

Б.Д. Мырзалиева, М.М. Лепесова

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИНСУЛЬТЫ У ДЕТЕЙ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Алматинский Государственный Институт усовершенствования врачей, Кафедра детской неврологии, г.Алматы

Проблема острой цереброваскулярной патологии у детей является на сегодняшний день особенно актуальной. Это обусловлено возрастающей распространенностью инсультов у детей, высокими показателями смертности и тяжелыми неврологическими исходами, приводящие к ранней детской инвалидности [1,2]. Установление причин острых нарушений мозгового кровообращения в детском возрасте вызывает значительные затруднения, поэтому инсульты у детей в 20-30% случаев проходят под разнообразными ошибочными диагнозами, а в случае установленного диагноза не всегда удается выяснить причину возникновения инсульта, что негативно отражается на тяжести течения, прогнозе и искажает эпидемиологические показатели [3,6].

Эпидемиологические исследования, проведенные во многих странах за последние 10 лет, показали значительный разброс в распространенности и заболеваемости инсультом среди детского населения. Так, по данным С.К. Евтушенко (2000-2008), частота инсультов у детей в Украине составляет 2,5-4,2 на 100 тыс. детей. Аналогичные исследования, проведенные Зыковым В.П. и соавторами (2005) показали, что распространенность церебрального инсульта среди детей г.Москвы составила 6,9:100000, заболеваемость – 2,14:100000 в год. Исследования Lynch J.K. (США, 2000-2002) показывают более высокие цифры: 11,9 случая на 100 тыс. популяции. В Казахстане были опубликованы результаты научного исследования Лепесовой М.М., Ибатовой С.С (2006-2008), показавшие, что частота инсультов у детей в структуре перинатальной патологии составила 12,7%, общее число детских инсультов по г.Алматы за период с 2000 по 2006 гг. - 188 случаев. В то же время, ретроспективное исследование, проведенное в Сингапуре (1999 – 2006) выявило всего 26 случаев инсультов у детей.

По данным разных авторов летальность при геморрагических и ишемических инсультах у детей составляет от 7 до 28%, общая смертность - 0,6 случаев на 100 тыс. детей в год [3,6,8]. Исходами инсультов, перенесенных в раннем детском возрасте, являются задержки психомоторного и психоречевого развития, грубые двигательные дефекты, симптоматическая эпилепсия [2,4,5,9]. Тяжесть исходов детских

инсультов обусловлена реализацией заболевания в важнейший, с точки зрения онтогенеза, период развития ребенка.

Результаты научных исследований, проведенных в рамках Научно-технической программы по снижению детской неврологической инвалидности (2006-2008), демонстрируют наибольшую заболеваемость инсультом у детей первого месяца жизни (перинатальный инсульт), в среднем, составившем 26,7%. Анализ этиологии и факторов риска перинатальных инсультов показал их разнообразие и взаимозависимость. Характерно, что геморрагический инсульт (ГИ) у новорожденных чаще ассоциирован с перинатальными факторами, нейроинфекциями, в том числе врожденными инфекциями, сосудистыми аномалиями; ишемический инсульт (ИИ) – с врожденными пороками сердца и клапанов, наследственными метаболическими нарушениями, нейроинфекциями [7,9,10]. Особенностью перинатальных инсультов является отсутствие четкой границы между геморрагическими и ишемическими формами, и нередко имеет место геморрагическая трансформация ишемического инсульта. В структуре причин и факторов риска перинатальных инсультов особое внимание следует уделить внутриутробным инфекциям, в частности инфекциям, вызванным вирусами семейства *Herpesviridae*. С одной стороны, герпетический или цитомегаловирусный менингоэнцефалит является непосредственной причиной инсультов у новорожденных; с другой - герпесвирусы вызывают полиорганные нарушения, являющиеся экстрацеребральными факторами развития инсультов. Важно отметить, что сопутствующая внутриутробной инфекции хроническая гипоксия усугубляет патологические изменения в сосудах, способствуя тяжести течения инсультов.

В этой связи, представляется актуальным исследование вопроса перинатальных инсультов у детей с внутриутробной инфекцией.

Цель исследования.

На основе изучения особенностей течения перинатальных инсультов у детей с внутриутробной герпесвирусной инфекцией разработать критерии ранней диагностики, лечения и прогноза.

Материал и методы исследования.

Исследование проводилось на базе неврологического отделения ДГКБ №2 г.Алматы в период с 2006 по 2009 г. Ретроспективный анализ включал изучение архивного материала, изучение акушерского анамнеза матерей, выписок из род. домов, выписок из стационарных (ДИБ, ДГКБ №1) и амбулаторных карт. Основную группу исследования составили 26 детей первого года жизни, перенесших в неонатальном периоде острое нарушение мозгового кровообращения вследствие внутриутробной инфекции. Контрольную группу составили 15 детей с перинатальной постгипоксически-ишемической энцефалопатией, без клинических и лабораторных признаков внутриутробной инфекции.

Критериями включения являлись: подтвержденный и достоверный факт инсульта в неонатальном периоде, верифицированный диагноз «внутриутробная герпесвирусная инфекция», согласие родителей.

Критерии исключения: инсульт в возрасте

старше 1 месяца, инсульты другой этиологии. Всем детям основной и контрольной групп проводились клиничко-неврологические, морфо-функциональные исследования (НСГ, ЭЭГ, МРТ(КТ),офтальмоскопия); исследования на инфекции (ИФА, ПЦР); общеклинические анализы крови, мочи, биохимические анализы. В работе была применена классификация инсультов и неврологических исходов по МКБ-10, рабочая классификация инсультов у детей.

Результаты и обсуждение.

Были обследованы 26 детей основной группы в возрасте от 2 до 12 месяцев, среди которых мальчиков – 18 (69,2%), девочек – 8 (30,8%). Контрольная группа представлена 15 детьми с перинатальной постгипоксически-ишемической энцефалопатией средней и легкой степени тяжести в возрасте от 1 до 12 месяцев, среди которых мальчиков – 9 (60%), девочек – 6 (40%).

В таблице 1 представлены вероятные медико-биологические и антенатальные факторы риска реализации инсультов у детей.

Таблица 1 – Факторы риска реализации инсультов у детей с внутриутробной герпесвирусной инфекцией

Факторы риска реализации	Основная группа			Контрольная группа
	ГИ n= 22	ИИ n=4	Всего n=26	n=15
	абс. - %	абс. - %	абс. - %	абс. - %
Возраст матери:				
• младше 18 лет	2 (9,1%)	-	2 (7,7%)	1 (6,7%)
• 18 – 35 лет	19 (86,4%)	4 (100%)	23 (88,5%)	12 (80%)
• старше 35 лет	1 (4,6%)	-	1 (3,8%)	2 (13,3%)
Хронические заболевания матери	10 (45,5%)	-	10 (38,5%)	6 (40%)
Отягощенный акушерский анамнез:*				
• аборт	8 (36,4%)	2 (50%)	10 (38,5%)	5 (33,3%)
• выкидыш	6 (27,3%)	1 (25%)	7 (26,9%)	-
Анемия беременных: *				
• I ст.	13 (59,1%)	3 (75%)	16 (61,5%)	7 (46,6%)
• II ст.	2 (9,1%)	1 (25%)	3 (11,5%)	3 (20%)
Угроза прерывания беременности (УПБ) *	14 (63,7%)	3 (75%)	17 (65,4%)	7 (46,6%)
Гестоз *	5 (22,8%)	2 (50%)	7 (26,9%)	2 (13,3%)
Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) *	11 (50%)	1 (25%)	12 (46,2%)	4 (26,7%)
Хроническая гипоксия плода *	18 (81,9%)	2 (50%)	20 (76,9%)	8 (53,3%)
ОРВИ в 1 триместре *	11 (50%)	3 (75%)	14 (53,8%)	2 (13,3%)
ОРВИ во 2 и 3 триместрах	5 (22,8%)	-	5 (19,2%)	4 (26,7%)
Обострение хр. пиелонефрита *	9 (40,9%)	1 (25%)	10 (38,5%)	2 (13,3%)
Кольпит *	11 (50%)	1 (25%)	12 (46,2%)	3 (20%)
<i>Примечание: * - сочетание признаков статистически достоверное различие между основной и контрольной группами (p < 0, 05)</i>				

Анализ медико-биологических факторов риска реализации инсультов показал, что большинство матерей детей основной (88,5%) и контрольной (80%) групп находились в оптимальном репродуктивном возрасте. Обращает

внимание значительная частота хронической патологии, составившая 38,5% в основной и 40% в контрольной группе. Частота абортов и выкидышей в основной группе составила 38,5% и 26,9% соответственно. Анемия I степени (уровень

гемоглобина 115 - 100 г/л) наблюдалась у 61,5% всех матерей во время беременности, анемия II степени (100 - 80 г/л) – у 11,5%. Показатели анемии II степени в контрольной группе выше (20%). В группе с ИИ обнаружены высокие показатели УПБ (75%), гестоза (50%), ФПН (25%), хронической гипоксии плода (50%) во время беременности. Однако, в группе с ГИ, частота ФПН и хронической гипоксии плода значительно выше (50% и 81,9% соответственно). ОРВИ в 1 триместре с симптомами интоксикации наблюдалась у 14 матерей (53,8%); в поздние сроки, с незначительными симптомами интоксикации – у 5 (19,2%). Обострение урогенитальной патологии (хронический пиелонефрит) и инфекции родовых путей (кольпит) отмечены у 10 (38,5%) и 12 (46,2%) женщин соответственно. Показатели УПБ, гестоза, ФПН, ОРВИ, обострения урогенитальной патологии в контрольной группе достоверно ниже.

Верификация внутриутробной герпесвирусной инфекции выявила преобладание сочетанных форм (ЦМВ+ВПГ) у 12 детей с перинатальными инсультами, что составило 46,2%; у 10 детей (38,5%) обнаружен ЦМВ; у 4 (15,3%) – ВПГ.

Резюмируя анализ антенатальных факторов, следует еще раз отметить высокий процент патологических состояний (анемия, УПБ, гестоз, ФПН, хроническая гипоксия плода) как в группе с ишемическим, так и в группе с геморрагическим инсультом, характеризующие серьезные нарушения в системе «мать-плацента-плод» и истощающие адаптационные механизмы плода и новорожденного. Ранние ОРВИ с симптомами интоксикации могли быть симптомами первичного инфицирования герпесвирусами или пусковыми механизмами реактивации вирусов при носительстве ЦМВ и ВПГ. Острые инфекции на протяжении всей беременности, а также воспалительная урогенитальная патология поддерживает системную воспалительную реакцию организма при внутриутробной инфекции, которая приводит к гипоксическому повреждению органов и тканей.

В 38,5% случаев (10 детей) инсульт возник в раннем неонатальном периоде, в первые 7 дней жизни; в 42,3% (11 детей) – с 8 по 21 день жизни; в 19,2% (5 детей) – с 21 по 28 день жизни. Геморрагические формы составили подавляющее большинство случаев - 84,6% (22), в то время как ишемические инсульты диагностированы лишь у 4 детей.

Для геморрагических форм перинатальных инсультов было характерно развитие заболевания на фоне персистирующей внутриутробной инфекции - в 9 случаях (40,9%), менингоэнцефалита - 5 (22,7%), генерализованной инфекции в виде полиорганного поражения – 4 (18,2%), врожденных пороков нервной системы

– 4 (18,2%). В 81,8% (18) случаев течение ГИ характеризовалось как тяжелое. Множественные внутримозговые кровоизлияния наблюдались в 72,7% (16) случаев, изолированные – 27,3% (6). В остром периоде преобладали общемозговые симптомы: нарушение сознания (90,9%), крайнее беспокойство (86,4,9%), судороги (72,7%), менингеальные симптомы (59,1%). Очаговая симптоматика наблюдалась в более поздние сроки в виде контралатерального гемипареза – у 4 (18,1%), тетрапареза – 7 (31,8%), диффузной гипотонии – 11 (50%), нарушения функции черепно-мозговых нервов – 13 (59,1%). К концу острого периода были сформированы неврологические синдромы, представленные в таблице 2.

Таблица 2 – Неврологические синдромы у детей с ГИ

Неврологические синдромы	n	%
Гемипарез спастический *	6	27,2
Тетрапарез спастический *	10	45,5
Гиперкинетический синдром *	4	18,1
Судорожный синдром *	14	63,6
Микроцефалия вторичная	9	40,9
Гидроцефалия вторичная	4	18,1
Атрофия зрительных нервов *	10	45,5
* - сочетание синдромов		

Последующее динамическое наблюдение за детьми, перенесшими геморрагический инсульт, показало различную степень восстановления неврологических функций. К концу первого года жизни у 16 детей (72,7%) сформировался детский церебральный паралич (ДЦП), среди них в сочетании с симптоматической эпилепсией - 11 случаев; изолированный эпилептический синдром у 1(4,5%) ребенка; патология зрения: атрофия зрительных нервов – 10 (45,5%), нейроангиопатия - 4 (18,2%), косоглазие – 3 (13,6%); синдром двигательных расстройств: мышечная дистония – 2 (9,1%), пирамидная недостаточность - 3 (13,6%) детей. Результаты нейропсихологического тестирования показали в 68,2% случаев (15) тяжелую степень задержки темпов психомоторного развития, в 27,2% (6) - среднюю степень, и лишь у 1 ребенка диагностирована легкая степень задержки. Летальный исход на фоне тяжелой бронхопневмонии был отмечен у 2 детей (9,1%).

Ишемические формы перинатальных инсультов развились на фоне персистирующей внутриутробной инфекции и синдромов церебральной ишемии 2-3 степени у 3 детей (75%), на фоне врожденного порока головного мозга и ЦМВ-менингоэнцефалита – у 1 (25%) ребенка. У 1 ребенка ИИ протекал в легкой форме, у 2 – в средней и в 1 случае ИИ имел

тяжелое течение. Клиника в остром периоде в большинстве случаев (75%) характеризовалась симптомами поражения средней мозговой артерии. Тяжелая неврологическая симптоматика, обусловленная поражением ствола в результате окклюзии базилярной артерии, наблюдалась у 1 ребенка. Исходы ишемических форм перинатальных инсультов представлены в виде синдрома двигательных расстройств: мышечная гипотония (1), пирамидная недостаточность (1), легкий гемипарез (1); средней (2) и легкой (1) степени задержки темпов психомоторного развития; фокальной эпилепсии (1). У 1 ребенка (25%) была сформирована грубая неврологическая симптоматика в виде спастико-гиперкинетической формы ДЦП, симптоматической эпилепсии, тяжелой формы задержки психомоторного развития и патологии зрения.

В результате проведенного обследования на герпесвирусную инфекцию у 12 (46,1%) детей исследуемой группы были обнаружены низкие титры специфических иммуноглобулинов при наличии фрагментов ДНК вирусов, что характерно для персистирующего характера инфекции, а у 5 (19,2%) обнаружены специфические иммуноглобулины класса М и низкоавидные иммуноглобулины класса G, что является маркером реактивации инфекции.

Результаты нейрорадиологических исследований, проведенные в восстановительном периоде отражены в таблице 3.

Таблица 3 – Нейрорадиологическая характеристика головного мозга у детей, перенесших перинатальный инсульт.

№	Характер изменений	Основная группа	
		ГИ n= 22	ИИ n=4
1	Атрофические изменения *	17 (77,3%)	1 (25%)
2	Кистозная трансформация *	8 (36,4%)	1 (25%)
3	Рубцовые изменения *	4 (18,2%)	-
4	Внутренняя гидроцефалия *	12 (54,5%)	1 (25%)
5	Смешанная гидроцефалия	2 (9,1%)	-
6	Вентрикуломегалия	3 (13,6%)	2 (50%)
7	Хроническая субдуральная гематома	1 (4,5%)	-
8	Кальцинаты *	-	1 (25%)
9	ВПНС: *		
	Гипогенезия мозолистого тела	3 (13,6%)	1 (25%)
	Пахигирия	1 (4,5%)	-
	Шизэнцефалия	1 (4,5%)	-
	Гипоплазия мозжечка	1 (4,5%)	-
* - сочетание патологических изменений			

Согласно данным таблицы 3, структурные изменения головного мозга у детей, перенесших геморрагические формы инсультов в неонатальном периоде, представлены

выраженными дефектами – кистозной трансформацией (36,4%), рубцовыми (18,2%) и атрофическими (77,3%) изменениями, атрофической внутренней гидроцефалией (54,5%). Наличие поликистоза и атрофических изменений головного мозга у ребенка, перенесшего ИИ в бассейне базилярной артерии, объясняются тяжестью патологии при данной локализации.

Заключение.

Внутриутробная герпесвирусная инфекция является ведущим этиологическим фактором перинатальных инсультов. В реализации инсультов сыграли роль патологические состояния во время беременности, приводящие к гипоксии – УПБ (65,4%), анемия (61,5%), ФПН (46,2%), в условиях которой происходит активная репликация вируса. Сочетанная герпесвирусная инфекция (ЦМВ+ВПГ) выявлена в 46,2%. На основании показателей хронической гипоксии плода, которые выше в группе детей с ГИ (81,9%), чем в группе с ИИ (50%) можно предположить, что пусковым моментом в реализации геморрагического инсульта явилась ишемия.

В структуре перинатальных инсультов геморрагические формы (84,6%) преобладают над ишемическими (15,4%). Геморрагические инсульты характеризуются более тяжелым течением (81,8%), множественными внутричерепными кровоизлияниями, развитием тяжелых неврологических исходов в виде ДЦП (72,7%), симптоматической эпилепсии в сочетании с ДЦП (50%), тяжелой степени задержки темпов психомоторного развития (68,2%), патологии зрения (77,3%). Для ишемических инсультов была характерна средняя тяжесть течения, исходы представлены синдромом двигательных расстройств (75%), фокальной эпилепсией (25%), средней и легкой степени задержки темпов психомоторного развития (75%). Структурные изменения головного мозга у детей, перенесших геморрагические инсульты, отличаются более выраженными и необратимыми процессами.

На динамику клинко-функциональных и морфологических показателей у детей обследуемой группы повлияли такие факторы, как предшествующее внутриутробное инфекционное повреждение (врожденные пороки головного мозга, менингоэнцефалит), сочетающееся с гипоксическим поражением и длительная персистенция вируса.

Таким образом, не только своевременная диагностика, раннее начало терапии, интенсивная и комплексная реабилитация, но и профилактика и ранняя диагностика внутриутробного инфицирования способствуют уменьшению тяжести инсультов в остром периоде и исходов в восстановительном периоде.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Диагностика и лечение инсульта у детей: учебное пособие/авторский коллектив. – Москва, 2008. – 61С.
2. Евтушенко С.К. Инсульты у детей (клиника, диагностика, лечение) // Метод. рекомендации, утвержденные МЗ Украины.- Киев.-2000.-35С.
3. Зыков В.П., Черкесов В.Г., Степанищев И.Л., Комаров И.Б., Семенова О.И. Популяционное исследование церебрального инсульта у детей в Москве.// Альманах клинической медицины. Том.VIII. Часть3. Москва,2005. С.5-9.
4. Ибатова С.С. Клинико-функциональные особенности инсультов у детей. Автореферат дис., канд.мед.наук. – Алматы, 2008.- 28с.
5. Чучин М.Ю. Ишемический инсульт в детском возрасте // Инсульт,-2004, -№11,- С.27-37.
6. Lynch J.K., Deborah G.H., de Veber G. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshoch on Perinatal and Childhood Stroke. *Pediatrics* 2002, 109, 116-123.
7. Fugate S., Roos K.L., Stroke associated with infections including immunizations. *Semin Cerebrovasc Dis Stroke* 2001;1:240-248.
8. Fullerton H.J., Chetkovich D.M., Wu Y.W. et al. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998 // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59. – P. 34-39.
9. Keidan I., Shahar E., Barzilay Z. et al. Predictors of outcome of stroke in infants and children based on clinical data and radiologic correlates // *Acta Paediatr*. – 1994. – Vol. 83. – P. 762-765.
10. Golomb M.R., MacGregor D.L., Domi T. et al. Presumed pre – or perinatal arterial ischemic stroke risk factors and outcomes. *Ann Neurol* 2001, 50, 163-168.