаще наблюдался у недоношенных со смешанной вирусной инфекцией (37,9 ± 9,0%) по сравнению с недоношенными с контрольной группы ($X^2 = 6,67$; $p < 0,01$). В клинической картине отмечались общее беспокойство, напряжение и пульсация большого родничка (3,0×3,0 см), нарушение сна, усиление мышечного тонуса, гипертонус в нижних конечностях. Для недоношенных было характерно и наличие судорожного синдрома. Судороги носили преимущественно фокальный или мультифокальный характер. Судороги отмечались у детей со смешанной инфекцией 24,1 ± 7,8%, тогда как у детей с ЦМВИ наблюдалось в 9,8 ± 4,6% случаев, с ГВИ в 12,5 ± 5,8% случаев. В ряде случаев у детей наблюдался вегето-висцеральный синдром. У недоношенных детей III группы частота встречаемости 17,2 ± 7,0%; 7,3 ± 4,1% в I и 6,3 ± 4,3% во II группе соответственно.

Нейросонографическое исследование, проведенное в качестве скрининга при поступлении в отделение всем новорожденным, показало, что наиболее часто у недоношенных на нейросонограмме встречалось усиление эхогенности в перивентрикулярной области – 76 (74,5 ± 4,3%), которое в дальнейшем необходимо было дифференцировать между проявлением перивентрикулярного отека или перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Согласно нашим исследованиям, повышенная эхогенность перивентрикулярных зон, наиболее часто встречалась I А – 88,9 ± 6,0% ($\chi^2 = 11,0$; $p < 0,001$), III А – 80,0% ± 8,9% ($\chi^2 = 6,62$; $p < 0,05$).

Гиперэхогенные включения в паренхиме мозга были обнаружены у 74,5 ± 4,5% недоношенных. Они варьировали от еди-

ничных до множественных и описаны как нейросонографическая картина «звездного неба». Часто гиперэхогенные включения у недоношенных новорожденных обнаруживались в области зрительных бугров. Реже встречался глиоз стриальных сосудов – «гусиная лапка», который клинически проявлялся синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Гиперэхогенные включения в паренхиме мозга, включающие в себя и минерализационную васкулопатию в области базальных ганглиев, наиболее часто отмечалось с новорожденных с микст-инфекцией (80,0; 77,8%), в группе у недоношенных с ЦМВИ (88,8 и 78,6%). Патологические нейросонографические признаки в изолированной форме встречались редко, в основном, наблюдались множественные структурные повреждения мозговой ткани. Наиболее часто в 45,4% гиперэхогенные включения сочетались с ПВО, реже с ветрикуломегалией – 4,8%. Перивентрикулярные кровоизлияния (ПВК) различной степени тяжести обнаружены у 39 (38,2 ± 4,8%) ($X^2 = 6,54$; $p < 0,05$) новорожденных. Расширение рогов боковых желудочков (ветрикуломегалия), которые сопутствуют перивентрикулярным кровоизлияниям II и III степени, обнаружены у новорожденных (таблица).

Вентрикуломегалия различной степени тяжести, вплоть до гидроцефалии, чаще была диагностирована у новорожденных III В группы (25,0 ± 9,7%; 44,4 ± 16,6%) и I В группы (%) и II В (%). Вентрикулит у недоношенных в качестве изолированного нейросонографического признака не встречался, так как это проявление генерализованного инфекционного процесса (менингоэнцефалита). У 21,6 ± 4,1% (22) недоношенных вентрикулиты развились на фоне ПВК II–III степени. Вентрикулит наиболее часто встречался у новорожденных с Микст (ЦМВИ + ГВИ) (30,0 ± 10,2%; 66,7 ± 15,7%).

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что метод нейровизуализации – нейросонография у недоношенных новорожденных является высокочувствительным вспомогательным методом диагностики ВУИ с поражением головного мозга, позволяющий определить наиболее тяжелые структурные повреждения головного мозга у недоношенных новорожденных с вирус-вирус ассоциацией возбудителей (ЦМВИ + ГВИ) и новорожденных с ЦМВИ. Врожденные генерализованные инфекции ДНК-вирусной этиологии у детей с низким гестационным возрастом протекают тяжелее и клинически манифестируются

в 3-х и более системах организма (дыхательной, ЦНС, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной), что связано со степенью зрелости организма. Широкий спектр церебральной патологии у обследованных недоношенных новорожденных, вероятно, обусловлена нейроанатомическими и нейрофизиологическими особенностями, функциональной незрелостью головного мозга. По-видимому, генерализация внутриутробной инфекции у недоношенных детей связана с незрело-

стью подкорковых структур, а также низкой степенью защищенности от инфекционных заболеваний. Предложенный комплексный подход (сочетание клинических признаков внутриутробной инфекции, результатов нейросонографии) позволит уже в первые десять дней жизни ребенка предположить наличие деструктивного процесса в головном мозге, позволяющего заблаговременно определять тактику лечения и наблюдения младенцев с перинатальным поражением центральной нервной системы.

Нейросонограмма недоношенных детей с внутриутробными вирусными инфекциями

Нейросонографические данные	I группа ЦМВИ		II группа ГВИ		III группа (ЦМВИ + ГВИ)		Контрольная группа n = 30
	A n = 27 абс. %	B n = 14 абс. %	A n = 21 абс. %	B n = 11 абс. %	A n = 20 абс. %	B n = 9 абс. %	
Гиперэхогенные включения	24(88,8 ± 6,0%)*	11(78,6 ± 11,0%)	11(52,4 ± 10,9%)	7(63,6 ± 14,5%)	6(80,0 ± 8,9%)*	7 (77,8 ± 13,9%)	13 (43,3 ± 9,0%)
Повышение перивентрикулярной области	24(88,6 ± 6,0%)*	11(78,6 ± 11,0%)*	16 76,2 ± 9,3%*	8 72,7 ± 13,4%	12 60,0 ± 11,0%	9 100%*	13 (43,3 ± 9,0%)
Вентрикуломегалия	8 (29,6 ± 8,8%)	5 (35,7 ± 12,8%)	6 28,6 ± 9,9%	4 36,4 ± 14,5%	5 25,0 ± 9,7%	4 44,4 ± 16,6%	3 10 ± 5,5%
ПВК I степени	1 (3,7 ± 3,6%)	1 (3,7 ± 3,6%)	1 4,85 ± 4,6%	2 18,2 ± 11,6%	2 10 ± 6,7%	4 44,4 ± 16,6%	3 10 ± 5,5%
ПВК II степени	1(3,7 ± 3,6%)	2 14,3 ± 9,4%	3 14,3 ± 7,6%	2 18,2 ± 11,6%	6 30 ± 10,2%*	4 44,4 ± 16,6%**	1 (3,3 ± 3,3%)
ПВК III степени	1 3,7 ± 3,6%	3 21,4 ± 11,0%	3 14,3 ± 7,6%	1 9,1 ± 8,7%	1 5,0 ± 4,9%	2 22,2 ± 13,9%	0
Вентрикулит	1 3,7 ± 3,6%	4 28,6 ± 12,1%	1 4,8 ± 4,6%	4 36,4 ± 14,5%	6 30 ± 10,2%	6 66,7 ± 15,7%	0

Примечание: статистическая значимая разница с показателями контрольной группы * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Список литературы

1. Ганковская Л.В., Макаров О.В., Ковальчук Л.В. Система цитокинов амниотической жидкости при внутриутробной инфекции // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – №4. – С. 19.
2. Лешкевич Н.А. Состояние здоровья детей и перспективы развития детского здравоохранения в Москве // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т53. – №1. – С. 5–12.
3. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Новорожденные высокого риска, новые диагностические и лечебные технологии. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. – 524 с.
4. Макутова А.К. Особенности системного воспалительного ответа у доношенных и недоношенных детей при врожденной инфекции ДНК-вирусной этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2009. – 44 с.
5. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятин А.Е. Неврология недоношенных детей. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 352 с.
6. Черняховский О.Б., Поляничкова О.Л., Кузнецова В.А. Внутриутробные инфекции у новорожденных с неврологическими нарушениями // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – №6. – С. 66.
7. Damato E.J. Cytomegalovirus infection: perinatal amhlications // J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs. – 2002. – Vol. 31, № 1. – P. 86–92.
8. Lanari M., Papa I., Venturi V., Lazzarotto T. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome // J Med Virol. – 2003. – Aug; № 70(4). – P. 628–632.
9. Mace M. Aserological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection inpregnant women // Prenat. Diagn. – 2004. – Vol. 24. – P. 861–863.

References

1. Gankovskaja L.V., Makarov O.V., Kovalchuk L.V. Sistema citokinov amnioticheskoy zhidkosti pri vnutriutrobnoj infekcii. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2006. 1, no. 4, pp. 19.

2. Leshkevich N.A. Sostojanie zdorovja detej i perspektivy razvitija detskogo zdavoohranenija v Moskve . Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii, 2008, T. 53, no. 1, pp. 5–12.
3. Kulakov V.I., Barashnev Ju.I. Novorozhdennye vysokogo riska, novye diagnosticheskie i lechebnye tekhnologii. M.: GOEHAR-Media, 2007, 524 p.
4. Maksutova A.K. Osobennosti sistemnogo vospalitel'nogo otveta u donoshennykh i nedo-noshennykh detej pri vrozhdennoj infekcii DNK- virusnoj etologii. Avtoref.diss.med.nauk. Novosibirsk , 2009, 44 p.
5. Palchik A.B., Fedorova L.A., Ponjatin A.E. Nevrologija nedonoshennykh detej. Moskva «MEDpress-inform» 2010, 352 p.
6. Chernjakhovskij O.B., Poljanchikova O.L., Kuznecova V.A. Vnutriutrobnye infekcii u novorozhdennykh s nevrologicheskimi narushenijami. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii 2011. no. 6, p. 66.
7. Damato E.J. Cytomegalovirus infection: perinatal amhlications // J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs., 2002, Vol. 31, no. 1, pp. 86–92.
8. Lanari M., Papa I., Venturi V., Lazzarotto T. et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome. J Med Virol. 2003 Aug; 70(4), pp. 628–632.
9. Mace M. Aserological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection inpregnant women / M. Mace, L. Sissoeff, A. Rudent, L. Grangeot-Keros. Prenat. Diagn., 2004, Vol. 24, pp. 861–863.

Рецензенты:

Агаев И.А. оглы, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии АМУ Министерства здравоохранения Республики Азербайджан, г. Баку;

Магалов Ш.И. оглы, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и медицинской генетики АМУ Министерства здравоохранения Республики Азербайджан, г. Баку.

Работа поступила в редакцию 24.10.2012.