

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.2-02:578.826]-036.11-053.3-036.886

Л.Л.Нисевич, А.Г.Талалаев, Г.В.Яцык, А.А.Меджидова,  
Т.С.Парсегова, Е.Л.Туманова

## ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Синдром внезапной смерти (СВС) детей грудного и раннего возраста является одной из причин летальности в возрасте от 1 нед до 1 года.

В первый год жизни внезапно умирают больше детей, чем от разных причин (исключая несчастные случаи) в течение последующих 18 лет. Поэтому во многих странах СВС считается одной из важных проблем здравоохранения.

В соответствии с формулировкой, предложенной на II Международном конгрессе в 1968 г., к СВС относят такую смерть, которая наступила неожиданно, не могла быть предсказана, исходя из анамнеза, на фоне полного здоровья и при которой посмертное исследование не дает возможности выявить морфологические изменения, достаточные для адекватного объяснения причины летального исхода в отличие от скоропостижной смерти, которая наблюдается при угрожающих жизни состояниях, диагностируемых прижизненно или посмертно.

В большинстве случаев при патолого-анатомическом исследовании не выявляют значительной патологии, с которой можно было бы связать причину смерти. Тем не менее все же описываются изменения в ткани мозга, печени, легких, надпочечников, которые могут быть результатом хронической гипоксии [1].

Ряд исследователей [2,3,11] у детей с повышенным риском СВС выявили отставание антропометрических показателей и большинства индексов зрелости, темпов биологического созревания, а также дисгармоничность развития. Авторы считают, что отставание и дисгармоничность развития затрагивают не только процессы общесоматического созревания, но также темпы и сбалансированность функции созревания жизненно важных органов и систем. К ним относят дыхательный центр и центр регуляции функции сердца.

*C. Shaw и соавт.* [14], выявившие при СВС макроцефалию, предположили, что непропорционально быстрое увеличение размеров головного мозга в ран-

нем периоде может привести к нарушению центрального механизма регуляции сердечной и дыхательной систем. В таких условиях даже ОРВИ с минимальными клиническими проявлениями могут обусловить внезапную смерть [10].

Выдвигались различные гипотезы причин внезапной смерти, которые подробно рассматриваются в работах *X. Альхофф* [1] и *R. Kurz* [11]. В частности, наиболее часто упоминаемой гипотезой является замедленное созревание системы регуляции дыхания, парадоксальная реакция на снижение парциального давления кислорода во время сна, однако ни одна из гипотез в настоящее время не считается доказанной.

Частота СВС в разных странах мира колеблется в пределах от 0,6 до 3,0 на 1000 живорожденных детей. В нашей стране такие статистические данные отсутствуют, хотя исследования по СВС проводятся и многие авторы считают, что изучение СВС весьма актуально и необходимо.

В работе представлен анализ результатов патоморфологического и вирусологического исследования 23 случаев смерти детей в возрасте 17 дней — 2 лет, у которых в направлениях на вскрытие было указано: "найден мертвым в кровати", "внезапная смерть".

Вирусологические исследования проводили в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). Использовали сыворотки, содержащие антитела к широкому набору вирусных антигенов, — краснуха, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, парагриппозные вирусы 1-3-го типов, аденовирусы 10 наиболее распространенных серотипов, вирусы гриппа А1, А2, В, С, кори, Коксаки А 26 серотипов, Коксаки В 6 серотипов; в 2 случаях — *Echo*-вирусы 34 типов. Для диагностики герпетической инфекции использовали моноклональные сыворотки, цитомегаловирусной инфекции — поли- и моноклональные сыворотки, а также быстрый культуральный метод. Всего исследовано 1700 отпечатков 103 органов умерших.

Среди умерших было 14 (60,9%) мальчиков и 9 (39,1%) девочек, из них 6 умерли до 2 мес жизни, 9 — в возрасте 2–4 мес, 4 — на 1-м году жизни и 4 — после 1-го года жизни. Все дети умерли ночью в промежутке от 11 до 8 ч. 14 (60,9%) детей умерли зимой, 5 — весной и 4 — осенью.

Время суток от 12 до 8 ч относят к окружающим факторам риска СВС. Зимой отмечается до 40% летальных исходов [1].

Из анамнестических данных следует, что 17,4% матерей имели низкий социально-экономический и образовательный уровень, проживали в общежитии, коммунальной квартире, отец ребенка — алкоголик. Ряд авторов отмечают, что риск СВС увеличивается именно в таких семьях. Имеются данные, что в группе умерших от СВС достоверно чаще семьи были неполными: мать в разводе, вдова, ребенок родился вне брака [3,7].

Восемь из 23 (34,8%) матерей были моложе 20 лет, повторные роды отмечены у 11 из 23 (47,8%).

Многие авторы указывают, что риск СВС выше у детей, родившихся от матерей в возрасте менее 20 лет, а также у детей от матерей с множественными родами. Частота СВС значительно ниже среди детей, родившихся первыми, и увеличивается при рождении 2–3-го ребенка [8]. *P.S.Spiers* [15] связывает это с тем, что короткие интервалы между беременностями приводят к уменьшению массы тела ребенка при рождении. Однако мы считаем, что здесь имеются некоторые противоречия: если возраст матери меньше 20 лет, то, как правило, это бывает первая беременность и первые роды, т. е. вряд ли среди них имеется большое число много рожавших.

У 22 из 23 был отягощенный акушерский анамнез, и настоящая беременность и роды протекали с осложнениями. Так, у 5 в анамнезе отмечались выкидыши, мертворождения, рождение детей с аномалиями развития. Настоящая беременность у 6 протекала с угрозой прерывания; во время беременности у 3 была анемия, у 8 — токсикоз первой и второй половины беременности, у 6 — нефропатия, у 6 — преэклампсия; у 6 в анамнезе имелись различные хронические заболевания и/или их обострение во время беременности (сахарный диабет, алкоголизм, пиелонефрит, сердечно-сосудистые заболевания и др.); стремительные роды, дородовое излитие вод и длительный безводный промежуток; одна многоплодная беременность, тазовое предлежание. Одна женщина во время беременности перенесла полостную операцию, в 2 случаях роды были оперативными.

Восемь матерей перенесли во время беременности ОРЗ и грипп, из них 4 многократно; в одном случае мать болела краснухой во время беременности и одна имела контакт с больным краснухой в ранние сроки гестации. В 5 случаях ОРЗ и грипп, перенесенные незадолго до родов, вероятно, явились причиной преждевременных родов.

Одиннадцать из 23 (47,8%) родились преждевременно на 24–35-й неделе гестации, 3 из них имели

при рождении малую массу (менее 2500 г), 8 — очень малую массу (1500 г). У 4 родившихся в срок отмечены признаки незрелости, 1 ребенок, имевший при рождении массу тела 3400 г, к моменту смерти в 1 мес 25 дней весил всего 2100 г.

Одиннадцать из 23 умерших детей родились в асфиксии и/или имели синдром дыхательных расстройств и у 39,1% была отмечена низкая оценка по шкале Апгар.

По данным литературы, вышеперечисленные факторы, ведущие к гипоксии плода, относят к пре- и интранатальным факторам риска СВС. По данным *R.S.Naye* и соавт. [13], у внезапно умерших детей наблюдались более низкие показатели по Апгар, малая масса тела при рождении. Недоношенность увеличивает риск СВС в 7–10 раз, при рождении близнецов риск летальных исходов увеличивается [8,9,13].

Из анализа анамнестических данных следует, что хотя бы один из перечисленных факторов риска СВС отмечен во всех 23 случаях, два фактора и более (в среднем 5) отмечены у 19 из 23 (82,6%). Таким образом, также, как и другие исследователи, в каждой паре мать — ребенок мы выявили комплекс социальных и биологических факторов, которые являются универсальными с точки зрения общего неблагоприятного воздействия на организм плода в антенатальном периоде, а также являются факторами, ведущими к гипоксии плода.

При патоморфологическом исследовании у всех умерших были выявлены признаки врожденной генерализованной вирусной болезни смешанной этиологии (краснуха, герпес, цитомегаловирус, энтеровирусы).

В 16 случаях врожденная болезнь носила характер хронически протекающей вирусной инфекции с формированием фетодисплазий (тканевых пороков развития) и множественных неклассифицированных пороков развития органов. В 7 случаях при выявлении экссудативного воспаления, свидетельствующего об остротекущем инфекционном процессе, отмечены признаки альтерации и продуктивного воспаления, а также врожденные аномалии развития органов и фетодисплазии, которые могли развиваться в разные сроки гестации. Эти изменения могли возникнуть как при хроническом персистирующем характере внутриутробной моноинфекции, так и в результате смешанного (одновременного или последовательного) инфицирования разными возбудителями в разные сроки гестации.

Из поражений центральной нервной системы отмечены микро-, макро- и гидроцефалия, микрогирия, гипоплазия долей мозга, вентрикулоэктазия, глиоз вещества головного мозга, склероз мягких мозговых оболочек, атрофия головного мозга, атрофия зрительного нерва, ретинопатия, менингит, энцефалит.

Из поражений сердечно-сосудистой системы наблюдались дэкстропозиция сердца, дефект межжелудочковой перегородки, коарктация аорты, открытый

артериальный проток, общий артериальный ствол, фиброэластоз эндокарда, укорочение и утолщение хордальных нитей, фибромиксоматоз створок митрального и трикуспидального клапанов; гипертрофия миокарда с миогенной дилатацией полостей сердца, интерстициальный продуктивный миокардит.

Отмечены поражения желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы: незавершенный поворот кишечника, общая брыжейка толстой и тонкой кишки, портальный гепатит, метаморфоз печени, вирусная трансформация нефротелия почек, дисплазия почек, поликистоз яичников, а также порок развития нижних конечностей, внутренняя косолапость. В 8 случаях был отмечен выраженный геморрагический компонент, у 8 умерших — отек мозга и у 6 — отек легких.

У 5 умерших антигены вирусов в отпечатках органов не были обнаружены используемым методом. Можно предположить, что по завершении периода репликации эти возбудители элиминировали из организма. Однако, несмотря на отрицательные результаты посмертного вирусологического исследования, в 1 случае 9-месячному ребенку был поставлен диагноз: "рубеолярная фетопатия" на основании данных анамнеза матери, которая перенесла краснуху в ранние сроки гестации. В другом случае диагноз врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции был поставлен на основании выявления продуктивного сиалоаденита (характерного для цитомегаловирусной инфекции) и цитомегаловирусного метаморфоза в органах умершего.

В трех случаях диагноз врожденной вирусной инфекции был поставлен без уточнения этиологии.

В последнее время рассматривается значение инфекционных факторов, которым отводится роль пускового механизма в развитии СВС. Наиболее важным моментом, приводящим к развитию парадоксальных реакций (апноэ во время сна), являются инфекции дыхательных путей. Острые инфекции носа и носоглотки приводят к затрудненному дыханию и гипоксии, а также к повреждению рецепторов дыхательных путей [2,5,10].

В трахее и легком у всех умерших детей отмечены морфологические изменения, характерные для острых респираторных заболеваний. В отпечатках трахеи и легкого методом РНИФ выявлены антигены респираторных вирусов и гриппа. Следует отметить, что признаки ОРЗ без температурной реакции были отмечены только у одного ребенка за 2 нед до смерти.

У 22 умерших детей выявлены острый трахеобронхит и пневмонии различного характера: трахеобронхит был выявлен у 6, острые вирусные пневмонии серозно-десквамативного характера — у 13, вирусно-бактериальные пневмонии — у 3, первичные атипичные пневмонии, более известные как интерстициальные — у 7, в одном случае была пневмония, вызванная грибами. У 5 умерших отмечены одновременно признаки острой вирусной, первичной атипичной и бактериальной пневмоний.

Фиброзирование межальвеолярных перегородок при наличии первичной атипичной вирусной пневмонии свидетельствует о давности процесса, что дает основание предполагать, что такая пневмония имела врожденный характер.

У 4 умерших детей пневмония развилась на фоне различных врожденных аномалий развития бронхов и легких: морфологическая незрелость бронхов и легких, 2- и 4-долевое легкое, неполное разделение легких на доли.

Таким образом, несмотря на то что у всех умерших детей имела место врожденная генерализованная вирусная инфекция с множественными поражениями различных органов и систем, непосредственной причиной смерти были ОРВЗ и грипп с развитием пневмоний различного характера. Мы считаем, что ОВИ дыхательных путей являются не пусковым, а разрешающим фактором танатогенеза.

У 17 из 23 (74,3%) обследованных нами умерших детей были отмечены те или иные изменения в тимусе. В 7 случаях была выявлена аплазия и гипоплазия тимуса и у 10 — тимомегалия, при этом у 2 умерших с тимомегалией была отмечена и дисплазия тимуса.

Некоторые авторы [8] увеличенный тимус у детей раннего возраста расценивают как вариант нормы в этом возрасте, в то время как аплазия и гипоплазия тимуса могут выступать в качестве важной причины смерти. Если учесть, что у всех умерших детей была врожденная генерализованная хроническая вирусная инфекция, можно полагать, что выявленные нами изменения в тимусе (аплазия, гиподисплазия, тимомегалия) свидетельствуют о длительной антигенной стимуляции и являются реакцией тимуса на эту стимуляцию. Наши данные косвенно подтверждают результаты исследований *М.И. Мартыновой и соавт.* [4], которые у детей с перинатальной энцефалопатией и тимомегалией отмечали угнетение клеточного звена иммунитета. При этом снижение функциональной активности лимфоцитов сохранялось довольно длительное время после рождения. Анализ особенностей антенатального развития детей с тимомегалией показал наличие в 74% случаев различных неблагоприятных факторов, которые влияли на внутриутробное состояние плода. По мнению авторов, следствием этого является нарушение адаптации организма к любым дополнительным неблагоприятным факторам, неспособность поддерживать гомеостаз при воздействии различных факторов, а следовательно, повышается риск возникновения различных заболеваний.

Строго говоря, рассматриваемые нами случаи смерти детей, вероятно, нельзя отнести к понятию "внезапной смерти на фоне полного здоровья", которая не могла быть предсказана из анамнеза. Однако, если учесть тот факт, что у 11 из 23 умерших диагноз врожденной вирусной инфекции был поставлен только после проведения патоморфологического и вирусологического исследований, а при жизни врожденная инфекция не была диагностирована, надо

полагать, что по крайней мере у половины умерших не было угрожающего для жизни состояния. Это подтверждают представленные нами ранее данные [6], что диагностика врожденной вирусной инфекции при жизни часто бывает затруднительной.

Мы полагаем, что в ряде исследований, посвященных СВС, недооценивалась важность различных пренатальных факторов риска, ведущих к гипоксии плода. Кроме того, недоношенность, низкая масса тела при рождении, асфиксия, синдром дыхательных расстройств, низкая оценка по шкале Апгар, дисгармоничность развития, расцениваемые рядом авторов как факторы риска по СВС, по нашим данным, могут быть следствием врожденной вирусной или вирусно-бактериальной инфекции. Мы считаем, что таких детей никак нельзя отнести к здоровым детям. Впрочем, это признают и другие авторы. По данным *В.К.Таточенко и соавт.* [7], только 45% внезапно умерших детей были здоровыми. У 48% в анамнезе матерей отмечена патология беременности и родов.

Недоношенные новорожденные с низкой массой тела при рождении, низкой оценкой по шкале Апгар, синдромом дыхательных расстройств и врожденными аномалиями развития от матерей с отягощенным акушерским анамнезом и неблагоприятно протекающими беременностью и родами должны постоянно находиться под особым наблюдением неонатологов и педиатров, так как эти дети впоследствии не могут адекватно реагировать на ОРВЗ и грипп, которые в результате и являются в большинстве случаев непосредственной причиной внезапной, неожиданной или скоропостижной смерти. Представленные нами данные свидетельствуют о том, что дети с врожденной инфекцией являются группой риска по развитию СВС.

В связи с вышеизложенным нельзя не отметить некоторую нечеткость критериев распознавания СВС в общей совокупности случаев неожиданной смерти детей грудного и раннего возраста.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Альтхофф Х.* Синдром внезапной смерти у детей. М.: Медицина. 1983.
2. *Воронцов И.М., Кельмансон И.А.* Синдром внезапной смерти детей 1-го года жизни: биологическая зрелость и пограничные состояния. Педиатрия 1990; 11: 84-91.
3. *Кельмансон И.А., Бельшева Н.В., Кондратенко Е.В. и др.* Клинико-эпидемиологические сопоставления различных вариантов неожиданного наступления смерти детей первого года жизни. Там же 1991; 5: 37-40.
4. *Мартинова М.И., Шишацкая С.Н., Ваганов П.Д., Михеева И.Г.* Влияние перинатальной энцефалопатии на состояние здоровья и некоторые иммунологические особенности детей раннего и старшего возраста с синдромом тимомегалии. Вopr. охр. мат. 1988; 1: 3-8.
5. *Митяева Н.А.* Микробиологические исследования при скоропостижной смерти детей раннего возраста. В кн.: Вопросы судебной медицины. М.; 1971. 111-115.
6. *Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н. и др.* Значение различных вирусных инфекций в невынашивании, мертворождении, перинатальной и младенческой смерти. Педиатрия 1999; 1: 4-10.
7. *Таточенко В.К., Стерлигов Л.А., Гольберг Н.Д. и др.* Об интерпретации причин внезапной смерти. Вopr. охр. мат. 1988; 1: 19-21.
8. *Arschnault P.S.* Maternal and antenatal factors in the risk of sudden infant death syndrome. Am. J. Epidemiol. 1980; 68: 1-9.
9. *Black L., David R.J., Stroillette R.T. et al.* Effect of birth weight and ethnicity on incidence of sudden infant death syndrome. J. Pediatr. 1986; 108: 208-214.
10. *Franciosi R.A.* Respiratory infection as a trigger for sudden infant death syndrome. Minn. Med. 1985; 68 (4): 443-446.
11. *Kurz R., Kenner T., Haidmayer R. et al.* Pathogenetische und praktische aspekte zum plotzlichen kinderstod (SIDS). Kinderärztl. Prax. 1986; 54 (5): 235-242.
12. *Murphy M.F., Campbell M.J., Jenses M.J.* Increased risk of sudden infant death syndrome in older infants. Br. Med. J. 1985; 293: 364-365.
13. *Naye R.L., Xadis S., Drage J.S.* Sudden infant death syndrome: a prospective study. Am. J. Dis. Child. 1976; 130: 1207-1210.
14. *Shaw Ch.M., Siebert J.R., Haas J.E. et al.* Megalencephaly in sudden infant death syndrome. J. Child Neurol. 1989; 4 (1): 39-42.
15. *Spiers P.S.* Previous fatal loss and risk of sudden infant death syndrome in subsequent offspring. Am. J. Epidemiol. 1976; 103: 355-361.

Поступила 05.12.01