

казателей качества жизни. В контрольной группе, напротив, имелась тенденция к нарастанию неврологического дефицита на первом году жизни.

### Выводы

1. Комплексное лечение тяжелых форм ВЖК у новорожденных с применением тромболитической терапии, ликворофильтрации, вентрикулосубгалеального шунтирования обеспечивает лучшие результаты, значительно снижая показатели летальности и повышая качество жизни у выживших младенцев.

2. Применение интравентрикулярного введения ТАП ведет к быстрому лизису тромба. В сочетании с ликворофильтрацией-сорбцией значительно ускоряется процесс санации ЦСЖ, сокращается время патологического влияния внутрижелудочковых сгустков крови и продуктов их распада на головной мозг.

3. Вентрикулосубгалеальное шунтирование – простой и эффективный метод создания временного оттока ликвора. Использование субгалеального кармана для дренирования позволяет в ряде случаев добиваться радикального эффекта в отношении последующей шунтозависимости.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Whitelaw A. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin. Neonatol.* 2001; 6: 135–146.

2. Volpe J.J. *Neurology of the Newborn.* W. B. Saunders Company, Philadelphia; London; Toronto; Montreal; Sydney; Tokio, 2001.

3. Барашнев Ю.В. Перинатальная неврология. М.: «Трида-Х», 2001.

4. Levene M.J. *Textbook of Neonatology.* Edinburgh; London; New York; Sydney; Toronto, 1999: 102–104, 106–107.

5. Шабалов Н.П., Целева Ю.В. Основы перинатологии. М., 2002: 442–452.

6. Findlay J.M., Kassell N.F., Haley E.C. et al. A randomized trial of intra-operative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm. *Neurosurgery.* 1995; 37: 168–178.

7. De Vries L. Correlation between neonatal cranial ultrasound, MRT in infancy and neurodevelopment outcome in infants with a large intraventricular haemorrhage with or without unilateral parenchymal involvement. *Neuropediatrics.* 1998; 29: 180–188.

8. Семенов О.Г., Кабаков А.Е., Парфенов Е.В., Фисун Е.В. Экстракорпоральная санация спинно-мозговой жидкости в остром периоде внутрижелудочковых кровоизлияний тяжелой степени у недоношенных новорожденных. *Эфферентная терапия.* 2005; 11(2): 48–52.

9. Зиненко Д.Ю., Мытников А.М., Ермолаев Т.П., Владимиров М.Ю. Лечение недоношенных детей с постгеморрагической гидроцефалией. *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2004; 3: 39–45.

© Коллектив авторов, 2007

М.Ю. Чучин, Л.В. Ушакова

## ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, ДБ им. Г.Н. Сперанского, Москва

**Нейровизуализационная картина (КТ, МРТ) головного мозга в 6 наблюдениях неонатального герпетического энцефалита (НГЭ) как в остром периоде, так и в исходе заболевания полностью соответствует картине распространенного венозного тромбоза. Проведенная в остром периоде одного наблюдения МР-венография подтвердила распространенный церебральный венозный тромбоз. Обсуждается возможная эффективность применения антикоагулянтов в остром периоде НГЭ с целью оптимизации исходов болезни.**

**Data of brain visualization (CT and MRI) in 6 cases of acute neonatal herpetic encephalitis (NHE) both in acute period and in outcome of disease showed signs of total venous thrombosis. MR-venography performed in 1 case in acute period confirmed total cerebral venous thrombosis. Authors discuss possible efficacy of anticoagulants usage in acute NHE period for optimization of disease outcome.**

Частота неонатального герпеса (НГ) составляет 1:2500–1:60 000 новорожденных, до 80% случаев заражения происходит интранатально, клиническая картина заболевания развивается в период новорожденности [1]. Синдром SEM (кожа–глаз–рот) наблюдается у 20–40%, в 20–50% случаев сразу развивается генерализованная форма герпетичес-

кой инфекции (ГИ) и в 30% отмечается церебральная форма (т.е. неонатальный герпетический энцефалит – НГЭ), хотя мозг также может поражаться при первых двух формах НГ [1].

Клиническая картина НГЭ, его тяжесть и исходы во многом сходны с таковыми в более старшем возрасте. Со времени внедрения в протокол лече-

ния ацикловира (и рекомендаций повышенных доз препарата для новорожденных) только уменьшились показатели смертности, но совершенно не изменилась частота инвалидизации пациентов. В основном такое положение связывается с поздней диагностикой и, соответственно, поздним началом лечения; хотя даже своевременная диагностика и стандартизированная терапия на исход существенно не повлияли [1–3]. Логически возникает предположение, что механизмы повреждения мозга при НГЭ остаются во многом невыясненными и терапевтического влияния на них не оказывается. Изменения на диффузно-взвешенном МРТ предполагают поражение эндотелия с набуханием и некрозом мелких церебральных сосудов [4–5].

Изменения на КТ при НГЭ, как ранние (в начале заболевания), так и на протяжении острого периода, отличаются от таковых при герпетическом энцефалите (ГЭ) у более старших детей, характеризуются двусторонностью и слиянием очагов пониженной плотности, пониженной плотностью перивентрикулярной области, быстрым появлением геморрагической трансформации очагов, геморрагическим пропитыванием таламусов, частым вовлечением мозжечка [6–10]. Исходом патологического процесса является мультицистная энцефаломалиция с формированием картины «стромально-го мозга» [6–10].

Идентичная нейровизуализационная картина наблюдается при тотальном церебральном венозном тромбозе с поражением как поверхностных, так и глубоких вен мозга [11–13]. Полная аналогия просматривается как в остром периоде заболевания, так и в исходе в мультицистную энцефаломалицию.

Имеются определенные сведения о воздействии вирусов герпеса 1-го и 2-го типов на коагуляцию. Активная ГИ гистологически манифестирует отложением фибрина в микрососудах. Вирусы герпеса меняют поверхностную конформацию эндотелия; на инфицированном эндотелии в 2–3 раза повышается уровень выработки тромбина. Уменьшаются тканевая экспрессия тромбомодулина и активация белка С. Начиная с 4-х часов от момента инфицирования ГИ индуцирует выработку тканевого фактора (ТФ) [14]. Продукция тромбина, вызываемого ГИ, является клеточно-независимой. Вирусы герпеса 1-го и 2-го типов способны инициировать выработку тромбина, поскольку имеют на своей поверхности рго-РL (про-фосфолипид), ТФ, инициирующий активацию X фактора свертывания и переход Ха и Va факторов в протромбиназу, ответственную за выработку тромбина [15–16]. Кроме того, вирусы герпеса повышают адгезивность тромбоцитов и нейтрофилов к эндотелию [14–16]. Таким образом, поврежденный вирусом герпеса эндотелий сосудов теряет антикоагулянтные свойства и становится прокоагулянтным.

Приведенные сведения дают известное основание предполагать тромбоз и, в частности венозный, одним из механизмов поражения мозга при НГЭ.

Целью исследования явилось выяснение механизмов поражения мозга при НГЭ.

### Материалы и методы исследования

Наблюдали 6 детей с ГЭ, манифестировавшим на первом месяце жизни.

Использовали следующие методы исследования: нейровизуализация (КТ, МРТ), полимеразная цепная реакция (ПЦР) на вирусы герпеса 1-го и 2-го типов.

Наблюдали 6 новорожденных с дебютом НГЭ на 2–3-й недели жизни. Диагноз НГЭ верифицировали результатами ПЦР: в ликворе определяли ДНК вирусов герпеса 1-го и 2-го типов. В 3 случаях НГЭ был вызван вирусом простого герпеса 2-го типа и в 3 случаях микст-инфекция (вирусы герпеса 1-го и 2-го типов).

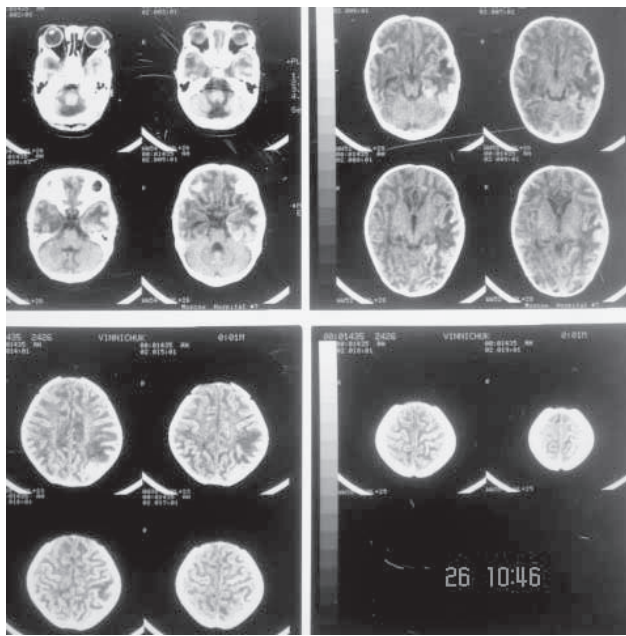
Нейровизуализацию во всех случаях проводили в остром периоде заболевания, но не ранее 2-й недели неврологического дебюта (КТ у 6, МРТ у 1). МР-ангиография (артерио- и венография – МРА и МРВ) в остром периоде проведена в одном случае. Нейровизуализацию исходов НГЭ проводили на 2–3-м месяце от момента манифестации НГЭ (КТ у 6, МРТ у 3).

### Результаты и их обсуждение

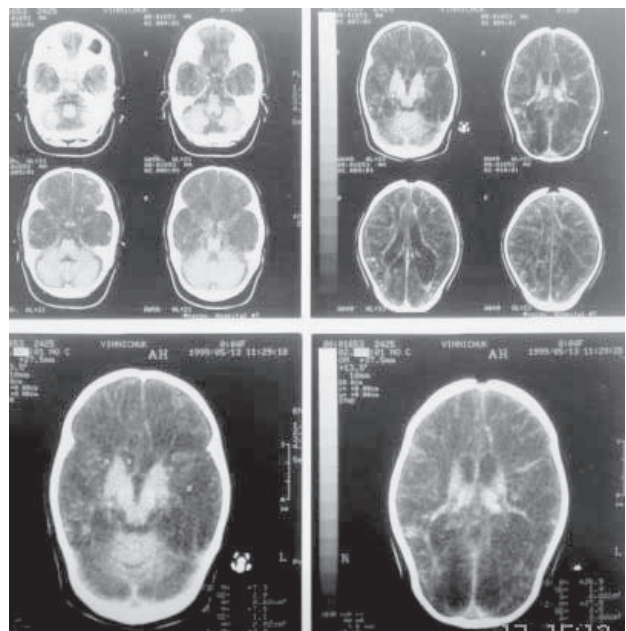
В остром периоде нейровизуализационная картина соответствовала стадии геморрагической трансформации церебральных венозных инфарктов, причем вызванных тромбозом как поверхностных, так и глубоких вен мозга во всех наблюдениях. Также во всех наблюдениях отмечался симптом «яркого мозжечка», характерный для тромбоза крупных церебральных венозных синусов (рис. 1а, 2а, 3а). Во всех случаях исходом заболевания явилась мультицистная энцефаломалиция (рис. 1б, 2б, 3б). МР-ангиография в остром периоде выявила распространенный тромбоз поверхностных и глубоких вен мозга, а также многих крупных венозных синусов (рис. 4 а, б).

У новорожденных имеется физиологическое тромбофилическое состояние [17]. Также известно, что у новорожденных очень медленный церебральный венозный кровоток [18]. Все это логически способствует тому, чтобы прокоагулянтные свойства ГИ преимущественно проявлялись в церебральной венозной системе.

Соответствие данных нейровизуализации (КТ, МРТ) картине распространенного венозного тромбоза поддерживает данное предположение. Кортикально-субкортикальные очаги пониженной плотности на КТ, пониженной на T1-взвешенных и повышенной на E2-взвешенных МРТ с характерной геморрагической трансформацией по извилинам в виде «змейки» или «ленточки», сливной гематомы в зоне очага и диапедезного пропитывания в виде «пальцевых отпечатков» в зоне очага явля-



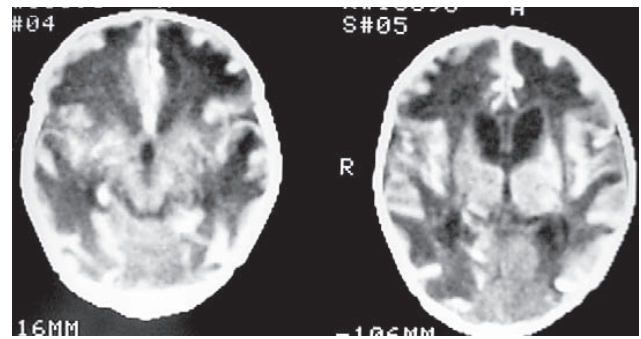
а



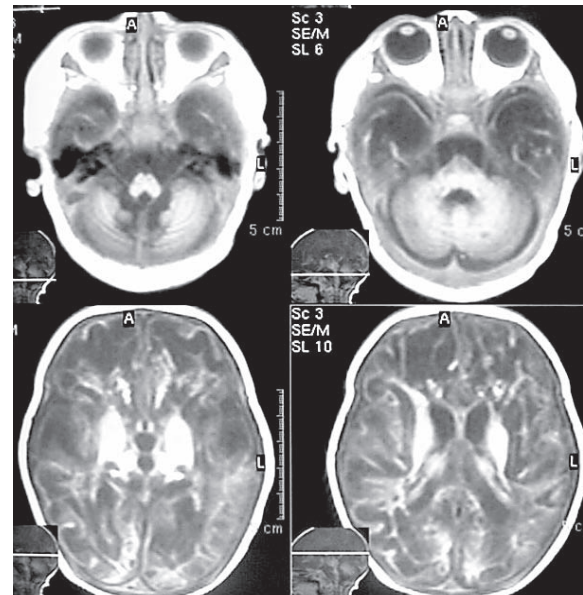
б

Рис. 1. Компьютерная томография головного мозга. а – 2-я неделя неврологического дебюта: прослеживается первичный очаг (правая височная область) пониженной плотности с геморрагической трансформацией в виде «пальцевых отпечатков» в зону очага; диффузное понижение плотности субкортикального белого вещества больших полушарий с геморрагической трансформацией по контуру извилин мозга (симптом «ленточки»); повышенная плотность мозжечка (симптом «яркого мозжечка»); б – 2-й месяц неврологического дебюта: мультицистичная энцефаломалиция («стромальный» мозг); повышенная плотность подкорковых ядер и ножек мозга (соответствует плотности крови и плотности кальция); симптом «яркого мозжечка».

ются отражением инфарктов мозга в результате тромбирования поверхностных вен; геморрагическое пропитывание подкорковых узлов – т.н. «та-



а



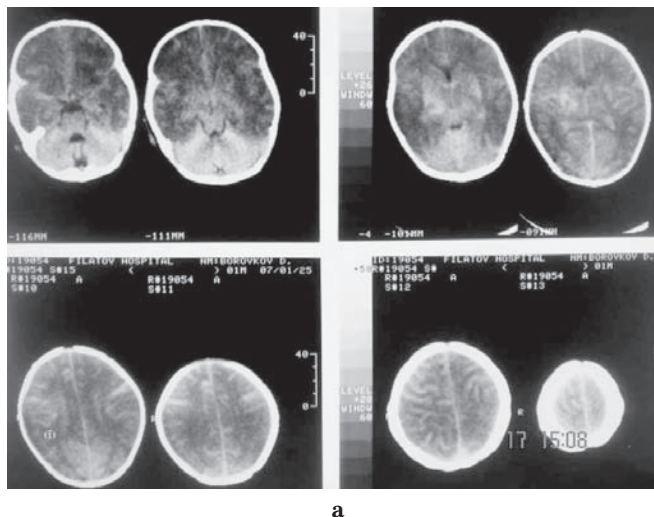
б

Рис. 2. Компьютерная томография (а) и МРТ (б) головного мозга.

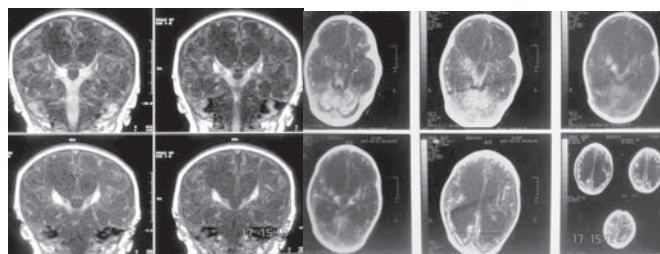
а – 2-я неделя неврологического дебюта: диффузное снижение плотности субкортикального белого вещества больших полушарий с выраженной геморрагической трансформацией по ходу извилин; повышение плотности, соответствующее плотности крови, подкорковых узлов и ножек мозга; б – 2-й месяц неврологического дебюта: мультицистичная энцефаломалиция («стромальный мозг»); усиление сигнала от подкорковых узлов, ножек мозга и мозжечка.

ламический инфаркт» – и ножек мозга отражает геморрагический инфаркт в результате тромбоза глубоких вен мозга; симптом «яркого мозжечка» характерен для тромбоза крупных венозных синусов; мультицистичная энцефаломалиция отражает распространенную атрофию мозга в результате тромбозов как поверхностных, так и глубоких вен [11–13]. Наличие распространенного церебрального венозного тромбоза верифицировано данными МРВ. Таким образом, можно говорить о дополнительном существенном механизме поражения мозга при венозном тромбозе, связанном с НГЭ.

Имеется ли поражение церебральных артерий при НГЭ? Данный вопрос остается открытым. В одном наблюдении МРА была проведена в остром периоде заболевания, артерии крупного и среднего калибра оказались интактными (мелкие артерии метод не верифи-



а



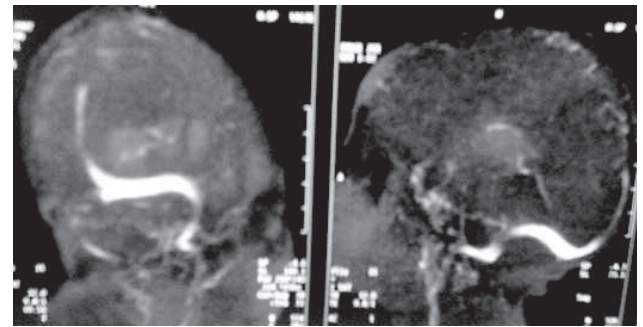
б

Рис. 3. КТ и МРТ головного мозга.

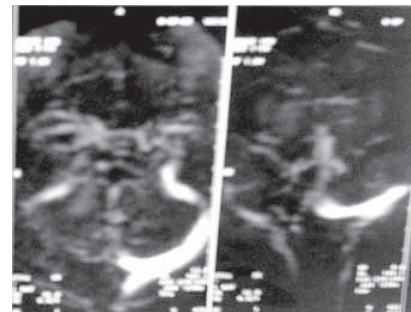
а – КТ, 2-я неделя неврологического дебюта: диффузное снижение плотности субкортикального белого вещества больших полушарий с геморрагической трансформацией в виде повышения плотности по ходу извилин, отдельные очаги по типу «пальцевых отпечатков», в конвекситальных отделах с двух сторон симптом «хорды» (тромбированная крупная поверхностная вена), повышение плотности (соответствует крови) подкорковых узлов, ножек мозга, симптом «яркого мозжечка»; б – КТ и МРТ: 2-й месяц неврологического дебюта: мультицистичная энцефаломалия; кальцификаты по ходу извилин, в подкорке и ножках мозга, симптом «яркого мозжечка».

цирует). Заслуживает внимание наблюдение ГЭ у ребенка дошкольного возраста, у которого МРА в остром периоде болезни выявила типичный для васкулита симптом «четок» в задних мозговых артериях. В литературе имеется подтверждение поражения церебральных артерий при ГЭ по типу васкулита, но не в случаях НГЭ [19, 20]. У 3 наблюдавшихся пациентов, помимо ГЭ, развилась картина острого ретинального некроза, при этом у 2 фундоскопия выявляла артериальный васкулит. Наличие васкулита при остром ретинальном некрозе, в том числе и у новорожденных, вызванного вирусами простого герпеса 2-го типа, считается установленным фактом [21, 22]. Не исключено, что при НГЭ страдают и церебральные артерии.

Тромболитики для лечения венозного тромбоза в России мало доступны и, самое главное, имеют



а



б

Рис. 4. МР-венография, 2-я неделя неврологического дебюта.

а – тромбоз верхнего сагиттального, нижнего сагиттального, правого латерального синусов; неполный тромбоз прямого синуса; не визуализируются (тромбоз) поверхностные и глубокие вены мозга; б – тромбоз правого латерального синуса, хорошо визуализируются базальные вены мозга.

конкретное «терапевтическое окно», затрудняющее их использование в ситуации НГЭ. Профилактика прогрессирования церебральных тромбозов могла бы быть осуществлена максимально ранним назначением антикоагулянтов. Поскольку наличие церебральных кровоизлияний соответствует геморрагической трансформации венозных инфарктов, это не являлось бы противопоказанием к антикоагулянтной терапии. В доступных источниках нам не удалось найти сведений о применении антикоагулянтов при НГЭ. В наблюдавшихся случаях антикоагулянты также не применялись, что было обусловлено прежде всего поздней диагностикой заболевания. При обязательном условии своевременной диагностики НГЭ и протокольном лечении оригинальными (не дженерическими) препаратами ацикловира использование гепарина или его низкомолекулярных форм кажется перспективным.

Таким образом, при НГЭ одним из механизмов страдания мозга является распространенный венозный тромбоз. Эффективность применения антикоагулянтов в остром периоде НГЭ требует тщательного изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Arvin A.M., Whitley R.J.* Herpes simplex virus infection. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Eds. Remington J.S., Klein J.O. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2001: 425–446.
2. *Kimberlin D.W., Lin C.Y., Jacobs R.F.* Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*. 2001; 108: 223–229.
3. *Frenkel L.M.* Challenges in the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus encephalitis. *Pediatrics*. 2005; 3: 795–797.
4. *Dhawan A., Kecskes Z., Jyoti R., Kent A.L.* Early diffusion-weighted magnetic resonance imaging findings in neonatal herpes encephalitis. *J. of Paediatric Child Health*. 2006; 42: 824–826.
5. *Kubota T., Ito M., Maruyama K., Kato Y. et al.* Serial diffusion-weighted imaging of neonatal herpes encephalitis: a case report. *Brain Development*. 2006; 15: 16979862.
6. *Benator R.M., Magill H.L., Gerald B. et al.* Herpes simplex encephalitis: CT findings in the neonate and young infants. *Am. J. of Neuroradiology*. 1985; 6: 539–543.
7. *Sugimoto T., Woo M., Okazaki H. et al.* Computed tomography in young children with herpes simplex virus encephalitis. *Pediatric Radiology*. 1985; 15: 372–376.
8. *Herman T.E., Cleveland R.H., Kushner D.C., Taveras J.M.* CT of neonatal herpes encephalitis. *Am. J. of Neuroradiology*. 1985; 6: 773–775.
9. *Noorbehesht B., Enzmann D.R., Sullender W. et al.* Neonatal herpes simplex encephalitis: correlation of clinical and CT findings. *Radiology*. 1987; 162: 813–817.
10. *Ressel J.A., Nelson M.* Central nervous system infections in pediatric population. *Neuroimaging Clinical of North America*. 2000; 2: 427–443.
11. *Ameri A., Bousser M.* Cerebral venous thrombosis. *Neurol. Clin*. 1992; 10: 87–111.
12. *Fishbein N.J., Dillon W.P., Barkovich A.J.* Teaching atlas of brain imaging. Thieme, New-York, Stuttgart, 2000; 329–332.
13. *Mc Elveen W.A.* Cerebral venous thrombosis. *Medicine Journal*. 2002; 3(5) 111–122.
14. *Vercellotti G.M.* Proinflammatory and procoagulant effects of herpes simplex infection on human endothelium. *Blood Cells*. 1990; 16: 209–215.
15. *Sutherland M.R., Raynor C.M., Leenknecht H. et al.* Coagulation initiated on herpesviruses. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1997; 94: 13510–13514.
16. *Vercellotti G.M.* Effects of viral activation of the vessel wall on inflammation and thrombosis. *Blood Coagulation Fibrinolysis*. 1998; Suppl 2: 3–6.
17. *Nowak-Gottl U., Kosch A., Schlegel N.* Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001; 86: 464–474.
18. *Ayanzen R.H., Bird C.R., Keller P.J. et al.* Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *Am. J. Neuroradiol*. 2000; 21(1): 74–78.
19. *Schmitt J.A., Dietzmann K., Muller U., Krause P.* Granulematous vasculitis – an uncommon manifestation of herpes simplex infection of the central nervous system. *Zentralbl Pathol*. 1992; 138(4): 298–302.
20. *Nunes M.L., Pinho A.P., Sfoggia A.* Cerebral aneurismal dilatation in an infant with perinatally acquired HIV infection and HSV encephalitis. *Archives of Neuropsychiatry*. 2001; 59 (1): 116.
21. *Cardine S., Chaze P.A., Bourcier F. et al.* Bilateral acute retinal necrosis syndrome associated with meningoencephalitis caused by herpes simplex virus 2. *J. of French Ophtalmology*. 2004; 27 (7): 795–800.
22. *Markomichelakis N.N., Barampouti F., Zafirakis P. et al.* Retinal vasculitis with a frosted branch angiitis-like response due to herpes simplex virus type 2. *Retina*. 1999; 19 (5): 455–457.

© Кравченко Л.В., 2007

Л.В. Кравченко

## СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

ФГУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи», г. Ростов-на-Дону, РФ

Проведено клинико-лабораторное обследование 35 детей первых 3 месяцев жизни с герпесвирусной инфекцией (ГВИ). У 19 детей (1-я группа) имела место генерализованная форма ГВИ, у 16 детей (2-я группа) заболевание протекало в латентной форме, контрольную группу составили 10 доношенных новорожденных без проявлений ГВИ. Изучены показатели интерферонового статуса (ИФН), интерлейкинов 2, 4 (ИЛ2, 4), фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), содержания Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и относительного количества В-клеток (CD20+) у детей первых 3 месяцев жизни с латентной и генерализованной формами ГВИ. Снижение относительной доли Т-лимфоцитов CD3+, CD4+ и нарастание В-клеток (CD20+) отмечались в начале заболевания в обеих группах. Латентная форма ГВИ характеризуется повышенным по сравнению с контрольной группой уровнем ИФН $\alpha$ ,  $\gamma$  и нормальным содержанием ИЛ2, 4. Генерализованная форма ГВИ характеризуется низкими показателями продукции ИЛ4 и ИФН $\alpha$ , что имеет неблагоприятный прогностический характер.

Authors performed clinical and laboratory examination of 35 children aged 0-3 months with herpes- viral infection (HVI). 19 patients had generalized HVI (1<sup>st</sup> group); 16 patients had latent HVI (2<sup>nd</sup> group); and 16 mature neonates in control group had no signs of HVI. Studied parameters included interferon state (IFN), interleukines