

Н.Е. Гималдинова, Е.Н. Игнатъева, О.В. Воробьева, Л.А. Любовцева

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Российская Федерация

Врожденная аномалия центральной нервной системы, ассоциированная с внутриутробным коинфицированием цитомегаловирусом и токсоплазмой: клинический случай

Контактная информация:

Гималдинова Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины ЧГУ им. И.Н. Ульянова

Адрес: 428000, Чебоксары, Московский пр-т, д. 45, тел.: +7 (8352) 45-39-19, e-mail: ruf06@rambler.ru

Статья поступила: 27.02.2020, принята к печати: 19.06.2020

Обоснование. Формирование пороков развития центральной нервной системы (ЦНС) может происходить на фоне внутриутробной инфекции. Соответствующие патоморфологические изменения в структурах ЦНС требуют дополнительного изучения. **Описание клинического случая.** Проведено морфологическое исследование головного мозга трупа ребенка, рожденного после внутриутробного инфицирования токсоплазмой и цитомегаловирусом и погибшего в возрасте 2 лет. Установлены утолщение мягкой мозговой оболочки за счет отека и очагового склероза с мутной поверхностью, распространенный тромбоз продольных, поперечных и верхнего сагиттального венозного синусов, отсутствие мозолистого тела, основной комиссуральной спайки, зияющий третий желудочек мозга и агенезия червя мозжечка, а также смешанная окклюзионная гидроцефалия. При гистологическом исследовании белого вещества головного мозга обнаружен диффузный глиоз с глиальными кистами в перивентрикулярных зонах. В стенке кист идентифицированы псевдоцисты, заполненные токсоплазмами. Отмечены признаки продуктивного васкулита. Для подтверждения связи внутриутробной инфекции с формированием аномалии головного мозга проведено сопоставление патоморфологических изменений головного мозга и внутренних органов с анамнестическими данными ребенка (перенесенная матерью в первой половине беременности токсоплазменная и цитомегаловирусная инфекция, обнаружение аномалии головного мозга у плода при проведении второго ультразвукового скрининга на сроке 21–22 нед гестации) и результатами гистологического исследования плаценты. В плаценте обнаружены патогномичные признаки цитомегаловирусной инфекции и токсоплазмоза: цитомегалические клетки, тромбоз сосудов, ишемические инфаркты, фибриноидный некроз базальной пластинки, гипоплазия плаценты. В строме ворсин хориона, париетальном трофобласте, амнионе, децидуальной ткани выявлены токсоплазменные цисты. **Заключение.** Внутриутробная вирусно-паразитарная инфекция может быть причиной формирования аномалий головного мозга у внутриутробного ребенка. Вместе с тем специфических признаков (цитомегалических клеток типа «совиный глаз») цитомегаловирусной инфекции у ребенка не обнаружено, даже при наличии характерных для этой инфекции патоморфологических изменений в плаценте. Можно предположить, что развитие аномалии головного мозга у ребенка раннего возраста было связано с токсоплазменной инфекцией.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, врожденная пневмония, задержка внутриутробного развития, врожденные пороки развития, центральная нервная система, токсоплазмоз, агенезия, глиальные кисты, псевдоцисты

Для цитирования: Гималдинова Н.Е., Игнатъева Е.Н., Воробьева О.В., Любовцева Л.А. Врожденная аномалия центральной нервной системы, ассоциированная с внутриутробным коинфицированием цитомегаловирусом и токсоплазмой: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2020; 19 (3): 207–213. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2116

ОБОСНОВАНИЕ

Внутриутробная инфекция (ВУИ) остается одной из ведущих причин гибели внутриутробного ребенка, а также заболеваний, ассоциированных с пороками развития и смерти новорожденных [1]. В структуре причин смерти в антенатальном периоде вследствие ВУИ 27% приходится на вирусную инфекцию, 18% — на бактериальную, 26% — на инфекцию смешанной этиологии [1]. В перинатальном периоде ВУИ является причиной более 30% случаев смерти [2]. Помимо этого, наблюдения за развитием детей с врожденными пороками развития показали, что ВУИ ассоциирована с нарушением физического и умственного развития ребенка, а также с высоким риском инфекционных заболеваний уже в течение первых лет жизни [3–5].

Связь ВУИ с формированием пороков развития у внутриутробного ребенка неоднократно описана в литературе [6–8]. Механизм проникновения токсоплазм и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в плаценту сходен, но риск инфицирования и патоморфологические изменения в центральной нервной системе (ЦНС) при этом имеют существенные отличия. Известно, например, что частота инфицирования внутриутробного ребенка при остром токсоплазмозе во время беременности составляет 40% [9, 10], тогда как ЦМВИ трансплацентарно инфицирует от 0,2 до 14% новорожденных [11].

Механизмы повреждающего действия токсоплазм обусловлены экспрессируемым на их поверхности белком PEF (penetration enhancing factor), который способствует адгезии и проникновению паразита в клетку [12].

Фосфолипаза A_2 паразита влияет на фосфолипиды клеточных мембран, приводя к образованию микропор и изменению проницаемости мембран клеток [13]. В эксперименте *in vitro* было показано, что добавление в культуральную среду моноклональных антител к фосфолипазе A_2 ингибирует проникновение токсоплазмы в клетки [14]. При внутриутробном инфицировании токсоплазмой в первую очередь поражаются структуры головного мозга [5, 6], что проявляется развитием микро- или гидроцефалии [5, 6]. В тканях мозга токсоплазмы могут находиться как внутри-, так и внеклеточно [9, 10]. При этом характерна макрофагальная реакция: макрофаги фагоцитируют возбудителей и продукты распада тканей мозга, подвергшихся некротическим изменениям [9, 10]. В сосудах происходит утолщение эндотелия и адвентиции, стаз и тромбоз [10]. В результате тромбоваскулита, преимущественно в коре мозга и в субэпендимальной зоне боковых желудочков, образуются очаги некроза, которые в последующем рассасываются с образованием кист. По периферии некротических очагов происходит разрастание глии с уплотнением ткани мозгового вещества. Сосудистые сплетения и мягкие оболочки головного мозга чаще всего склерозируются. Вместе с этим происходит кальциноз некротических очагов. В эпендиме, мягких мозговых оболочках, прилежащих к очагам обызвествления, развивается реактивный воспалительный процесс, преимущественно продуктивного характера [10].

При ЦМВИ нарушается гестационная трансформация трофобласта и ворсин хориона [11]. Такие деструктивные процессы развиваются вследствие активации медиаторов воспаления (интерлейкинов 6, 8). Кроме того, отмечается снижение концентрации плацентарного лактогена, эстрадиола, эстриола, прогестерона, что коррелирует со снижением содержания их предшественника — холестерина [11, 15, 16], необходимого для построения мембран, синтеза гормонов и нормального развития плода.

Поражение нервной системы наиболее характерно при раннем инфицировании цитомегаловирусом [7, 11] с развитием деструктивных процессов в астроцитарной глии [11, 17, 18]. Этот вирус обладает полигистiotропностью. По данным патоморфологических исследований, у детей с врожденной цитомегалией преобладают эмбриопатии, развиваются пороки внутренних органов, в т.ч. пороки сердца, пневмопатии, аномалии желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей [3, 5].

Из приведенных данных следует, что врожденные ЦМВИ и токсоплазменная инфекция остаются актуальной проблемой педиатрии ввиду тератогенного потенциала возбудителей и высокого риска возникновения врожденных пороков развития. Ранее, насколько нам известно, подробное морфологическое описание результатов влияния указанных внутриутробных инфекций на ЦНС у детей раннего возраста не проводилось.

В связи с этим **целью** представленного ниже секционного случая стало патоморфологическое описание врожденной аномалии ЦНС, развившейся у ребенка в результате его внутриутробного коинфицирования токсоплазмой и ЦМВИ.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Труп ребенка мужского пола, биологический (календарный) возраст 2 года 24 сут с рождения, направлен на патологоанатомическое вскрытие с заключительным клиническим диагнозом (согласно истории болезни).

- **Основное заболевание.** Другие уточненные поражения центральной нервной системы. Последствия перинатального поражения ЦНС смешанного генеза (гипоксически-инфекционного). Детский церебральный паралич. Спастическая тетраплегия. Спастический тетрапарез 2-й ст., псевдобульбарный синдром. Врожденный порок развития головного мозга (агенезия мозолистого тела, червя мозжечка), лик-

Natalia E. Gimaldinova, Yevgenia N. Ignatieva, Olga V. Vorobyova, Lyubov A. Lyubovtseva

Chuvash State University n.a. I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation

Congenital Anomaly of Central Nervous System Associated with Antenatal Coinfection with Cytomegalovirus and Toxoplasma: Clinical Case

Background. The development of central nervous system (CNS) malformations may occur due to antenatal infection. Specific pathomorphological changes in CNS structures require further study. **Clinical Case Description.** The autopsy morphological study of the brain of a child who had antenatal toxoplasma and cytomegalovirus infections and who died at the age of 2 years was performed. Thickening of the pia mater with cloudy surface due to edema and focal sclerosis, generalized thrombosis of superior sagittal sinus, sinus rectus and sinus transverses, absence of corpus callosum, major commissural fibers, opened third ventricle and vermis of cerebellum agenesis, as well as mixed forms of obstructive hydrocephalus were revealed. Diffuse gliosis with glial cysts in the periventricular zones were revealed at histological examination of the alba. Pseudocysts filled with toxoplasms were identified in the cysts' wall. Signs of productive vasculitis were noted. Comparison of pathomorphological changes in the brain and internal organs with anamnestic data of the patient (toxoplasma and cytomegalovirus infection during recent pregnancy, brain abnormality of the fetus on the second ultrasound screening at 21–22 weeks of gestation) and the results of histological examination of placenta was carried out to prove the correlation of antenatal infection with the development of brain anomalies. Pathognomonic signs of cytomegalovirus infection and toxoplasmosis were revealed in the placenta: cytomegalic cells, vascular thrombosis, white infarcts, fibrinoid necrosis of basal lamina, placental hypoplasia. Toxoplasmic cysts were detected in chorionic villae stroma, parietal trophoblast, amnion, decidua tissue. **Conclusion.** Antenatal viral-parasitic infection may be the cause of brain anomalies of the fetus. However, the child had no specific signs of cytomegalovirus infection (such as cytomegalic cells — owl eye cells), even when the placenta had pathomorphological changes typical for this infection. It can be assumed that the development of brain anomaly in this child could be associated with toxoplasma infection.

Key words: antenatal infection, congenital pneumonia, intrauterine growth retardation, congenital anomalies, central nervous system, toxoplasmosis, agenesis, glial cysts, pseudocysts

For citation: Gimaldinova Natalia E., Ignatieva Yevgenia N., Vorobyova Olga V., Lyubovtseva Lyubov A. Congenital Anomaly of Central Nervous System Associated with Antenatal Coinfection with Cytomegalovirus and Toxoplasma: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (3): 207–213. doi: 10.15690/vsp.v19i3.2116

ворная киста медиальных отделов средней черепной ямки, ретроцеребеллярная киста. OS — врожденный микрофтальм. OD — субатрофия зрительного нерва. Задержка нервно-психического развития.

- **Конкурирующее заболевание.** Двусторонняя верхнедолевая бронхопневмония, тяжелое течение. Дыхательная недостаточность 3-й ст.
- **Осложнения основного заболевания.** Легочный сепсис (энцефалит, миокардит, гепатопатия, нефрит), полиорганная недостаточность (церебральная недостаточность, кардиоваскулярная недостаточность, дыхательная недостаточность 3-й ст., острая почечная недостаточность, парез кишечника, печеночная недостаточность). Отек и дислокация головного мозга.
- **Сопутствующие заболевания.** Симптоматическая генерализованная эпилепсия. Дисплазия соединительной ткани. Множественные стигмы дизэмбриогенеза. Малая аномалия развития сердца: открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка. Пупочная грыжа. Вторичное иммунодефицитное состояние.

Из медицинской документации (амбулаторной карты ребенка и истории болезни) известно, что ребенок от 2-й беременности у матери 27 лет с отягощенным соматическим анамнезом (хронический гастрит, тонзиллит). В первой половине беременности (на 9–10-й нед) при постановке на учет в женской консультации у матери был получен положительный анализ крови на токсоплазму (IgM, отношение S/CO, 4,3 (норма 0–0,80), IgG — 23 МЕ/мл, норма 0–1,0) и цитомегаловирус (IgM, отношение S/CO, 2,78 (норма 0–0,70), IgG — 122 Ед/мл, норма 0–0,50). Было выяснено, что возможным источником инфекции могла стать проживающая в семье кошка. Несмотря на предупреждение женщины о возможных последствиях для ребенка, от проведения специфической терапии она отказалась.

При ультразвуковом скрининге в 11–12 нед диагностировано многоводие, которое сохранялось на протяжении всей беременности. Во 2-ю половину беременности при проведении антенатального ультразвукового скрининга у внутриутробного ребенка (21–22 нед) был выявлен порок развития головного мозга. Родителям было предложено прерывание беременности, от которого они отказались.

Ребенок родился доношенным (на 40-й нед беременности): по шкале APGAR (на 1-й и 5-й мин) — 5/6 баллов,

с антропометрическими признаками задержки внутриутробного развития II ст. по гипопластическому типу (масса при рождении 2485 г, длина — 48 см). При гистологическом исследовании плаценты выявлено (рис. 1): цитомегалические клетки, тромбоз сосудов, ишемические инфаркты, кровоизлияния в межворсинчатом пространстве, фибриноидный некроз базальной пластинки, гипоплазия плаценты, продуктивно-пролиферативный виллузит и очаговый базальный децидуит; множественные токсоплазменные цисты в строме ворсин хориона, париетальном трофобласте, амнионе, децидуальной ткани.

Заключение: высокий риск по антенатальному инфицированию, нарушению созревания внутренних органов, врожденным порокам развития, гипоксического поражения ЦНС.

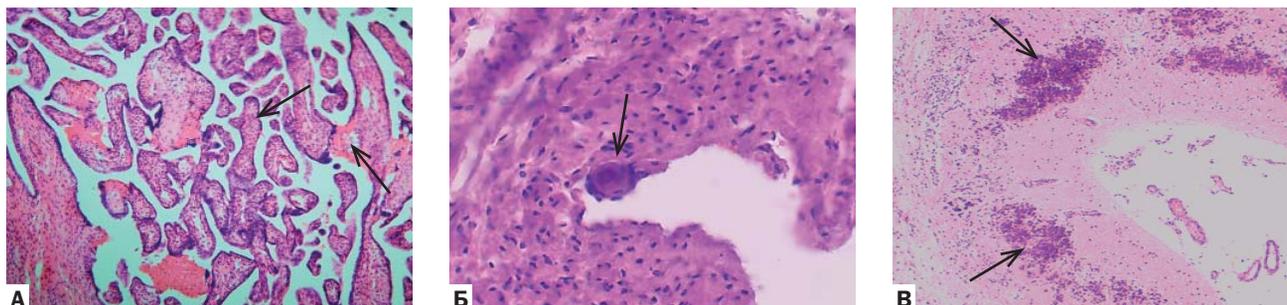
С рождения состояние ребенка расценено как тяжелое, обусловленное врожденной аномалией ЦНС (череп деформирован, неправильной формы, захождение теменных костей на лобную; глазные щели $D > S$, слева — рудимент глазного яблока; глотательный рефлекс отсутствовал). С рождения находился на искусственной вентиляции легких, попытки перевода на NCPAP (Nasal Continuous Positive Airway Pressure — неинвазивная система вентиляции) были неэффективны, самостоятельное дыхание отсутствовало. В возрасте 1 года 10 мес у ребенка появился судорожный синдром (стойкие тонико-клонические судороги с цианозом и падением сатурации кислорода до 60–70%, купируемые введением реланиума и натрия оксипутирата), дыхательная недостаточность 3-й ст., генерализованный врожденный инфекционный процесс (ВУИ), задержка внутриутробного развития.

Лабораторные исследования

Кислотно-основное состояние (возраст 1 год 10 мес): pCO_2 — 53,8 мм рт. ст. (при норме 32–45), pO_2 — 74 мм рт. ст. (при норме 83–108), Hct — 41% (при норме 37–40), Ca^{++} — 1,43 ммоль/л (при норме 1,15–1,33), $ctCO_2$ (B) — 20,4 ммоль/л (при норме 22–28), sO_2 — 93,3% (при норме 94–98), ctO_2 — 17,2 ммоль/л (при норме 8,4–9,9). Уровни pH, Na^+ , Ka^+ , cCl: ctHb, $cHCO_3$ (P), $cHCO_3$ (P, st), cBase (B), cBase (Ecf), cBase (B, ox), cBase (Ecf, ox) и $ctCO_2$ (B) находились в пределах референсных значений.

Клинический анализ мочи (возраст 2 года 20 сут): эритроциты — 7–8 в п/зр (при норме до 5), уробилино-

Рис. 1. Гистологические препараты плаценты
Fig. 1. Tissue specimens of placenta



Примечание. А — хроническая плацентарная недостаточность, редукция сосудов терминальных ворсин, очаговый гнойно-некротический виллузит (отмечено стрелками). Б — эндотелиальная клетка (отмечена стрелкой) пупочной вены с цитомегаловирусной трансформацией (клетка типа «совиный глаз»). В — постинфекционные субэпидимальные кисты с дистрофическим обызвествлением в их стенках (отмечены стрелками). Во всех случаях окрашено гематоксилином-эозином. Ув.: об. 10 (А, В), 40 (Б); ок. 10. Источник: Гималдинова Н.Е. и соавт., 2020.

Note. А — chronic placental insufficiency, vessels reduction in acroteric villus, focal purulent-necrotic villitis (arrows). Б — endothelial cell (arrow) of umbilical vein with cytomegalovirus changes (owl eye cell). В — post-infectious subepidymal cysts with petrification in the walls (arrows). Hematoxylin-eosin staining. PHF: 10 (A, B), 40 (C); 10. Source: Gimaldinova N.E. et al., 2020.

ген положит. (в норме отр.), лейкоциты — 15–18 в п/зр (при норме до 10), аскорбиновая кислота — 25 мг/дл (при норме 1,93–21).

Клинический анализ крови (возраст 2 года 20 сут): лейкоциты — 26×10^9 /л (при норме 5–12), гемоглобин — 95 г/л (при норме 110–140), средний объем эритроцитов (MCV) — 73,8 фл (при норме 77–79), гематокрит (Ht) — 25% (при норме 37–44), тромбоциты — 529×10^9 /л (при норме 160–390), СОЭ — 27 мм/ч (при норме 4–12). Число эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, а также число базофилов, эозинофилов, уровень п/я и с/я нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов находились в пределах референсных значений.

Коагулограмма (возраст 2 года 20 сут): протромбиновое время — 12 с (при норме 14–17). Значения протромбинового индекса, международного нормализованного отношения, тромбинового времени, фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени находились в пределах референсных значений.

Инструментальные исследования

Нейросонография (возраст 1 год 10 мес): агенезия мозолистого тела и червя мозжечка, ликворная киста медиальных отделов средней черепной ямки, ретроцеребеллярная киста.

Рентгенологическое исследование легких (возраст 2 года 20 сут): острая пневмония с локализацией в нижней доле левого легкого.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек (возраст 2 года 20 сут): эхопризнаки гепатомегалии, асимметрии размеров почек, пиелозктазии, диффузных изменений паренхимы с обеднением кровотока при цветном доплеровском картировании обеих почек, конкрементов левой почки, множественных мелких гиперэхогенных включений в паренхиме правой почки.

Электрокардиограмма (возраст 2 года 20 сут): ритм синусовый, частота сердечных сокращений — 125–136 уд./мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Электрокардиологические признаки нагрузки на правое предсердие. Сглаженные зубцы Т в V_{3-5} , низкоамплитудные в первом стандартном отведении и V_6 . Не исключается гипертрофия правого желудочка (по S-типу).

Консультации (заключения) специалистов (источник — история болезни)

Генетик (возраст ребенка 10 мес): кариотип в норме. Выставлен диагноз «Врожденный порок развития ЦНС — агенезия мозолистого тела и червя мозжечка».

Офтальмолог (возраст ребенка 2 года 22 сут): ОУ-атрофия зрительного нерва, лагофтальм, сухой кератоконъюнктивит (H47.2 Атрофия зрительного нерва).

Кардиолог (возраст ребенка 2 года 22 сут). Вторичная артериальная гипертензия 1-й ст. Малые аномалии развития сердца (МАРС): дополнительная хорда левого желудочка (ДХЛЖ). Недостаточность кровообращения 2а (I15 Вторичная гипертензия).

В раннем неонатальном периоде поставлен клинический диагноз «Врожденный порок развития ЦНС. Агенезия мозолистого тела, червя мозжечка. Церебральная ишемия 3-й ст., судорожный синдром. ВУИ, врожденная пневмония, дыхательная недостаточность 1–2-й ст. Персистирующие фетальные коммуникации: открытое овальное окно. Задержка внутриутробного развития по гипопластическому типу», с которым ребенок проходил постоянное стационарное лечение до 1-го года жизни. Диагнозы ЦМВИ и токсоплазменной инфекции ребенку

выставлены не были, этиотропная терапия инфекций не проводилась. В возрасте 1 года пациенту поставлен диагноз «Детский церебральный паралич. Спастическая тетраплегия. Аспирационный синдром». Необходимо отметить, что больного с рождения выхаживали в условиях стационара, он 4 раза перенес нозокомиальный сепсис, на высоте тонико-клонических судорог появлялись неоднократные апноэ. Во время последней госпитализации развился легочный сепсис с летальным исходом.

Патологоанатомическое исследование

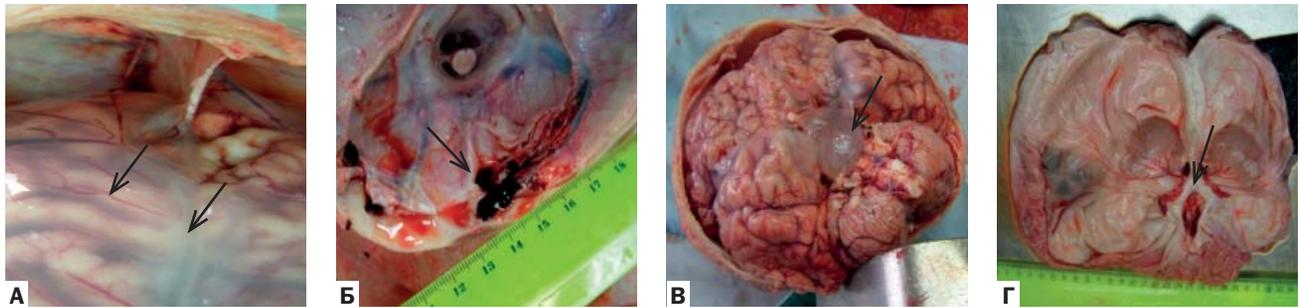
При проведении исследования применена стандартная методика вскрытия полости черепа детей раннего возраста, предназначенная для сохранения неповрежденными синусов твердой мозговой оболочки. Разрез мягких тканей осуществляли по методике С.А. Громова [19], распил костей черепа — по методу И.В. Буяльского [19]. Извлечение головного мозга производили путем заведения указательного и среднего пальцев левой руки под лобные доли больших полушарий, при этом приподнимали доли полушарий над основанием черепа, а затем пересекали с помощью скальпеля обонятельные тракты и зрительные нервы. Полушария мозга при этом придерживаются при помощи левой руки [19].

При проведении измерений трупа ребенка установлено следующее: фактическая длина тела — 84 см, масса тела — 9 кг; выраженный дефицит массы тела — ИМТ $12,7 \text{ кг/м}^2$ (дефицит массы тела 23%). При внешнем осмотре трупа ребенка обращает на себя внимание неравномерное распределение подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу (преимущественно на лице, шее, груди, животе), со стороны костной системы — левосторонний груднопоясничный S-образный кифосколиоз, аномалия (отсутствие) малых и больших коренных зубов на верхней и нижней челюсти, вестибулярное отклонение нижнего правого клыка, множественные тремы между зубами, аномалия формы верхних резцов. Со стороны глазных щелей — дефект роговицы левого глаза по типу складки, образованной с внутренней стороны глаза.

Стигмы дизэмбриогенеза: монолатеральный орбитальный гипертелоризм, визуальная асимметрия расстояния между глазными щелями, длина правой глазной щели 2,5 см, левой — 1,9 см, асимметрия черепа, гипертелоризм и монголоидная форма глазных щелей, короткая шея с широким основанием, выступающий лоб справа, короткая уздечка, готическое небо, брахидактилия 3-го пальца рук и 1-го пальца стоп.

При исследовании трупа также обнаружено: мягкая мозговая оболочка утолщена за счет отека и очагового склероза, с мутной поверхностью объемом 8 мл (рис. 2, А). Выявлен тромбоз продольных, поперечных, верхнего сагиттального венозного синусов (рис. 2, Б). В их просветах сгустки крови темно-красного цвета, выдавливаются при надавливании в виде «червячков». Средние и задние черепные ямки неправильной формы, левая черепная ямка более углублена по сравнению с правой. В проекции средней черепной ямки на базальной поверхности головного мозга определяется полостное тонкостенное образование с полупрозрачным содержимым размерами $3,5 \times 3,0 \times 0,5$ см (врожденная арахноидальная киста) (рис. 2, В). Мозолистое тело визуально не определяется, наблюдается отсутствие основной комиссуральной спайки, в результате чего третий желудочек мозга был открыт с размерами $0,7 \times 0,5$ см. Обнаружена агенезия червя мозжечка, смешанная окклюзионная гидроцефалия (размеры правого бокового желудочка $9,5 \times 4,0 \times 1,6$, левого — $9,5 \times 5,0 \times 0,6$ см, диаметр сильвиева водопро-

Рис. 2. Макроскопическое описание препарата головного мозга
Fig. 2. Macroscopic description of brain specimen



Примечание. А — отек и очаговый склероз мягкой мозговой оболочки с мутной поверхностью. Б — тромбоз продольных, поперечных, верхнего сагиттального венозного синусов. В — врожденная арахноидальная киста в проекции средней черепной ямки на базальной поверхности головного мозга; Г — открытый третий желудочек мозга и агенезия червя мозжечка.

Источник: Гималдинова Н.Е. и соавт., 2020.

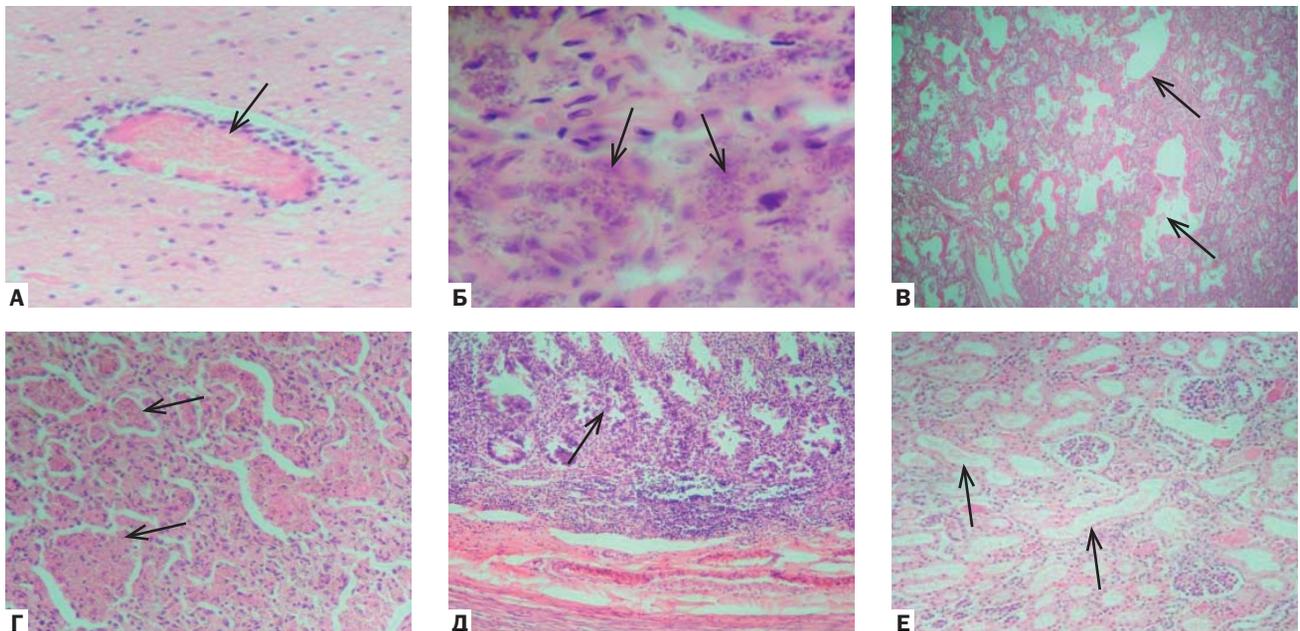
Note. А — edema and focal sclerosis of pia mater with cloudy surface. Б — thrombosis of superior sagittal sinus, sinus rectus and sinus transversus. В — congenital arachnoid cyst in the projection of middle cranial fossa on the basal surface of the brain. Г — opened third ventricle and vermiform agenesis. Source: Gimaldinova N.E. et al., 2020.

вода — 2 мм) (рис. 2, Г). Со стороны сердечно-сосудистой системы обращают на себя внимание открытое овальное окно (0,2 см), концентрическая гипертрофия правого желудочка (масса сердца — 62,3 г, желудочковый индекс — 1,25 при норме 0,52); периметры правого атрио-вентрикулярного отверстия — 6,5 см (при норме 5,4), левого атрио-вентрикулярного отверстия — 5,5 см (при норме 5,5), аорты — 2,5 см (при норме 3,3), легочного ствола — 4,5 см (при норме 3,2). Во внутренних органах имеется венозный застой, двусторонний гидроторакс (по 30 мл), «мускатная» печень.

При исследовании *органов дыхания*: в просвете трахеи пристеночно располагаются густые вязкие слизистые массы светло-желтого цвета, спускающиеся в просвет главных и долевых бронхов, закупоривающие их просветы. Масса правого и левого легкого — 146 и 115 г соответственно (при норме правого 124, левого — 101 г), плавательная проба — отрицательная. Легкие плотной консистенции.

При *гистологическом исследовании* аутопсийного материала белого вещества головного мозга обнаружен продуктивный васкулит, в просветах сосудов — нити

Рис. 3. Гистологическое исследование аутопсийного материала
Fig. 3. Histopathological examination autopsy material



Примечание. А — диффузный глиоз мозгового вещества; в просвете сосуда (отмечено стрелкой) нити гриба рода *Candida*.

Б — псевдоцисты в стенке глиальных кист, заполненные токсоплазмами. В — гиалиновые мембраны 2–3-суточной давности, ателектазы и дистелектазы легких. Г — фибринозно-гнойный экссудат в альвеолах с явлениями организации. Д — гистологическая картина продуктивного энтероколита с десквамацией слизистой оболочки. Е — гистологическая картина тубулоинтерстициального нефрита.

Окрашивание гематоксилином-эозином. Ув. об. 20–40; ок. 10. Источник: Гималдинова Н.Е. и соавт., 2020.

Note. А — diffuse gliosis of brain matter; in the lumen of vessels (arrow) fibers of *Candida*. Б — pseudocysts filled with toxoplasms in the cysts' wall. В — hyaline membranes over 2–3 days, atelectasises and dypelectasises of lungs. Г — fibro-purulent exudate in alveoli with signs of organisation. Д — microscopic state of productive enterocolitis with mucous membrane desquamation. Е — microscopic state of tubulo-interstitial nephritis. Hematoxylin-eosin staining. PHF 20–40; 10. Source: Gimaldinova N.E. et al., 2020.

гриба *Candida*, в веществе мозга — диффузный глиоз (рис. 3, А), в перивентрикулярных зонах просматриваются глиальные кисты, в стенке которых выявляются псевдоцисты, заполненные токсоплазмами (рис. 3, Б).

Микроскопически (в отдельных сегментах легочной паренхимы) — гиалиновые мембраны 2–3-суточной давности, ателектазы и дистелектазы (рис. 3, В); большая часть альвеол содержит фибринозно-гнойный экссудат с явлениями организации (рис. 3, Г). При бактериальном исследовании легких бактериальная микрофлора не выявлена.

Со стороны *пищеварительного тракта* гистологическая картина соответствовала продуктивному энтероколиту с десквамацией слизистой оболочки на фоне острых дисциркуляторных нарушений (рис. 3, Д). Микроскопически в почках были обнаружены признаки тубулоинтерстициального нефрита (рис. 3, Е).

По результатам патологоанатомического исследования был выставлен патологоанатомический диагноз (код по МКБ-10 Q07.9) (публикуется с сокращениями).

- **Основное заболевание.** Врожденный порок центральной нервной системы: агенезия мозолистого тела и червя мозжечка, врожденная арахноидальная киста на базальной поверхности головного мозга в проекции средней черепной ямки.
- **Фоновое заболевание.** Хроническая форма токсоплазмоза: псевдоцисты в веществе головного мозга; глиальные микрокисты в субэпендимальных зонах больших полушарий мозга; распространенный глиоз; смешанная окклюзионная гидроцефалия, стадия компенсации, стеноз силвиева водопровода; субатрофия глазного яблока и зрительного нерва слева; тубулоинтерстициальный нефрит.
- **Осложнения основного заболевания.** Легочная гипертензия. Вторичное иммунодефицитное состояние (акцидентальная трансформация тимуса 5-й ст. (масса — 16,7 г), гипоплазия фолликулов селезенки и регионарных лимфатических узлов, гипоплазия мозгового вещества надпочечников). Кандидозная септикопиемия. ДВС-синдром (гиалиновые и фибриновые тромбозы в сосудах паренхиматозных органов). Тромбоз продольного, поперечного, верхнего сагиттального венозных синусов. Отек и набухание головного мозга с вклиниванием ствола и миндалин мозжечка в затылочное отверстие.

При сопоставлении основного посмертного клинического и патологоанатомического диагнозов выявлено их расхождение 2-й категории (неправильное оформление заключительного клинического диагноза).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы, развивающийся мозг эмбриона и внутриутробного ребенка имеет свои критические периоды развития, или периоды повышенной ранимости [20, 21]. Стадия внутриутробного развития, в период которой произошло инфицирование, определяет характер и степень тяжести инфекционного процесса у внутриутробного ребенка [6]. Золотым стандартом диагностики ВУИ, в частности ЦМВИ и токсоплазмоза, является гистологическое исследование последа [15, 20]. В нашем исследовании в плаценте были выявлены специфические маркеры существующих инфекций (ЦМВИ и токсоплазмоза): цитомегалические клетки, тромбоз сосудов, ишемические инфаркты, кровоизлияния в межворсинчатом пространстве, фибриноидный некроз базальной пластинки, гипоплазия плаценты, продуктивно-пролиферативный вил-

лузит и очаговый базальный децидуит. Кроме того, обнаружены токсоплазменные цисты в строме ворсин хориона, париетальном трофобласте, амнионе, децидуальной ткани. Эти признаки являются достоверным свидетельством наличия ЦМВИ и токсоплазменного инфицирования плаценты. Выраженные патологические изменения в плаценте возникают, как правило, после разрыва и диссеминации токсоплазменных псевдоцист, последующего развития локальных сосудисто-клеточных реакций и внутриутробного инфицирования с формированием пороков ЦНС, поскольку токсоплазмы тропны к клеткам ЦНС [22]. Образование цитомегалических клеток сопровождается интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, развитием узелковых инфильтратов, фиброза и аномалий развития структур ЦНС [7, 16], что мы и наблюдали в нашем клиническом случае. Поскольку структурная целостность сосудистой сети головного мозга слабая, это приводит к появлению арахноидальных кист с последующим заполнением их спинномозговой жидкостью. По некоторым данным, при токсоплазменной инфекции происходят развитие перивентрикулярной лейкомаляции, миграционные нарушения (лиссэнцефалия и полимикрогирия) и гипоплазия мозжечка [10]. При проникновении возбудителя в ткани эмбриона или внутриутробного ребенка тератогенный эффект развивается при непосредственном влиянии на клетки (цитоллиз), что нарушает дифференцировку тканей или вызывает воспалительную реакцию. Как известно, информативным и достоверным методом определения ВУИ является окраска гематоксилином и эозином. По результатам проведенного нами гистологического исследования аутопсийного материала специфических признаков ЦМВИ у ребенка обнаружено не было, несмотря на наличие характерных для этой инфекции патоморфологических изменений плаценты и данных о заболевании и отсутствии этиотропного лечения женщины во время беременности. В связи с этим можно предположить, что инфицирование токсоплазмой более опасно, нежели перинатальная ЦМВИ, поскольку ее патоморфологические признаки были выявлены не только в плаценте, но и в структурах головного мозга ребенка раннего возраста. Таким образом, учитывая более высокий риск проникновения через плаценту токсоплазмы по сравнению с ЦМВИ, можно предположить ее доминирующее значение в формировании пороков развития ЦНС. Это предположение согласуется с данными, согласно которым у выживших детей с врожденным токсоплазмозом формируются тяжелые инвалидизирующие последствия поражения ЦНС и глаз в виде окклюзионной гидроцефалии, детского церебрального паралича, полной или частичной слепоты, церебрастенических расстройств [2, 3, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для предупреждения развития неблагоприятных перинатальных исходов у новорожденных и детей раннего возраста, а также снижения рисков ВУИ следует отметить необходимость строгого соблюдения стандарта обследования всех женщин на TORCH-инфекции не только во время беременности, но и на этапе ее планирования. В случае развития заболеваний данного спектра у беременных следует ориентировать их на обязательное проведение этиотропного лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н. Е. Гималдинова

<https://orcid.org/0000-0003-2475-3392>

Е. Н. Игнатъева

<https://orcid.org/0000-0003-1021-5593>

О. В. Воробьева

<https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>

Л. А. Любовцева

<https://orcid.org/0000-0002-2818-568X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Ходжаева Ф.Г., Кузиева Г.А., Мамаджанова Ш.К. Анализ перинатальных исходов у женщин с внутриутробным риском инфицирования плода // *Молодой ученый*. — 2015. — № 23 (103). — С. 389–392. [Khodzhaeva FG, Kuzieva GA, Mamadzhanova ShK. Analiz perinatal'nykh iskhodov u zhenshchin s vnutriutrobnym riskom infitsirovaniya ploda. *Molodoi uchenyi*. 2015;23(103):389–392. (In Russ).] Доступно по <https://moluch.ru/archive/103/23538/>. Дата обращения: 25.06.2020.
2. Batra P, Batra M, Singh S. Epidemiology of TORCH Infections and Understanding the Serology in Their Diagnosis. *J Fetal Med*. 2020;7:25–29. doi: 10.1007/s40556-019-00232-8.
3. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabanas F, et al. A prognostic neonatal neuroimaging scale for symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Neonatology*. 2016;110(4): 277–285. doi: 10.1159/000446690.
4. Газазян М.Г., Стребкова Е.Д. Факторы риска реализации внутриутробной инфекции у новорожденного // *Здоровье и образование в XXI веке*. — 2016. — Т. 18. — № 12. — С. 83–86. [Gazazyan MG, Strebkova ED. Clinical and morphological parallels in cases of intrauterine infection. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016;18(12):83–86. (In Russ).]
5. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Кабулова М.А., Косторная И.В. Клинические и морфологические особенности пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2015. — Т. 60. — № 3. — С. 50–57. [Barycheva LYu, Golubeva MV, Kabulova MA, Kostornaya IV. Clinical and morphological characteristics of malformations in infants with congenital cytomegalovirus infection and congenital toxoplasmosis. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;60(–3):50–57. (In Russ).]
6. Chaurasia B, Chaudhury D, Raut VK, et al. Congenital TORCH Infections in Pediatric Patients and their Proximity to Anterior Circulation Territories of Brain: An Observational Study with Case Illustrations. *EC Neurology*. 2019;11(2):143–154.
7. Sanchez TR, Datlow MD, Nidecker AE. Diffuse periventricular calcification and brain atrophy: A case of neonatal central nervous system cytomegalovirus infection. *Neuroradiol J*. 2016;29(5):3146. Doi:10.1177/1971400916665372.
8. Frenkel LD, Gomez F, Sabahi F. The pathogenesis of microcephaly resulting from congenital infections: why is my baby's head so small? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(2):209–226. doi: 10.1007/s10096-017-3111-8.
9. Пронько Н.В. Врожденный токсоплазмоз в работе практического врача // *Журнал ГрГМУ*. — 2017. — Т. 15. — № 5. — С. 586–588. [Pron'ko NV. Congenital toxoplasmosis in clinician's practice. *Zhurnal GrGMU*. 2017;15(5):586–588. (In Russ).] doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-586-588.
10. Зверева И.С., Климентьев В.В., Товажнянская В.Д., Сакал А.А. Случай врожденного токсоплазмоза из практики детского патологоанатома // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. — 2017. — Т. 17. — № 3. — С. 319–322. [Zvereva IS, Kliment'ev VV, Tovazhnyanskaya VD, Sakal AA. Case of congenital toxoplasmosis in practice of paediatric pathologist. *Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny: Vestnik Ukrainkoi meditsinskoi stomatologicheskoi akademii*. 2017; 17(3):319–322 (In Russ).]
11. Петров Ю.А., Блесманович А.Е., Алехина А.Г. Беременность, роды, состояние плода и новорожденного у матерей с цитомегаловирусной инфекцией (обзор литературы) // *Здоровье и образование в XXI веке*. — 2018. — Т. 20. — № 5. — С. 20–24. [Petrov YuA, Blesmanovich AE, Alekhina AG. Pregnancy, childbirth, a fetus and newborn from mothers with cytomegalovirus infectio (review). *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2018;20(5):20–24. (In Russ).] doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5-20-24.
12. Norrby R. Immunological Study on the Host Cell Penetration Factor of *Toxoplasma gondii*. *Infect Immun*. 1971;3(2):278–286.
13. Юсупова М.Т. Современные представления об этиопатогенезе и эпидемиологии токсоплазмозной инвазии // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2014. — Т. 9. — № 6. — С. 124–128. [Yusupova MT. Modern concept of ethiopathogenesis and epidemiology of toxoplasmosis. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2014;9(6):124–128. (In Russ).]
14. Романова Ю.М., Грачева Л.И., Бенедиктов И.И. и др. Выявление возбудителя токсоплазмоза методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при моделировании острой инвазии на лабораторных животных // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. — 2001. — № 4. — С. 51–54. [Romanova YuM, Gracheva LI, Benediktov II i dr. Vyyavlenie vzbudatelya toksoplazmoza metodom polimeraznoj cepnoj reakcii (PCR) pri modelirovanii ostroj invazii na laboratornykh zhivotnykh. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2001;4:51–54. (In Russ).]
15. Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Ишутина Ю.Л., Шалатонин М.П. Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики врожденного токсоплазмоза // *Детские инфекции*. — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 45–49. [Savenkova MS, Balakireva GM, Ishutina YuL, Shalatonin MP. Modern Aspects of Diagnostics, Treatment and Prevention of Congenital Toxoplasmosis. *Detskie infekcii*. 2017;16(2):45–49. (In Russ).] doi: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-45-49.
16. Кистенева Л.Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии // *Детские инфекции*. — 2013. — Т. 12. — № 3. — С. 44–47. [Kisteneva LB. The Role of CMV Infection in Formation of Perinatal Pathology. *Detskie infekcii*. 2013;12(3):44–47. (In Russ).]
17. Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev*. 2016;38(2):209–216. doi: 10.1016/j.braindev.2015.08.003.
18. Elders PND, Veld J, Termote J, et al. Congenital cytomegalovirus infection and the occurrence of cystic periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol*. 2018;79:59-60. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.10.016.
19. Клевно В.А., Кислов М.А., Эрлих Э. Секционная техника и технологии исследования трупов. — М.: Ассоциация судебно-медицинских экспертов; 2019. — 232 с. [Klevno VA, Kislov MA, Erlikh E. *Sektsionnaya tekhnika i tekhnologii issledovaniya trupov*. Moscow: Assotsiatsiya sudebno-meditsinskikh ekspertov; 2019. — 232 p. (In Russ).]
20. Послова Л.Ю., Ковалишена О.В. Проблема диагностики внутриутробных инфекций // *Медицинский альманах*. — 2016. — № 3 (43). — С. 57–61. [Poslova LYu, Kovalishena OV. The issue of diagnostics of intrauterine infections. *Medicinskij al'manah*. 2016;3(43):57–61. (In Russ).]
21. Gunjan S, Deborah L. Prenatal-postnatal correlations of brain abnormalities: how lesions and diagnoses change over time. *J Pediatr Neuroradiol*. 2012;1(3):171–184. doi: 10.3233/PNR-2012-027.
22. Cabral CM, Tuladhar T, Dietrich HK, et al. Neurons are the Primary Target Cell for the Brain-Tropic Intracellular Parasite *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathog*. 2016;12(2):e1005447. doi: 10.1371/journal.ppat.1005447.