

УДК 616-053.31:616.831-008.6-005.4(616.2+616.921.5)]616-073:576.31

DOI: 10.12737/article_5a249f53a20982.32868686

КЛИНИКО-УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВНУТРИУТРОБНОЙ МОНО- И МИКСТ-РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**И.В.Кречкивская¹, Е.А.Бородин², И.Н.Гориков¹, Т.В.Заболотских², Т.А.Баталова², И.Ю.Макаров², В.И.Резник³, С.Н.Гасанова², Е.С.Лобанова²**¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95³Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», 680013, г. Хабаровск, ул. Владивостокская, 9**РЕЗЮМЕ**

Изучалось содержание фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке пуповинной крови, а также ультразвуковое и морфологическое строение ликворных путей головного мозга при церебральной ишемии тяжелой степени у 103 доношенных новорожденных. В первую группу вошли 30 новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности (подгруппа А) и 20 погибших новорожденных с антенатальным анамнезом, неосложненным вирусными инфекциями, тяжелой соматической патологией и поздним гестозом у их матерей в период гестации (подгруппа В); во вторую – 28 новорожденных с церебральной ишемией тяжелой степени на фоне внутриутробной парагриппозной инфекции (парагрипп 1 и 3 типа), из них 18 умерли на 3–6 день. Третью группу составили 25 новорожденных с церебральной ишемией тяжелой степени на фоне антенатальной микст-респираторной вирусной инфекции (парагрипп 1 и 3 типа и грипп А(Н3N2)), из них 16 погибли на 2–4 день). Установлено, что у больных третьей группы содержание TNF- α возрастало до $62,7 \pm 2,14$ пг/л (в первой и второй группе, соответственно, $17,6 \pm 1,53$ пг/л, $p < 0,001$ и $34,6 \pm 2,04$ пг/л, $p < 0,001$). Высокие значения провоспалительного цитокина были связаны с развитием системной воспалительной реакции в результате прямого и опосредованного влияния нескольких респираторных вирусов. В третьей группе статистически достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались перивентрикулярная ишемия – у 88% новорожденных и незрелость головного мозга – у 48% детей (во второй группе, соответственно, у 32,1 и 10,7% новорожденных); при патоморфологическом исследовании выявлялись крупные гематомы, субарахноидальные геморрагии, резко выраженное полнокровие и гематомы в сосудистом сплетении, кариорексис, выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек, васкулит, а также крупные очаги ателектазов, аспирационной пневмопатии и пневмонии. Это указывало на важную роль антенатальной микст-респираторной вирусной инфекции и провоспалительных ци-

токинов в повышении проницаемости стенки кровеносных сосудов при тяжелой церебральной ишемии у новорожденных.

Ключевые слова: церебральная ишемия тяжелой степени, новорожденный, фактор некроза опухоли-альфа, внутриутробный парагрипп 1 и 3 типа, внутриутробный грипп А(Н3N2).

SUMMARY**CLINICAL-ULTRASOUND AND MORPHOLOGIC CHARACTERISTIC OF SEVERE CEREBRAL ISCHEMIA IN NEWBORNS WITH INTRAUTERINE MONO- AND MIXED-RESPIRATORY VIRUS INFECTION****I.V.Krechkiivskaya¹, E.A.Borodin², I.N.Gorikov¹, T.V.Zabolotskikh², T.A.Batalova², I.Yu.Makarov², V.I.Reznik³, S.N.Gasanova², E.S.Lobanova²**¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation²Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation³Center for Hygiene and Epidemiology in Khabarovsk Krai, 9 Vladivostokskaya Str., Khabarovsk, 680013, Russian Federation

The contents of the tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in the serum of the umbilical blood as well as ultrasound and morphologic composition of liquor ways of the brain at severe cerebral ischemia was studied in 103 full-term newborns. The first group included 30 newborns from mothers with a physiologic course of pregnancy (subgroup A) and 20 dead newborns with antenatal anamnesis with uncomplicated virus infection, severe somatic pathology and late gestosis in their mothers during gestation (subgroup B); the second one included 28 newborns with severe cerebral ischemia against intrauterine parainfluenza infection (parainfluenza of 1 and 3 type), and 18 of them died at 3–6th day. The third group consisted of 25 newborns with severe cerebral ischemia against antenatal mixed-respiratory virus infection (parainfluenza of 1 and 3 types and influenza A(H3N2)), and 16 of them died at the 2–4

days). It was found out that in the patients of the third group the contents of TNF- α increased till 62.7 ± 2.14 pg/L (in the first and second groups it was 17.6 ± 1.53 pg/L, $p < 0.001$ and 34.6 ± 2.04 pg/L, respectively, $p < 0.001$). High values of pro-inflammatory cytokine were caused by the development of system inflammation reaction as a result of direct and mediated influence of some respiratory viruses. In the third group periventricular ischemia was found statistically oftener in 88% of newborns and brain immaturity in 48% of children (in the second group it was 32.1 and 10.7% of newborns, respectively); under pathomorphological study there were revealed big haematomas, subarachnoid haemorrhages, full-blown hyperemia and haematomas in the vascular plexus, karyorhexis, severe perivascular and pericellular edema, vasculitis as well as big focuses of atelectasis, aspirating pneumopathy and pneumonia. This suggested an important role of antenatal mixed-respiratory virus infection and pro-inflammatory cytokines in the improvement of penetrance of blood vessels wall under severe cerebral ischemia in newborns.

Key words: severe cerebral ischemia, newborns, tumor necrosis factor-alpha, intrauterine parainfluenza of 1 and 3 type, intrauterine influenza A(H3N2).

Внутриутробные микст-вирусные инфекции играют важную роль в этиопатогенезе перинатальной патологии головного мозга у новорожденных [1, 2, 5]. Однако до настоящего времени не установлено влияние антенатального микст-респираторного инфицирования детей раннего неонатального возраста на клиническое течение, нейросонографическую картину и патоморфологические изменения головного мозга при тяжелой церебральной ишемии.

Цель работы – дать клинко-ультразвуковую и морфологическую характеристику церебральной ишемии тяжелой степени у новорожденных с внутриутробной моно- и микст- респираторной вирусной инфекцией.

Материалы и методы исследования

Изучалась концентрация TNF- α в сыворотке пуповинной крови, а также ультразвуковое и морфологическое строение ликворных путей головного мозга при церебральной ишемии тяжелой степени у 103 доношенных новорожденных. Все пациенты были разделены на три группы. Первую группу (контрольную и сравнения) составили 30 живых здоровых доношенных новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности (подгруппа А) и 20 погибших новорожденных с внутриутробной гипоксией и ателектазом легких, матери которых не имели острых респираторных вирусных инфекций, обострения тяжелой соматической и акушерской патологии в период беременности (подгруппа В). Вторая группа была представлена 28 новорожденными с церебральной ишемией тяжелой степени на фоне внутриутробного парагриппа 1 и 3 типа. В третью группу вошли 25 новорожденных с церебральной ишемией тяжелой степени, которая диагностировалась на фоне

антенатального парагриппа 1 и 3 типа, ассоциированного с гриппом А(Н3N2).

В работе учитывались требования Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативных документов «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Работа одобрена Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права, от всех матерей было получено информированное согласие.

Внутриутробная вирусная инфекция была диагностирована с помощью реакций торможения геммагглютинации и связывания комплемента (тест-системы ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов НИИ гриппа», г. Санкт-Петербург) [3]. Для исключения других антенатальных инфекций в парах «мать–дитя» определяли антитела IgM и IgG к вирусу цитомегалии, простого герпеса 1 и 2 типа, хламидиям (*Chlamydia trachomatis*) и к гепатитам А и В (реагенты ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская обл. п. Кольцово).

В мазках-отпечатках органов (головной мозг и легкие) у погибших новорожденных выявлялись антигены респираторных вирусов с помощью иммунофлюоресцентного анализа.

Изучение ультразвуковой картины ликворных путей и паренхимы головного мозга проводилось на третий день жизни [4]. Во второй группе в 18 случаях отмечалась смерть новорожденных в течение 3–6 дней. Основной причиной смерти являлась внутриутробная моно-вирусная инфекция (везикулез, гепатит), которая развивалась на фоне внутриутробной гипоксии и хронической компенсированной плацентарной недостаточности у новорожденных с церебральной ишемией тяжелой степени. В третьей группе 16 детей погибли на 2–4 день жизни. Причиной смерти была антенатальная микст-вирусная инфекция (парагрипп 1 и 3 типа в сочетании с гриппом А(Н3N2), которая проявлялась в виде везикулеза, гепатита и пневмонии. Внутриутробное развитие протекало на фоне хронической компенсированной (у 6 новорожденных) и субкомпенсированной плацентарной недостаточности (у 10 детей), которые наряду с вирусной инфекцией приводили к тяжелой церебральной ишемии, а также к субарахноидальным и внутрижелудочковым кровоизлияниям.

Аутопсия проводилась через 4–6 часов после смерти новорожденных. Для гистологического анализа забирались участки мягкой мозговой оболочки, сосудистого сплетения, стенки боковых желудочков, коры и вещества в зоне ликворных путей головного мозга. Фиксация кусочков органов осуществлялась в 10% нейтральном формалине, затем они обезживались в спиртах и заливались в парафин. Срезы органов толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилином Бемера-эозином.

Статистическая обработка и анализ данных осуществлялась с использованием стандартного пакета прикладных программ Statistica 6.1. При оценке достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками использовали непарный t-критерий Стьюдента, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. При сравнении частот альтернативного распределения признаков применяли точный критерий Фишера (p_{ϕ}), различия считались достоверными при $p_{\phi} < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования нами установлено, что у доношенных новорожденных с церебральной ишемией тяжелой степени, которая развивалась при внутриутробной моно- и микст-респираторной вирусной инфекции, выявлялись различия в состоянии их здоровья при рождении, клинической симптоматике, ультразвуковых и морфологических изменениях головного мозга. Так, во второй группе в сопоставлении с первой

отмечалось снижение показателей оценки состояния здоровья по шкале Апгар на 1-й минуте до $7,0 \pm 0,19$ баллов (в контроле $8,2 \pm 0,11$ баллов, $p < 0,001$) и на 5-й минуте до $7,4 \pm 0,15$ баллов (в контроле $8,6 \pm 0,13$ баллов, $p < 0,001$). При этом у больных новорожденных по сравнению со здоровыми (подгруппа А) отмечалось увеличение в сыворотке крови концентрации TNF- α до $34,6 \pm 2,04$ пг/мл (в первой группе – $17,6 \pm 1,53$, $p < 0,001$). Во второй группе определялись признаки синдрома задержки внутриутробного роста у 2 детей, респираторного дистресс-синдрома легкой степени у 8 новорожденных, респираторного дистресс-синдрома средней степени у 1 новорожденного, тимомегалии у 1 ребенка. В клинической картине церебральной ишемии маркеры гипервозбудимости встречались у 8 (28,6%), двигательных нарушений – у 6 (21,4%), угнетения ЦНС – у 3 (10,7%), гипертензионно-гидроцефального синдрома – у 9 (32,1%) и синдрома вегето-висцеральных дисфункций – у 2 (7,1%) обследованных новорожденных.

Таблица

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

Показатели	Первая группа, подгруппа В	Вторая группа	Третья группа
Умеренный отек	9 (30,0%)	14 (50%) $p_{\phi 1} > 0,05$	21 (84%) $p_{\phi 1} > 0,05; p_{\phi 2} > 0,05$
Выраженный отек	-	1 (3,6%)	4 (16%) $p_{\phi 2} > 0,05$
Перивентрикулярная ишемия	3 (10%)	9 (32,1%) $p_{\phi 1} > 0,05$	22 (88%) $p_{\phi 1} < 0,001; p_{\phi 2} < 0,05$
Умеренная вентрикуломегалия	-	4 (14,3%)	5 (20%) $p_{\phi 2} > 0,05$
Псевдокисты сосудистого сплетения боковых желудочков	-	2 (7,1%)	6 (24%) $p_{\phi 2} > 0,05$
Незрелость мозга	-	3 (10,7%)	12 (48%) $p_{\phi 2} < 0,05$
Внутрижелудочковые кровоизлияния 1 степени	-	2 (7,1%)	4 (16%) $p_{\phi 2} > 0,05$
Внутрижелудочковые кровоизлияния 2 степени	-	1 (3,6%)	2 (8%) $p_{\phi 2} > 0,05$

Примечание: $p_{\phi 1}$ – уровень значимости различий по сравнению с показателями первой группы; $p_{\phi 2}$ – уровень значимости различий по сравнению с показателями второй группы.

У новорожденных третьей группы по сравнению со второй была более низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте ($6,3 \pm 0,20$ баллов, $p < 0,05$) и она практически не отличалась на 5-й минуте ($7,2 \pm 0,15$ баллов, $p > 0,05$). При изучении системного воспалительного ответа у пациентов третьей группы наблюдалось увеличение содержания TNF- α в пуповинной крови по сравнению с контролем на 71,9% (до $62,7 \pm 2,14$ пг/л, $p < 0,001$). Среди новорожденных в этой группе возрастала частота синдрома задержки роста (у 10 (40%);

$p_{\phi} < 0,05$), респираторного дистресс-синдрома средней степени тяжести (у 11 (44%); $p_{\phi} < 0,05$) и тимомегалии (у 8 (32%), $p_{\phi} < 0,05$) в сопоставлении со второй группой. В 5 случаях отмечали респираторный дистресс-синдром средней степени тяжести. Наиболее часто в сравнении во второй группой у новорожденных диагностировали синдром угнетения ЦНС (у 12 (48%), $p_{\phi} < 0,05$) и вегето-висцеральных дисфункций (у 9 (36%), $p_{\phi} < 0,05$). Только в этой группе выявляли судорожный синдром – у 4 (16%) новорожденных.

При нейросонографическом исследовании у новорожденных в третьей группе не обнаруживалось достоверных различий в частоте визуализации отека паренхимы мозга (табл.). Однако отмечалась четко выраженная тенденция к увеличению умеренного отека в сопоставлении со второй группой на 34% ($p_{\phi} > 0,05$), а выраженного отека – на 12,4% ($p_{\phi} > 0,05$). Обращало на себя внимание увеличение перивентрикулярной ишемии и незрелости головного мозга в третьей группе по сравнению со второй, соответственно, на 55,9% ($p_{\phi} < 0,05$) и 37,3% ($p_{\phi} < 0,05$). Несмотря на отсутствие различий в частоте обнаружения у антенатально инфицированных новорожденных умеренной вентрикуломегалии, псевдокист сосудистого сплетения боковых желудочков головного мозга, а также внутрижелудочковых геморрагий 1 и 2 степени, в третьей группе сохранялась тенденция к росту этих показателей в сравнении со второй группой, соответственно, на 5,7% ($p_{\phi} > 0,05$), 16,9% ($p_{\phi} > 0,05$), 8,9% ($p_{\phi} > 0,05$) и 4,4% ($p_{\phi} > 0,05$).

У погибших детей третьей группы по сравнению с подгруппой А и со второй группой под мягкой мозговой оболочкой чаще визуализировались крупные геморрагии, а на латеральной и медиальной стенках боковых желудочков – гематомы (от 0,3 до 0,4 см). У 8 новорожденных в просвете боковых желудочков и в третьем желудочке определялась жидкая кровь. В 2 наблюдениях кровь выявлялась в задней черепной ямке. На поперечном срезе полушарий головного мозга отмечалось резко выраженное полнокровие и мелкие очаги кровоизлияний до 0,2–0,3 см в веществе мозга. В третьей группе в сопоставлении со второй и первой группами чаще наблюдалось резко выраженное полнокровие сосудистых сплетений и мелкие гематомы (у 9 детей). В нейронах возрастала частота обнаружения пикноза, кариорексиса, а также перичеселлюлярного, периваскулярного отека и периваскулярных кровоизлияний. Диагностировалось набухание эндотелия, его десквамация и очаговые скопления лимфоцитов вокруг сосудов (вакулит) у 5 погибших детей. Регистрировалось резко выраженное полнокровие сосудов субэпендимальной зоны, мелкие геморрагии, альтеративные изменения эпендимцитов и их десквамация в просвет боковых желудочков. В головном мозге у погибших третьей группы в сопоставлении со второй возрастала частота иммунофлюоресцентной идентификации парагриппа до 60% (во второй группе у 17,9%, $p_{\phi} < 0,05$). Во второй группе в легких детей антиген парагриппа определяли только в 25% случаев. В мазках-отпечатках головного мозга у 64% погибших в третьей группе выявляли антиген вируса гриппа А(Н3N2), и в легких – у 76%, на фоне крупных очагов ателектазов, аспирационной пневмопатии и локусов воспаления. Более частая идентификация гриппозного антигена в системе «мозг – легкие» объяснялась его доминирующей ролью при микст-респираторной инфекции в поражении эндотелиальной выстилки церебральных и легочных кровеносных сосудов, эпендимы боковых желудочков и нейронов, а также эпителия бронхов и

бронхиол [6]. Таким образом, резко выраженные структурные изменения в головном мозге при тяжелой церебральной патологии у доношенных новорожденных, антенатально инфицированных несколькими респираторными вирусами, могут быть связаны с воздействием возбудителей инфекции и провоспалительных цитокинов на эндотелиальные и эпителиальные структуры их головного мозга.

Выводы

1. При церебральной ишемии тяжелой степени у доношенных новорожденных с внутриутробной микст-респираторной вирусной инфекцией в отличие от таковой у пациентов с моно-респираторной вирусной инфекцией возрастает частота синдрома угнетения и вегето-висцеральных дисфункций. Только при инфицировании несколькими респираторными вирусами у больных отмечался судорожный синдром.

2. У доношенных новорожденных с церебральной ишемией тяжелой степени, внутриутробно инфицированных парагриппом 1 и 3 типа и гриппом А(Н3N2), по сравнению с детьми с аналогичной перинатальной патологией на фоне антенатальной парагриппозной инфекции, чаще встречаются крупные субарахноидальные и внутрижелудочковые геморрагии, а также кровоизлияния в веществе головного мозга. В их развитии важная роль отводится влиянию гриппозного вируса и токсических продуктов его жизнедеятельности на эндотелий сосудов, нейроны, глиальные клетки и нервные волокна.

3. Церебральная ишемия тяжелой степени у доношенных новорожденных с врожденной парагриппозно-гриппозной инфекцией в сопоставлении с таковой у больных, антенатально инфицированных вирусами парагриппа 1 и 3 типа, характеризуется более выраженными деструктивными изменениями нейронов (пикноз, кариорексис), перичеселлюлярным и периваскулярным отеком, васкулитом, периваскулярными кровоизлияниями, а также крупными очагами ателектазов, аспирации и воспаления в легких. В развитии данных структурных изменений важная роль отводится цитотоксическому и ангиотоксическому влиянию вирусов респираторной группы и провоспалительных цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гориков И.Н., Резник В.И. Состояние здоровья новорожденных и морфология плаценты при внутриутробной микст-вирусной респираторной инфекции // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2008. №12. С.48–52.
2. Долгих Т.И., Ситко Л.А., Ларькин В.И., Ларькин И.И., Нестеренко Э.В., Мироненко М.М., Шелев М.В., Вегнер С.Ю. Патогенетическая значимость внутриутробных инфекций в формировании прогрессирующих гидроцефалий у детей первых месяцев жизни // Детские инфекции. 2010. Т.9, №4. С.22–24.
3. 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.

4. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: 3-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с.

5. Шабалов Н.П. Проблемы классификации внутриутробных инфекций // Педиатрия. 2000. №1. С.87–91.

6. Шастина Г.В., Цинзерлинг А.В. Связь пневмопатий с внутриутробными инфекциями у детей, умерших в раннем неонатальном периоде // Вопросы охраны материнства и детства. 1991. Т.36, №10. С.34–37.

REFERENCES

1. Gorikov I.N., Reznik V.I. The state of newborn health and placental morphology in intrauterine mixed-virus respiratory infections. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektionnoy patologii* 2008; 12:48–52.

2. Dolgikh T.I., Sitko L.A., Larkin V.I., Larkin I.I.,

Nesterenko E.V., Mironenko M.M., Shelev M.V., Vegner S.Yu. Pathogenetic Significance of Fetal Infections in Formation of Progressing Hydrocephaly in Children of the Early Months of Life. *Detskie infektsii* 2010; 9(4):22–24 (in Russian).

3. 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).

4. Pal'chik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns. Moscow: MEDpress-inform; 2011 (in Russian).

5. Shabalov N.P. Problems of classification of intrauterine infections. *Pediatriya* 2000; 1:87–91 (in Russian).

6. Shastina G.V., Tsinerling A.V. The association of pneumopathies with intrauterine infections in children who died in the early neonatal period. *Voprosy okhrany materinstva i detstva* 1991; 36(10):34–37 (in Russian).

Поступила 09.11.2017

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov,

MD, PhD, Senior staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@dncfpd.ru