

На правах рукописи

ПОПОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ
ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ПЕРСИСТИРУЮЩИМИ
ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ.**

Специальность: 14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек – 2006

Работа выполнена на кафедре педиатрии Кыргызско-Российского Славянского Университета.

- Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор
Баконбаева Сырга Джомартовна
- Научный консультант:** кандидат медицинских наук
Бабалжанов Нурмухамед Джамалович
- Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
Саятова Гуль Мирзахитовна
- доктор медицинских наук, профессор,
действительный член НАН КР
Кудайров Дуйше Кудайрович
- Ведущая организация:** Санкт-Петербургская Государственная Педиатрическая Медицинская Академия,
г. Санкт-Петербург

Защита состоится 3 ноября 2006 г. в 14 ч. на заседании Диссертационного совета К 730.001.08 при Кыргызско-Российском Славянском университете (720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызско-Российского Славянского Университета (720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44).

Автореферат разослан 3 ноября 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук



Голов А.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

По данным ВОЗ, почти треть населения Земли поражена герпетической инфекцией, и у 50% из них ежегодно наблюдаются рецидивы заболевания, так как при данном заболевании нет полного заверщенного цикла иммунной реакции (Brown M., 2003). На территории России и в странах СНГ от герпетической инфекции страдает не менее 22 млн. человек (Самсыгина Г.А., 2002). Настораживает тот факт, что инфицированность и заболеваемость постоянно растут, опережая естественный прирост населения. Прогнозируется увеличение числа больных в мире вследствие роста иммунодефицитов, конституциональной и генотипичной предрасположенности к герпес-вирусной инфекции (ВПГИ) (Масюкова С.А., 2000; Fonafoff A.A., Martin R.J. 2002).

Параллельно растет и частота перинатального и постнатального заражения детей с манифестацией заболевания. За последние 25 лет она возросла до 20 раз. (Chalmers I., 1999; Никонова А.П., 2000; Корсунский А.А., 2001; Шабалов Н.П., 2004).

Актуальность проблемы так же обусловлена увеличением хронических вирусных ВУИ с последующей инвалидизацией детей (Цинзерлинг В.А., 2002). Недостаточно изучена роль перинатальных риск-факторов в реализации персистенции вирусных инфекций в организме детей и хронизации процесса.

Персистенция затрагивает практически все факторы антивирусного иммунитета и сочетает в себе элементы пассивной и активной самозащиты. Опасность инфицирования заключается в том, что при отсутствии клинических проявлений инфекции у матери может происходить инфицирование плода и дальнейшее постнатальное инфицирование ребенка, что делает наиболее актуальным вопросы изучения персистирования на течение заболевания. (Серов В.Н., 1999; Ожегов А.М., 2000; Goodpasture E.Q., 2001; Weller T.H., 2001; Stagno S., 2002).

Установление факта персистирования актуально не только для выявления степени инфицированности детей в ante-, интра- и постнатальном периодах, а так же и для выявления повреждающего действия вирусов группы герпеса и иммунных комплексов вне острого периода на органы и системы.

Нейротоксическое действие вирусов группы герпеса в нервной ткани, не подлежащей иммунному надзору, неоспоримо. Однако роль персистирующих вирусных инфекций в формировании Перинатальной Патологии ЦНС (ППЦНС) недостаточно изучена. Основное внимание уделяется гипоксически-ишемическому генезу заболевания. (Шабалов Н.П., 2000; Trutsui Y., 2000; Барашнев Ю.И., 2001; Охотникова И.М., 2001; Пальчик А.Б., 2002; Белоусова Е.Д., 2003). Особенно важным является выявление взаимосвязи между персистирующей формой инфекции и ППЦНС с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС), одним из самых частых диагнозов, ставящимся детскими неврологами в нашей стране, что предопределяет гипердиагностику данного синдрома (Бадалян Л.О., 2000). Поэтому актуально определение достоверных клинических критериев тяжести заболевания.

Разработка оценочной таблицы позволила бы снять элементы субъективизма в интерпретации клиники, дифференциальной диагностики и эффективности лечения ГГС различного генеза.

Опасность сочетанной патологии заключается в том, что у детей не имеющих клинических проявлений инфекции при рождении, в последующем проявляются значительная задержка умственного развития, хронически рецидивирующая внутричерепная гипертензия, гидроцефалия, дефекты слуха, зрения, детский церебральный паралич, атаксия, трудности в обучении, дефекты речи, нарушения в поведении и другие минимальные или умеренные расстройства ЦНС. (Гриноу А., 2000; Revello M.G., 2002; Никонов А.П., Асцатурова О. Р., 2003; Фризе К., 2003; Кахель В., 2003).

В то же время вовремя выявленное инфекционное влияние и направленная терапия, позволили бы быстрее нивелировать клинические проявления и снизить процент отдаленных последствий церебральных нарушений у детей.

Внедрение в медицинскую практику современных методов диагностики с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) открывает широкие возможности для решения проблемы верификации отягощенности ГГС герпес-вирусным и цитомегаловирусным инфицированием. Однако IgM-специфические антитела, выявляются лишь у 1/3 инфицированных новорожденных, что делает данный метод малоинформативным (Н.П. Шабалов 2004). С целью выявления давности заражения актуально определение avidности IgG. А сравнительное изучение avidности материнских антител позволяет провести дифференциальную диагностику.

Бесспорно наиболее информативным методом является ПЦР.

Актуальной является и проблема рационального этиопатогенетического лечения ППЦНС с ГГС сочетанной этиологии.

Вышеизложенное предопределило цель и задачи исследования.

Цель исследования: снижение заболеваемости и инвалидизации детей с ППЦНС с ГГС отягощенным герпес-вирусным персистированием.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту выявления вирусного инфицирования при ППЦНС с ГГС.
2. Определить основные маркеры персистирующей инфекции в организме.
3. Выявить антенатальные и интранатальные факторы риска развития вирусного персистирования.
4. Разработать оценочную таблицу тяжести клинического течения ГГС у детей различных возрастных групп.
5. Провести дифференциальную диагностику клинико-лабораторных критериев тяжести между детьми с ГГС без и с герпес-вирусным инфицированием.
6. Оценить эффективность включения в комплексную терапию ГГС у

детей с герпес-вирусным инфицированием специфического противовирусного и иммуномодулирующего лечения.

Научная новизна

- Впервые выявлено что в 55,03% случаев течение ППЦНС с ГГС отяжеляется герпес-вирусным инфицированием. Значимую роль в поражении ЦНС играет персистенция вирусов группы герпеса.

- Установлена прямая сильная корреляционная связь между напряжением специфического противовирусного иммунитета и тяжестью протекания ГГС.

- Обоснованы показания к проведению обязательного вирусологического обследования пациентов с длительно текущим и резистентным к терапии ГГС.

- Разработана оригинальная шкала для объективной клинической оценки степени тяжести ГГС у детей различных возрастных групп.

- Выявлены перинатальные риск-факторы, способствующие персистенции вирусных инфекций у детей.

- Впервые проведено сопоставление в достоверности различных методов диагностики (ИФА, определение авидности, микроскопия, ПЦР) персистирующих цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) и ВПГИ с выведением оптимальной схемы обследования.

- Установлено, что при ППЦНС отягощенном вирусным персистированием на нейросонографии достоверно чаще ($p < 0,01$) выявляются паравентрикулярные кисты, изменение эхоплотности перивентрикулярной области и расширение затылочной цистерны.

- Выявлены положительные результаты включения в комплексную терапию ГГС сочетанного генеза специфического противовирусного лечения.

Практическая значимость

Выявленная зависимость между повреждающим действием ранее казавшейся безобидной персистенции вирусов группы герпеса на ЦНС у детей первого года жизни и степенью тяжести ГГС делает необходимым более детальное обследование женщин с отягощенным акушерским анамнезом (матери старшего фертильного возраста, выкидыши, бесплодие, замершие беременности, мертворожденность, недоношенность, ЗВУР и неонатальная смертность) на предмет вирусного персистирования.

При повышении титра IgG к ЦМВ и ВПГ у матерей до и во время беременности необходимо провести аналогичное обследование новорожденных детей с определением авидности выявленных антител.

Необходимо длительное неврологическое наблюдение за детьми первого года жизни с установленным в первые месяцы герпес-вирусным персистированием, в том числе с отсутствием клинических симптомов при рождении.

Результаты проведенной работы позволяют расширить показания для этиологической противовирусной терапии у детей первого года жизни с ГГС сочетанного генеза, что будет способствовать снижению тяжести протекания неврологических синдромов и последующей инвалидизации.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Длительно текущий, резистентный к терапии, часто рецидивирующий ГГС у детей первого года жизни обусловлен персистенцией и постоянным цитопатическим действием на нервную систему как самих вирусов группы герпеса и ЦМВ, так и противовирусных IgG.

2. Клинически значимым для персистирующих ВПГ и ЦМВ-инфекций является выявление специфических IgG, титр которых является достоверным для персистенции уже 1:200; 1:400.

3. Существует возможность клинической оценки степени тяжести ГГС с достаточной степенью достоверности исключая гипердиагностику и коррелирующая с нейросонографическими признаками данного состояния.

4. Включение в комплексное неврологическое лечение противовирусной терапии у детей с лабораторно подтвержденной герпес-вирусной инфекцией приближает период реабилитации пациентов данной группы к таковому у детей с неотягощенным ГГС.

Апробация диссертации:

Результаты работы доложены и обсуждены: на научной конференции «Сотрудничество медиков России и Кыргызстана в период Великой Отечественной Войны и в последующие годы» (г.Бишкек, 2005), на заседании Республиканской Ассоциации детских врачей Кыргызстана (г.Бишкек, 2005).

Внедрение результатов исследования

В неонатологическом отделении ДКБ СМП, реабилитационном детском неврологическом центре г. Бишкек, педиатрическом отделении МУЗ Гурьевская ЦРБ Калининградской области внедрены следующие методики:

1. Методика комплексного обследования ИФА, определение авидности IgG, ПЦР, микроскопического обследования с целью выявления персистирующих герпес-вирусных инфекций.

2. Таблица: «Оценка степени тяжести ГГС у детей до 1 года» с определением индекса тяжести Пк.

3. Методика комплексного лечения ГГС сочетанной патологии.

Данные, полученные в результате проведенного исследования, используются в обучающих программах системы до- и постдипломной подготовки врачей в КГМА и КРСУ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 5 журнальных статей, 1 рационализаторское предложение.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 основных глав, главы «Обсуждение полученных результатов», выводов, библиографического списка использованной литературы; изложена на 114 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 13 рисунками, 2 клиническими наблюдениями. Библиографический список использованной литературы включает 132 источников, из которых 58 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 169 детей в возрасте от рождения до 1 года с проявлениями Перинатального Поражения ЦНС (ППЦНС) различной этиологии с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС). Для расчета показателей специфичности, чувствительности и диагностической точности определяемых клинических параметров обследовано 56 детей первого года жизни здоровых от исследуемых патологий.

В научных исследованиях применялись клинические, параклинические, инструментальные, иммунологические и математические методы. Все исследования проводились в динамике: при поступлении, при выписке, повторное обследование через 1-3 мес и троекратное обследование через 3-6 мес.

Проводился тщательный сбор акушерского анамнеза, изучалось состояние здоровья матерей, характер течения беременностей и родов.

Подробно обследовался соматический и неврологический статус.

Оценка степени тяжести ГГС проводилась расчетным математическим методом. За основу взят метод академика Марчука Г.И., смоделированный Путовым Н.В. с соавт. (1986) и адаптированный нами для детей с ГГС.

Опираясь на единую таблицу бальной оценки клинических симптомов, нами были разработаны 2 метода расчета коэффициента тяжести для детей от 0 до 3-х месяцев и от 3-х до 12 месяцев.

Число слагаемых неизменно, коэффициенты 0,06; 0,16; 0,24 – постоянные константы, вычисленные академиком Марчуком Г.Г. математическим путем.

Коэффициент тяжести (Пк) рассчитывался по формуле:

1. для детей > 3-х мес рассчитывается по формуле: $P_k = 0,06 \cdot (CC + MT + BR + ПГЯ + Н + T) + 0,16 \cdot (B + Г/Гр + CG + PM + OA + Cp + K + C) + 0,24 \cdot (B + ПМР)$

2. для детей до 3-х мес рассчитывается по формуле: $P_k = 0,06 \cdot (BR + Н + CG + PM + MT + T) + 0,16 \cdot (B + CC + Г/Гр + Cp + OA + K + ПГЯ + C) + 0,24 \cdot (B + ПМР)$

Распределение в формулах симптомов по группам проведено в порядке значимости и отражает весомость отдельных клинических симптомов для каждой возрастной группы по показателям специфичности, чувствительности и диагностической точности. К первой группе отнесены 6 симптомов с высокими показателями диагностической точности (не ниже 80%). Остальные 8

симптомов отнесены ко второй группе признаков с более низкими показателями диагностической точности (DA) (39 – 79%), однако эти симптомы обладают достаточно высокой специфичностью (Sp) (71,5% – 100%), что делает их необходимыми для оценки ГГС. В третьей группе оставлены 2 симптома, которые сложно оценить при одномоментном осмотре, и собираются со слов мамы.

Степень клинической тяжести определялась по бальной системе: Пк = 0,5-1 балла – легкое течение; 1,1-2,0 балла – среднетяжелое течение; 2,1-3,0 балла – тяжелое течение; выше 3,1 балла – крайне тяжелое течение.

Для выявления герпес-вирусного и цитомегаловирусного инфицирования проводилось цитологическое исследование отцентрифугированных осадков слюны и мочи.

Антигены вирусов простого герпеса и цитомегалии определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в тест-системах ВПГ-ЛИФА и ЦМВ-ЛИФА. Выявление антигенов проводили в сыворотках крови.

Определение ДНК вирусов простого герпеса и цитомегалии проводили с использованием наборов для метода полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностики) АО ЛИТЕКС.

Для подтверждения ГГС детям младшего возраста проводилась нейросонография на аппаратах SHIMADZU 310, ALOKA 500, ALOKA 650. Исследования проводились в стандартных плоскостях сканирования (коронарная, сагиттальная, парасагиттальная, аксиальная) через большой родничок, электронно-конвексными датчиками 3,5 и 5 МГц.

При нейросонографической диагностике оценивались рисунок борозд и извилин, правильность формирования структур мозга, эхогенность (эхоплотность) мозгового вещества, наличие дополнительных образований, наличие дилатации желудочковой системы и субарахноидального пространства. Проводилась динамическая нейросонография.

Детям более старшего возраста проводилась ЭхоЭГ – оценивались величина третьего желудочка мозга, вентрикулярный индекс и амплитуда пульсаций.

Методы статистической обработки данных

Для математической обработки данных была использована статистическая программа SPSS 12.0, программа расчета критерия различия для процентов. Применялись следующие методики математической статистики: описательная статистика, вычисление коэффициента корреляции на сгруппированных корреляционных рядах с построением корреляционной решетки и проверки достоверности коэффициента корреляции по его ошибке, вычисление коэффициента корреляции по способу квадратов (Пирсона), определение достоверности по критерию Стьюдента и по различию на 5% уровне. Различия по группам считались достоверными при $p < 0,05$.

Кроме того, часть полученных результатов обработана методами доказательной медицины (вычисление Sp, Se и DA).

Результаты исследования

Результаты исследования выявили, что ППЦНС с ГГС несколько чаще наблюдается в сочетании с вирусным инфицированием (55,03% против 44,97%). Причем, с почти одинаковой частотой, как в возрастной группе 15 дн – 3 мес, так и у старших детей (3-12 мес).

На предмет дифференциации между острым инфицированием и персистированием инфекции у детей с ППЦНС нами методом ИФА изучены две фракции иммуноглобулинов: IgG и IgM (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления различных групп Ig к герпес-вирусным инфекциям у детей до 1 года с ППЦНС с ГГС по возрастам

Возраст	Всего инфицировано	IgG	IgM	p
0-3 мес	55 (100%)	51 (92.73%)	4 (7.27%)	<0.001
3-12 мес	38 (100%)	34 (89.48%)	4 (10.52%)	<0.001
Всего	93 (100%)	85 (91.4%)	8 (8.6%)	<0.001

Более чем в 10 раз в крови детей всех возрастных категорий чаще определяются специфические Ig G, чем IgM. Однако Ig класса G чаще (60% против 40%) встречались у детей 15 дн. – 3 месячного возраста, что связано с трансплацентарной передачей материнских IgG, которые с возрастом выводятся из организма.

Для определения давности заражения нами была собрана отдельная группа пациентов из 30 человек, наблюдаемых в педиатрическом отделении МУЗ Гурьевская ЦРБ Калининградской области. Необходимость данного наблюдения определилась недоступностью лабораторной диагностики авидности специфических антител и неполнотой дородового обследования женщин на наличие специфических антител к ВПГИ и ЦМВИ в условиях Кыргызстана (табл. 2).

Таблица 2

Определение степени авидности IgG у детей разных возрастных групп при первичном обследовании

Степень авидности	0-30%	>40%	p	31-39%
0 – 1 мес	6 (60%)	2 (20%)	<0.002	2 (20%)
1 мес – 3 мес	5 (50%)	4 (40%)	<0.5	1 (10%)
3 мес – 12 мес	3 (30%)	7 (70%)	<0.002	0 (0%)

Выявлено преобладание в 3 раза у новорожденных детей низкоавидных IgG (с индексом авидности <30%), что исключает их материнское происхождение и подтверждает наличие внутриутробного инфицирования. Подобные же результаты получены и в следующей возрастной группе (1-3 мес), но с меньшим разбегом – в 1, 25 раза, что возможно обусловлено выработкой со

временем собственных высокоавидных антител, даже при первичном внутриутробном заражении, подтверждением чего является преобладание высокоавидных IgG в более старшем возрасте с достаточной степенью достоверности ($p < 0,002$).

У матерей независимо от времени определения преобладали высокоавидные IgG, что говорит о давних сроках заражения (табл. 3).

Таблица 3

Определение степени авидности IgG у матерей

Степень авидности	0-30%	31-39%	>40%	Итого
До родов	5 (16,7%)	3 (10%)	22 (73,3%)	30 (100%)
После родов	1 (3,3%)	1 (3,3%)	28 (93,4%)	30 (100%)

Таким образом, в раннем неонатальном периоде выявление высокоавидных IgG говорит о трансплацентарной передаче, а низкоавидных IgG и IgM о выработке плодом и новорожденным собственных антител и является доказательством внутриутробного инфицирования.

Анализ динамики титра специфического цитомегаловирусного IgG показал, что наиболее часто определяемым титром IgG, является титр 1:200 и 1:400, что свидетельствует об активном персистировании с цитотоксическим повреждающим действием IgG на нервные клетки головного мозга детей (Wallace P.K., Howell A.L., Fanger M.W., 1994)

Наибольшими антигенными свойствами обладал ЦМВ, поэтому у новорожденных детей и детей до 3-х месяцев титры 1: 400 и 1:800 чаще ($p < 0,05$) определяются при ЦМВ – инфицировании, затем при микст (ЦМВ+ВПГ) инфицировании ($p < 0,05$) и несколько реже при герпес ($p < 0,05$) – инфицировании.

К возрасту 3-12 мес частота активации персистенции значительно возрастает при всех видах инфицирования ($p < 0,001$) о чем говорит высокий уровень обнаружения титров IgG 1:200; 1:400. Это является доказательством постнатально персистирующей инфекции и подтверждает данные, что резкое повышение титра IgG через 10-14 и более дней после рождения свидетельствует о развитии постнатально персистирующей вирусной инфекции группы герпеса (Шабалов Н. П., 2004).

Корреляционный анализ показал, что нет четкой связи между титрами IgG у матерей и у детей в послеродовом периоде ($r=0,07$), что еще раз подтверждает способность к самостоятельному иммунному ответу детей раннего возраста на персистирующую инфекцию.

Параллельно проводимый метод ПЦР диагностики вирусных инфекций выявил прямую корреляционную зависимость ($r=0.58$ более чем в 3 раза превышает свою ошибку) положительных результатов между ИФА и ПЦР методиками, отсюда следует, что для выявления персистирующего вирусного инфицирования на современном этапе можно воспользоваться только методом ИФА, а к методике ПЦР прибегнуть лишь в сомнительных случаях, данная

рекомендация обусловлена относительной дороговизной и малодоступностью метода во многих регионах.

Таблица 4

**Соответствие положительных результатов ИФА и
микроскопического исследования при комплексном обследовании**

Микроскопия \ ИФА	ЦМВ(+)	Герпес (+)	ЦМВ(-)	герпес (-)
ЦМВ(+)	21 (38,18%)		34 (61,82%)	
Герпес(+)		16 (42,11%)		22 (57,89%)

Данные морфологического метода обследования в 38,18% при ЦМВИ и в 42,11% при ВПГ случаев давали подтверждение положительных серологических проб. Наши результаты соответствует данным Демидовой С.А. (1976), определяющей достоверность бактериоскопического метода как 50% (табл.4).

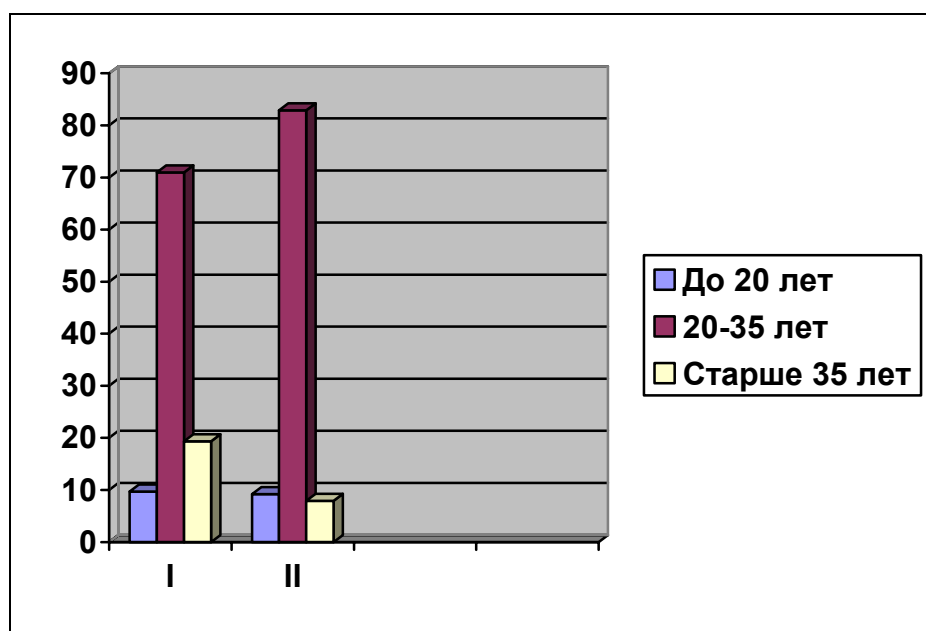


Рис. 1. Частота рождаемости детей у матерей различных возрастных групп

Выявление влияния факторов риска у матерей на реализацию герпес-вирусных инфекций у детей в ante- и постнатальном периоде показало, что у детей с сочетанной патологией (I группа) в 2,5 раза чаще ($p < 0,02$) наблюдались матери старшей (выше 35 лет) возрастной группы, в 4 раза чаще ($p < 0,05$) самопроизвольные выкидыши и/или замершая беременность, а так же первичное или вторичное бесплодие ($p < 0,01$); в 5,7 раз чаще – мертворожденность или смерть в неонатальном периоде ($p < 0,05$), в 3,3 раза чаще ($p < 0,05$) дети рождались недоношенными или с задержкой

внутриутробного развития (ЗВУР).

Анализ течения беременности и родов выявил, что у матерей первой группы в 2,4 раза чаще отмечалась угроза выкидыша ($p < 0.001$) и в 3,3 раз чаще ($p < 0.05$) – патология околоплодных вод в виде изменения количества: мало- или многоводие.

А в течении родов у детей с сочетанной патологией в 3,6 раз чаще наблюдались преждевременные роды и рождение детей с ЗВУР ($p < 0.001$) и в 4,1 раз ($p < 0.05$) при рождении отмечалось изменение качества околоплодных вод (зеленые, мутные, с запахом и т.п.)

Таким образом, выявление вышеперечисленных риск-факторов должно настроить клиницистов на более прицельное обследование женщин и их детей на предмет наличия персистирующих инфекций группы герпеса.

Обследование до и вовремя беременности на наличие инфекций группы герпеса проводилось лишь у 11 женщин (11,83%) из первой группы и у 8 женщин (10,53%) из второй группы (дети с моно – ГГС), это говорит о том что хотя процент охвата диспансерным наблюдением женщин фертильного возраста довольно высок ($p < 0,001$), качество наблюдения, диагностика и своевременная санация матерей находятся на низком уровне, что и обуславливает высокую заболеваемость детей в ante- и постнатальном периодах. В то же время ИФА дает достаточно высокий процент своевременной диагностики инфицированности матерей. Положительные серологические реакции были выявлены в 63,64% из числа обследованных на данные инфекции женщин первой группы. Клинические же проявления герпетической инфекции у матерей первой группы были выявлены лишь в 5,38% случаев.

Таблица 5

Определение чувствительности, специфичности и диагностической точности общеклинических симптомов

Клинические проявления	Специфичность Sp		Чувствительность Se		Диагностическая точность DA	
	15 дн-3 мес	3-12 мес	15 дн-3 мес	3-12 мес	15 дн-3 мес	3-12 мес
Гипотрофия	82,14%	89,29%	29,29%	28,57%	40,94%	45,92%
Желтуха	67,85%	100%	17,17%	4,29%	28,35%	3,06%
Гепатомегалия	85,71%	96,43%	42,42%	28,57%	51,97%	47,96%

Общеклинические симптомы инфекционного процесса при ППЦНС отягощенного герпес-вирусным инфицированием встречаются с достоверно высокой частотой ($p < 0,001$), но они не являются патогномичными признаками герпес-вирусной инфекции, так как не обладают достаточными показателями диагностической точности и чувствительности (табл.5).

Оценка тяжести клинического течения ГГС у детей от 3-х месяцев до 1 года жизни

Клинический признак	0	I балл	II балла	III балла
1	2	3	4	5
Напряжение большого родничка БР	ниже уровня костей черепа	на уровне костей черепа, усиленная пульсация	выше уровня костей черепа, выраженная пульсация	выбухает, выраженная пульсация, открытие черепных швов, малого родничка
Горизонтальный нистагм Н	нет	1 или 2 подергивания при ротации младенца	3 или 4 подергивания глазных яблок при ротации младенца	длительное стойкое подергивание глазных яблок при ротации и после окончания ротации
Сосудистая сеть кожи головы СС	не визуализируется	умерено выражена	выражена с пальпируемой пульсацией	выражена с видимой пульсацией
Мышечный тонус МТ	нормальный мышечный тонус	усиление флексорной гипертонии ног	выраженная флексорная гипертония нижних и верхних конечностей, регидность затылочных мышц	экстензорная гипертония с выраженной регидностью затылочных мышц (вынужденное положение головы)
Тремор Т	нет или тремор во сне, при проверке рефлекса Моро	при осмотре тремор подбородка до 3-х раз при повышенной двигательной активности, крике	при осмотре тремор подбородка и рук при осмотре 1-2 раза при минимальной двигательной активности или более 3-х раз при повышенной двигательной активности	при осмотре повторяющийся тремор подбородка, рук и ног в любом состоянии
Протрузия глазных яблок ПГЯ	нет	слабо выражена	умерено выражена (не выходит за края орбиты)	выражена

Продолжение таблицы 6

	2	3	4	5
Рефлексы орального автоматизма ОА	соответствен но возрасту, сосание только для насыщения	умеренное оживление, некоторое учащение частоты прикладывания к груди в вечернее и ночное время	выраженное оживление, засыпание и успокоение только при сосании	экзальтированы, сосание прерывистое, не приносит успокоения
Рефлекс Моро РМ	2 фазы	умерено повышен	повышен	спонтанный
Возбудимость В	при прикосновении не просыпа ется, не кричит	часто кричит когда прикасаются	всегда кричит, когда прикасаются	кричит, когда не прикасаются
Срыгивание Ср	нет	умерено выраженное срыгивание не связанное с приемом пищи	постоянное срыгивание, рвота – редко	обильная повторяющаяся рвота
Пропорция Размеров головы и грудной клетки Г/Гр	разница не более 2 см	2-3 см	4-5 см	>5м
Сходящееся косоглазие К	нет	преходящее при беспокойстве	преходящее в покое	стойкое сходящееся, периодически проходящее
С-м Грефе СГ	нет	1-2 раза при осмотре	часто повторяющий ся при осмотре	постоянный стойкий
Судорожные эквиваленты СЭ	нет	закатывания, кратковремен ная самокупи рующаяся остановка дыхания	бывают фокальные или мультифокальные	редкие развернутые
Беспокойство Б	нет	беспокойство при засыпании, непостоянная метеолабиль ность	выраженная метеолабиль ность нарушение засыпания, тревожный сон, вздрагивания	постоянное беспокойство с короткими периодами сна
Психомоторное развитие ПМР	Соответствен но возрасту	задержка на 1-2 мес	задержка на 3-4 мес	задержка >, чем на 4 мес

У каждого ребенка тщательно изучен неврологический статус, на предмет выявления клинических проявлений ГГС.

Для достоверности клинической диагностики и исключения субъективных моментов нами была разработана таблица оценки тяжести заболевания (табл.6).

Из наиболее часто встречаемых клинических проявлений ГГС мы выбрали 16 с высокими показателями специфичности (от 100% до 57,5 %), чувствительности (от 100% до 51%) и диагностической точности (от 99% до 52%) (Флетчер Р., 1998).

Тяжесть состояния наблюдаемых детей определялась в основном степенью поражения ЦНС (табл. 7).

Таблица 7

Сравнительная таблица оценки степени тяжести ГГС у детей с ПЦНС различной этиологии при первичном осмотре

	От рождения до 3-х месяцев		Р	3-12 месяцев		Р
	ГГС с вирусным инфицированием I n=55	ГГС без вирусного инфицирования II n=44		ГГС с вирусным инфицированием I n=38	ГГС без вирусного инфицирования II n=32	
1 ст. тяжести 0,5-1 балла	18,18% M±m=0,8± 0,085	52,27% M±m=0,72± 0,135	<0.001	21,05% M±m=0,7± 0,153	43,75% M±m=0,64± 0,207	<0.001
2 ст. тяжести 1,1-2,0 балла	41,82% M±m=1.7± 0.177	34,09% M±m=1.8± 0.154	<0.01	42,11% M±m=1.6± 0.292	40,63% M±m=1.64± 0.189	<0.05
3 ст. тяжести 2,1-3,0 балла	40% M±m=2.6± 0.167	13,64% M±m=2.5± 0.190	<0.001	36,84% M±m=2.46 ± 0.216	15,62% M±m=2.7± 0.142	<0.001

Следовательно, ГГС, отягощенный вирусным инфицированием, в 2,9 раз чаще протекает в тяжелой форме у детей до 3-х месяцев и в 2, 4 раза чаще у детей от 3-х до 12 мес (p<0.001). А при ГГС без герпес-вирусного инфицирования в 2,8 раз у детей до 3-х мес и в 2,1 раза у детей от 3-х до 12 мес чаще преобладает легкое течение (p<0.001).

Полученные результаты являются доказательством персистенции вирусов в нервной ткани с постоянным цитопатическим действием независимо от стадии течения инфекционного процесса. Что в свою очередь, выявляет необходимость дополнительного обследования детей с тяжелым протеканием ГГС на наличие вирусного инфицирования.

Между степенью тяжести протекания ГГС у детей с ПЦНС различной

этиологии и степени расширения желудочковой системы выведена прямая тесная корреляционная связь, с коэффициентом корреляции $r_{xy}=0,5$. Что в свою очередь доказывает высокую степень достоверности предложенной таблицы оценки степени тяжести ГГС только по клиническим показателям.

При проведении нейросонографии у детей по группам были получены следующие морфологические изменения (табл.8):

Таблица 8

Данные нейросонографического обследования

Клинический признак	0-3мес			3-12 мес		
	I	II	p	I	II	p
Вентрикуломегалия	41 (74,55%)	39 (88,64%)	<0.1	35 (92,11%)	29 (90,63%)	<0.5
Наружная гидроцефалия	10 (18,18%)	11 (25%)	<0.5	15 (39,47%)	10 (31,25%)	<0.5
Расширение затылочной цистерны (по типу синдрома Денди-Уокера)	11 (20%)	3 (6,8%)	<0.05	8 (21,05%)	1 (3,1%)	<0.02
Изменение экзогенности перивентрикулярной области	35 (63,64%)	16 (36,36%)	<0.01	28 (73,68%)	14 (43,75%)	<0.01
Паравентрикулярные кисты	9 (16,36%)	3 (6,81%)	<0.2	8 (21,05%)	3 (9,38%)	<0.2
Кисты прозрачной перегородки и сосудистых сплетений	8 (14,55%)	4 (9,09%)	<0.5	3 (7,89%)	1 (3,13%)	<0.4
ВЖК	3 (5,45%)	6 (13,64%)	<0.2	1 (2,63%)	3 (9,38%)	<0.4

Таким образом, у детей с ГГС, отягощенным персистирующей ЦМВ и герпес-вирусной инфекцией на нейросонографии как в более младшем, так и в старшем возрасте в 1,7 чаще определяются изменение экзогенности перивентрикулярной области, что характерно для перивентрикулярной лейкомаляции, в том числе и кистозной. Так же в 4,1 раза чаще отмечается увеличение затылочной цистерны (данные усреднены по возрастам).

Между степенью тяжести течения ГГС у детей с герпес-вирусным персистированием и наличием у них высоких титров IgG к данной инфекции имеется прямая, сильная связь ($r=0,995$) – с увеличением степени тяжести увеличивается частота выявления высоких титров IgG.

Дети от 15 дн до 3 мес с сочетанной патологией ранее обращались к врачам по поводу ППЦНС однократно в 1,9 раз чаще, двукратно – в 2,75 раз чаще, чем дети с изолированным ГГС, однако с недостаточностью степенью достоверности $p<0.1-0,4$. В старшей возрастной группе ситуация меняется: с

достаточной степенью достоверности $p < 0,01-0,005$ возрастает частота однократного обращения – в 2 раза, двукратного – в 2,9 раз, трехкратного – в 4 раза и в 10 раз чаще по поводу ГГС обращались более трех раз. Что еще раз доказывает то, что длительно текущий, постоянно рецидивирующий ГГС чаще характерен для детей, у которых течение ППЦНС утяжеляется повреждающим действием на ЦНС персистирующих вирусов и иммунных комплексов. Это же подтверждает нестойкость результатов лечения ГГС различной этиологии без включения в комплекс лечения противовирусной терапии после выявления положительных серологических проб.

Нами разработана таблица дифференциальной диагностики между исследуемыми группами детей (табл. 9).

Таблица 9

Дифференциальная диагностика ГГС

Показатель	I группа	II группа	p
Количество матерей старшей возрастной категории (выше 35 лет)	20%	8%	<0.02
Наличие в анамнезе бесплодия, выкидышей, мертворожденностей	37,64%	10,53%	<0.001
Интрагенитальная патология	55,91%	36,84%	<0.02
Отягощение течения беременности угрозой прерывания, ЗВУР и патологией околоплодных вод	73,12%	28,95%	<0.001
Ишемически-гипоксические факторы во время беременности и родов	50,54%	63,15%	<0.1
Интранатально выявленные качественные изменения околоплодных вод	10,75%	2,63%	<0.05
Индекс тяжести (Пк) в баллах	2,13±0,182	1,33±0,169	<0.01
Наличие на нейросонографии перивентрикулярной лейкомаляции, кист розрачной перегородки и сосудистых сплетений	68,66%	40%	<0.001
Неспецифическая клиническая симптоматика (желтуха, гепатомегалия)	58%	12%	<0.001
Положительные серологические пробы на ЦМВ и ВПГ	100%	0%	<0.001

В комплексное лечение ГГС наряду с базовой неврологической терапией детям с сочетанной патологией была включена противовирусная терапия. Препаратом выбора явился ацикловир в расчетной возрастной дозировке 30 мг/кг/сут, разделенной на 3 приема три 5 дневных курса с 5 дневным

перерывом. Эффективность лечения оценивалась по уровню снижения антител в крови и Пк в динамике наблюдения от 1 до 6 месяцев. При неэффективности лечения ЦМВИ ацикловир был заменен на ганцикловир в дозе – 5 мг/кг каждые 12 ч в течение 2-3 недель. Дуплексным препаратом был индуктор выработки интерферона – циклоферон или препарат интерферона – виферон -2 (-1), в возрастных дозировках (циклоферон – 10 мг/ кг внутримышечно по базовым схемам; виферон – в дозе 250 тыс МЕ/кг 2 раза в сутки в течение 10 дней интравенно).

Однако преимущество в выборе препарата отдавалось циклоферону, так как синтез индуцированного интерферона, в отличие от введения экзогенных интерферонов, лимитируется регуляторными механизмами, не допускающими избыточного накопления интерферона в организме, что в свою очередь снижает риск развития системных реакций.

Сравнительный анализ проводился между:

1 группа – дети сочетанной патологией, получившие базовое неврологическое лечение ГГС и специфическую противовирусную терапию.

2 группа – дети, получившие только базовое неврологическое лечение ГГС, при условии отсутствия вирусного инфицирования (табл.10).

Кроме того проведен сравнительный анализ между группами детей с сочетанной патологией получившими и не получившими противовирусное лечение.

Ретроспективный анализ динамики клинического течения заболевания у детей исследованных групп проведен через 1-3 месяца после проведенных вышеуказанных схем лечения.

Таблица 10

Сравнительная оценка динамики ПК у детей с ГГС

	До лечения	После лечения	р	До лечения	После лечения	р
	I	I		II	II	
1 ст. тяжести	19.6%	69.76%	<0,001	48.01%	79.5%	<0,001
2 ст. тяжести	42%	21.03%	<0.02	37.36%	10.37%	<0,001
3 ст. тяжести	38.4%	0	<0.001	14.63%	0	<0,001
Нет признаков ГГС	0	9.21%	<0.002	0	10.13%	<0,001

После проведенного комплексного лечения, при ГГС отягощенном вирусным персистированием, легкая степень течения (Пк 0,1-1) возросла в 4,2 раза у детей до 3-х месяцев и в 3 раза у детей от 3 до 12 мес. Тяжелое течение во время периода наблюдения у детей обеих возрастных групп не наблюдалось вообще. А у детей от 3 до 12 мес в 18,5 раз реже отмечались проявления ГГС. Следовательно, динамика течения реабилитационного периода у детей с ранее

выявленным вирусным инфицированием и проведенной комплексной этиотропной и базисной неврологической терапией приблизилась к таковой у детей с ГГС, не отягощенным вирусным персистированием и получивших только базовое неврологическое лечение.

Менее эффективная динамика Пк отмечена в группе детей, у которых было выявлено вирусное инфицирование, но этиологическое лечение не проводилось, а проводилось лишь стандартная неврологическая терапия ГГС. Уровень Пк в этой группе детей снизился лишь до $1,71 \pm 0,220$, в то время как в такой же выборке ($n=38$) детей с проведенным противовирусным лечением уровень Пк упал до $0,93 \pm 0,163$ (рис.2).

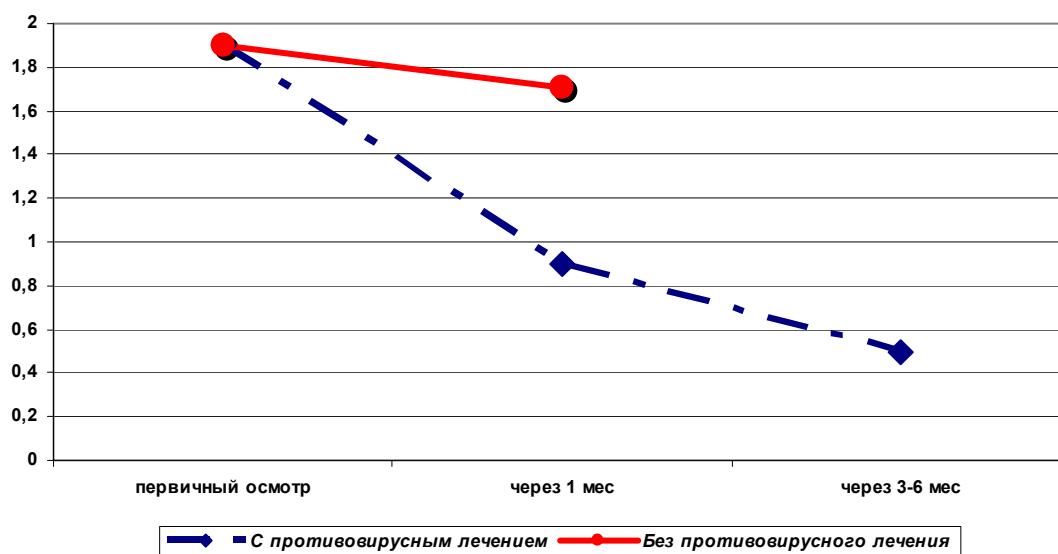


Рис. 2. Динамика Пк в исследуемых группах

По данным нейросонографии после проведенного лечения желудочковая система сократилась лишь в 10,75% случаев у пациентов первой группы, в 23,68% случаев у пациентов 2 группы, и в 7,89% случаев у детей с сочетанной патологией, не получавших противовирусное лечение. Однако в динамике наблюдения через 1 месяц сокращение желудочковой системы отмечено уже у 59,14% в первой группе, у 67,11% во второй группе. Данные наблюдения говорят о ригидности стенок желудочков возможно за счет перивентрикулярных изменений, подчас кистозного характера. Отсюда даже при снижении объема и давления жидкости в желудочковой системе сократительная способность последней не восстанавливается в полной мере. Что еще раз подтверждает большую достоверность клинической оценки индекса Пк, нежели данных нейросонографии, опираться на которую изолированно подчас опасно из-за продолжаемой дегидратационной терапии на фоне уже возникшей нормо- или гипотензивной гидроцефалии, что ухудшает состояние пациентов.

Перивентрикулярная же лейкомаляция в динамике наблюдения через 1 мес сохранялась в 2/3 случаев у детей с герпес-вирусным инфицированием и в

1/3 случаев у детей, течение ГГС, которых было не отягощено вирусным персистированием.

После проведенного противовирусного лечения нами оценивался уровень снижения в крови специфических иммуноглобулинов в динамике через 1, 3 и 6 мес. Отмечается некоторая торпидность серологических проб, особенно при ЦМВ и микст инфекции при оценке через 1 мес. В этот срок переход титров IgG с высоких на более низкие (выявление титра 1:400 уменьшилось в 2,33 раза, а титров 1:100 и 1:50 увеличилось в 4,5 и в 2 раза соответственно) отмечено лишь при герпетической инфекции. При ЦМВ и микст-вирусной инфекции эти показатели не имели такой резкой тенденции к снижению. К примеру, при ЦМВ титры 1:800 и 1:400 снизились лишь в 1,5 и 1,3 раза соответственно. Явно судить о положительной динамике лечения можно лишь в более отдаленном сроке (не ранее, чем через 3 мес), с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$). Здесь низкие титры 1:50 и 1:100 при микст инфекции возросли в 8 и 16 раз соответственно, при ЦМВ в 7 и в 5,2 раза, а при герпетической инфекции в 6 и 7 раз соответственно.

Высокий же титр IgG – 1:800 снизился при микст инфекции в 3 раза (до полного исчезновения), а 1:400 – в 15 раз соответственно; при ЦМВИ – в 6 и 17 раз (так же до полного исчезновения высоких титров), а при ВПГИ – титр 1:400 не выявлялся, тем самым уменьшив выявление в 14 раз.

ВЫВОДЫ

1. Герпес или/и ЦМВ инфицирование выявляется у 55,03% детей до года с ППЦНС с ГГС.

2. Персистирующая вирусная инфекция проявляется длительно текущим, резистентным к терапии ГГС.

3. Основными маркерами персистирующей инфекции в организме в перинатальном периоде являются низкоавидные IgG, а в более старшем возрасте и высокоавидные IgG.

4. Группой риска развития вирусной персистенции у ребенка являются матери старшей возрастной группы и матери с отягощенным акушерским анамнезом по невынашиваемости и неонатальной смертности, а маркерами перинатального риска являются угроза прерывания беременности, преждевременные роды, рождение детей с ЗВУР и патология околоплодных вод.

5. Разработанная оценочная таблица клинических проявлений с высокой специфичностью, чувствительностью и диагностической ценностью позволяет объективно оценить тяжесть течения, эффективность проводимого лечения и прогноз заболевания.

6. При сочетанной патологии преобладает тяжелое и среднетяжелое течение ГГС.

7. Включение в комплексную терапию ГГС противовирусных препаратов приводит к снижению степени тяжести, вплоть до полного исчезновения симптоматики и стойкой ремиссии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. При торпидном к лечению ГГС у детей первого года жизни рекомендуется комплексное обследование пациентов на предмет герпес-вирусного персистирования цитологическим методом, методом ИФА, с определением авидности выявленных IgG и методом ПЦР.

2. Для объективной оценки клинической тяжести течения, прогноза и эффективности лечения рекомендуется использование разработанной оценочной таблицы с вычислением индекса тяжести (Пк).

3. Рекомендуется включение в комплексное лечение ГГС, отягощенного вирусным персистированием противовирусную и иммуномодулирующую терапию по базовым схемам в возрастных дозировках.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Попова О.В. Повреждающее действие персистирующей цитомегаловирусной инфекции на ЦНС у детей первого года жизни / О.В. Попова // Методика, техника, эксперимент, клиника. – 2005. – №4. – С. 47-48.

2. Попова О.В. Оценка критериев тяжести течения гипертензионно-гидроцефального синдрома у детей до года с перинатальным поражением ЦНС / О.В. Попова // Методика, техника, эксперимент, клиника. – 2005. – №.4. – С. 87-88.

3. Попова О.В. Клинико-лабораторные критерии тяжести гипертензионно-гидроцефального синдрома при перинатальном поражении ЦНС у детей первых 3-х месяцев жизни / О.В. Попова, С. Дж. Боконбаева // Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана. – 2005. – №5. – С. 449-455.

4. Удостоверение на рационализаторское предложение. КГМА № 16/05. Способ классической оценки степени тяжести Гипертензионно-Гидроцефального синдрома у детей с Перинатальным Поражением ЦНС в разные возрастные периоды / О.В. Попова (Кыргызская Республика). – № 16, зарегистрировано в КГМА 10.05.2005 года.

5. Попова О.В. Особенности перинатальных поражений ЦНС при персистирующих вирусных инфекциях / О.В. Попова, С. Дж. Боконбаева // Вестник КРСУ. – 2006. – Т.6, №2. – С. 85-90.

6. Попова О.В. Сравнительная оценка тяжести течения и динамики лечения гипертензионно-гидроцефального синдрома у детей с перинатальным поражением ЦНС различной этиологии / О.В. Попова // Врач-аспирант. – 2006. – №10. – С. 16-21.