

Клинические и морфологические особенности пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями

Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, М.А. Кабулова, И.В. Косторная

Ставропольский государственный медицинский университет

Clinical and morphological characteristics of malformations in infants with congenital cytomegalovirus infection and congenital toxoplasmosis

L.Yu. Barycheva, M.V. Golubeva, M.A. Kabulova, I.V. Kostornaya

Stavropol State Medical University

Проведен ретроспективный анализ результатов наблюдения детей раннего возраста с внутриутробными инфекциями и пороками развития. В 127 случаях у детей с пороками развития диагностирована врожденная цитомегаловирусная инфекция, в 69 – врожденный токсоплазмоз. Целью исследования явилась характеристика пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями. Выявлено, что у детей с пороками развития при врожденной цитомегаловирусной инфекции отмечаются более высокие показатели летальности (61,4%), чем при врожденном токсоплазмозе (34,8%). По данным патоморфологического анализа у детей с врожденной цитомегалией преобладают эмбриопатии, у детей с врожденным токсоплазмозом – фетопатии. У умерших детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией чаще, чем при врожденном токсоплазмозе, развиваются пороки внутренних органов, в том числе пороки сердца, пневмопатии, аномалии желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей; при врожденном токсоплазмозе преобладают фетопатии ЦНС и глаз. У выживших детей с врожденным токсоплазмозом чаще, чем при цитомегаловирусной инфекции, формируются тяжелые инвалидизирующие последствия поражения ЦНС и глаз в виде окклюзионной гидроцефалии, детского церебрального паралича, полной или частичной слепоты, церебрастенических расстройств.

Ключевые слова: дети, врожденные инфекции, пороки развития, резидуальные исходы.

The results of following up infants with intrauterine infections and malformations were retrospectively analyzed. Infants with malformations were diagnosed as having congenital cytomegalovirus infection and congenital toxoplasmosis in 127 and 69 cases, respectively. The aim of the study was to characterize malformations in infants with congenital cytomegalovirus and congenital *Toxoplasma* infections. The infants with malformations in congenital cytomegalovirus infection were found to have higher mortality rates (61,4%) than those with congenital toxoplasmosis (34,8%). Postmortem analysis indicated that there was a predominance of embryopathies in infants with congenital cytomegalovirus infection and that of fetopathies in those with congenital toxoplasmosis. The dead infants with congenital cytomegalovirus infection had more commonly developed visceral defects, including heart diseases, pneumopathies, gastrointestinal and genitourinary abnormalities; fetopathies of the central nervous system and eye were prevalent in congenital toxoplasmosis. The surviving children with congenital toxoplasmosis were more frequently observed to have disabling CNS and ocular sequelae as obstructive hydrocephalus, infantile cerebral palsy, complete or partial blindness, and cerebrasthenic disorders than those with congenital cytomegalovirus infection.

Key words: infants, congenital infections, malformations, residual outcomes.

Врожденные пороки развития стабильно занимают первое место среди причин детской инвалидности и второе место в структуре смертности детей первого года жизни [1], причем их значительная часть индуцирована внутриутробными инфекциями [2, 3]. К числу инфекционных агентов, обладающих наибольшим тератогенным потенциалом, относят вирусы краснухи, цитомегалии, varicella zoster, а также возбудителей сифилиса, токсоплазмоза, микоплазменной инфекции [2, 3].

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:50–57

Адрес для корреспонденции: Барычева Людмила Юрьевна – д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Ставропольского государственного медицинского университета

Голубева Марина Викторовна – д.м.н., проф., зав. той же кафедрой

Кабулова Милана Айваровна – заочный асп. той же кафедры

Косторная Ирина Васильевна – к.м.н., доц. кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины того же учреждения
355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310

В связи с широкой иммунизацией против краснухи, ведущая роль в структуре вирусных инфекций, формирующих пороки, принадлежит врожденной цитомегаловирусной инфекции [3, 4]. Вирус цитомегалии вызывает структурные изменения в коре головного мозга и задержку миелинизации белого вещества [2, 5, 6]. Коровые пороки при врожденной цитомегаловирусной инфекции характеризуются развитием пахигиирии, полимикрогиирии, корковой дисплазии и гетеротопии [5, 6]. Среди пороков периода органогенеза диагностируют аномалии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем [3, 7–9].

Большое значение в структуре инфекционных пороков новорожденных имеет и внутриутробный токсоплазмоз [10, 11]. При токсоплазменной инфекции у плода нередко развиваются фетопатии головного мозга и глаз. Ребенок рождается с постэнцефалическими дефектами: необратимыми поражениями ЦНС, полной или частичной слепотой, пороками сердца, расшепле-

нием твердого неба и верхней губы, недоразвитием конечностей, интеллектуальным дефицитом [2, 8, 10–13].

Цель исследования: сравнительная характеристика пороков развития и резидуальных исходов у детей с врожденной цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями.

Материал и методы

Основу работы составил ретроспективный анализ результатов наблюдения детей раннего возраста с внутриутробными инфекциями и пороками развития. В 127 случаях у детей с пороками развития диагностирована врожденная цитомегаловирусная инфекция, в 69 – врожденный токсоплазмоз. Обследование детей и наблюдение за ними проводились в период 1992–2012 гг. на базе отделений Краевой детской клинической больницы и Краевой клинической инфекционной больницы Ставрополя.

Для диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции и врожденного токсоплазмоза использовался комплекс серологических и молекулярно-биологических методов с определением специфических IgM и IgG с индексом avidности к цитомегаловирусу методом иммуноферментного анализа у матерей и детей в парных сыворотках. Обнаружение ДНК цитомегаловируса и *Toxoplasma gondii* в крови осуществляли методом полимеразной цепной реакции. В работе проводился анализ протоколов вскрытий умерших детей, выполненных на базе прозектуры краевой детской клинической больницы и городской клинической больницы №4 Ставрополя; 113 случаев секционных наблюдений имели патоморфологическую картину врожденной цитомегалии, 40 – врожденного токсоплазмоза.

ДНК цитомегаловируса в крови была выявлена у 48,0% детей, IgM цитомегаловируса – у 7,1%, стойкое увеличение количества IgG при динамическом наблюдении в течение года – у 74%. В 22,8% случаев диагноз врожденной цитомегаловирусной инфекции верифицирован только после смерти по данным патоморфологического исследования.

Выявление ДНК *Toxoplasma gondii* в крови отмечалось у 26,8% детей, IgM Тохо – у 11,3%, стойкое определение IgG Тохо в течение года – у 59,4%. У 72,5% умерших детей с врожденным токсоплазмозом диагноз верифицирован только после смерти по данным патоморфологического исследования.

Для статистического анализа результатов использовался пакет программ Attestat 10.5.1. При оценке различий качественных признаков использовался критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

По данным архивного материала Краевой детской клинической больницы и детских отделений Краевой клинической инфекционной больницы в период с 1992 по 2012 г. клинически манифестные формы врожденной цитомегаловирусной инфекции диагностированы у 308

детей, врожденного токсоплазмоза – у 103 детей. Пороки развития зарегистрированы у 127 (41,2%) детей и у 69 (70%) детей с цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями соответственно ($p < 0,05$). Эти дети были включены в настоящее исследование.

Дети с врожденной цитомегаловирусной инфекцией часто рождались недоношенными (26,0%), с задержкой внутриутробного развития плода (22,8%). В 81,1% (103) случаев отмечалась генерализованная форма инфекции, в 18,9% (24) – церебральная. Большая часть детей родилась от матерей с отягощенным соматическим (60,6%) и акушерско-гинекологическим (65,3%) анамнезом.

У детей с церебральной формой ($n=24$) врожденной цитомегаловирусной инфекции поражение ЦНС с рождения характеризовалось неспецифической клинической симптоматикой – угнетением ЦНС – у 14 (58,3%), признаками гипертензионно-гидроцефального синдрома – у 13 (54,2%) и судорожного – у 5 (20,8%) синдромов. К 1,5–2 мес жизни отмечалось нарастание патологических неврологических симптомов – учащение судорог – у 9 (37,5%) детей, пирамидных расстройств – у 16 (66,7%), очаговой симптоматики в виде нистагма – у 4 (16,7%), асимметрии мимической мускулатуры – у 4 (16,7%), косоглазия – у 5 (20,8%), псевдобульбарного синдрома – у 2 (8,3%). Развитие менингоэнцефалита с формированием менингеального синдрома отмечалось у 3 (12,5%) детей.

У 8 (33,3%) детей энцефалит приобрел волнообразное течение с периодами обострения в 4–6 (у 4 детей) и 7–12 мес жизни (у 5 детей). Наблюдалось постепенное нарастание симптомов интоксикации, различные нарушения уровня сознания – от заторможенности до сопора. Через 10–14 дней после начала обострения выявлялась очаговая симптоматика в виде пароксизмов горизонтального нистагма, нарушений со стороны глазодвигательного нерва, появления симптома Грефе.

У детей с генерализованной формой цитомегаловирусной инфекции ($n=103$) в дебюте заболевания преобладающей являлась общемозговая симптоматика. У 27 (26,2%) детей развивались судороги, у 70 (68,0%) – угнетение ЦНС, у 59 (57,3%) – явления гипертензионно-гидроцефального синдрома, у 6 (5,8%) – вегетовисцеральных нарушений. В возрасте 1–3 мес окклюзионная внутренняя гидроцефалия диагностирована у 6 (5,8%) детей, наружная и внутренняя – у 9 (8,7%).

В 33 (32,0%) случаях подтверждался текущий энцефалит с длительными очаговыми и двигательными нарушениями. Очаговые изменения характеризовались стволовыми расстройствами в виде нистагма – у 20 (19,4%), сходящегося косоглазия – у 10 (9,7%), асимметрии мимической мускулатуры – у 9 (8,7%), псевдобульбарных нарушений – у 7 (6,8%), легкой девиации языка – 5 (4,9%) пациентов. Пирамидные на-

¹ Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей меньше 100.

рушения выявлялись у 16 (15,5%) детей, экстрапиримидные — у 3 (2,9%) детей. В 4 (3,9%) случаях у детей с крайне тяжелым состоянием имели место расстройства глотания, сосания, дыхательные нарушения.

Геморрагические проявления в виде кровоизлияний в склеру, точечных петехий на лице, туловище, конечностях имели место у 14 (13,6%) детей. Показатели тромбоцитов снижались до $50-100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Специфическое поражение органов дыхания с развитием цитомегаловирусной пневмонии отмечено у 50 (48,5%) детей. В 20 (19,4%) случаях был диагностирован кардит, в 19 (18,4%) — токсическая кардиопатия, в 14 (13,6%) — клинические признаки нефрита. Цитомегаловирусный гепатит диагностирован у 27 (26,2%) детей, цитолитический синдром характеризовался умеренной гипертрансфераземией (в 2–3 раза выше нормы). Гепатомегалия отмечена у 58 (56,3%) детей, спленомегалия — у 15 (14,6%).

Явления энтероколита наблюдались в 16,5% случаев. Дефицит массы регистрировался у 19 (18,1%) детей, в том числе гипотрофия первой (3,9%), второй (7,8%) и третьей (6,8%) степени.

В структуре врожденных пороков у 127 детей с цитомегаловирусной инфекцией преобладали аномалии развития ЦНС с формированием окклюзионной внутренней (18,9%) и смешанной (20,5%) гидроцефалии, микроцефалии (12,6%), полной или частичной атрофии дисков зрительного нерва (14,2%), нейросенсорной тугоухости (1,6%). Пороки развития внутренних органов составили 39,4%, в том числе 13,4% — пороки сердца, 7,9% — костно-хрящевой ткани, 7,1% — мочеполовой системы, 11,0% — желудочно-кишечного тракта.

У 78 (61,4%) из 127 детей состояние прогрессивно ухудшалось с развитием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности (у 51,2% пациентов), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (у 33,1%), отека-набухания головного мозга (у 37,8%), полиорганной недостаточности (у 12,6%), токсикодистрофического состояния (у 7,1%).

В группе с генерализованной формой заболевания умерли 76 (73,8%) из 103 детей, с церебральной формой — 2 (8,3%) из 24 детей. Количество умерших детей на первом месяце жизни составило 47, в 1–3 мес жизни — 23, в 4–6 мес жизни — 6, в 7–12 мес жизни — 2.

Морфологическая картина у умерших детей (113 случаев секционных наблюдений) характеризовалась полиорганностью поражения. Наиболее часто цитомегалическому метаморфозу подвергались клетки слюнных желез (46,9%), ткань легких (34,5%), почек (19,5%), головного мозга (10,6%), кишечника (12,4%). Специфические клетки в ткани печени обнаруживались в 7,1% случаев, поджелудочной железы — в 2,7%, надпочечников — в 1,8%, миокарда — в 1,8%.

У 80,6% умерших детей регистрировались проявления цитомегаловирусного сиалоаденита, у 59,3% — пневмонии, у 21,2% — специфического бронхита, бронхиолита, у 54,9% — межлунгового кардита,

у 66,4% — гепатита с неспецифическим метаморфозом гепатоцитов в многоядерные гигантские клетки, у 61,1% — очагового нефрита, у 27,4% — энтероколита. В 58,4% случаев на секции выявлялись признаки поражения ЦНС в виде серозного менингоэнцефалита (40,7%), вендрикулита (6,2%), субэпендимарного энцефалита (17,7%).

У 49 выживших детей формировались инвалидирующие последствия перенесенного процесса в виде окклюзионной внутренней — у 9 (18,4%) и смешанной — у 13 (26,5%) гидроцефалии, микроцефалии — у 9 (18,4%), детского церебрального паралича — у 13 (26,5%), эписиндрома — у 6 (12,2%), атрофии зрительного нерва — у 7 (14,3%), нейросенсорной тугоухости — у 4 (8,2%), врожденного порока сердца — у 3 (6,1%), пороков развития мочеполового тракта — у 4 (8,2%) и костно-суставной системы — у 3 (6,1%).

Врожденный токсоплазмоз был выявлен у 69 детей с пороками развития. Генерализованная форма диагностирована у 21 ребенка, менингоэнцефалическая — у 12 и энцефалическая — у 36.

Большая часть детей с врожденным токсоплазмозом родились от матерей с отягощенным соматическим — 47 (68,1%) и акушерско-гинекологическим — 26 (37,7%) анамнезом. Высокий процент женщин имели вредные привычки — курение (13%), употребление алкоголя (8,7%), наркотиков (5,8%). Значительная часть детей родились раньше срока — 33 (47,8%) с признаками задержки внутриутробного развития плода — 29 (42,0%).

Тяжесть состояния при генерализованной форме была обусловлена явлениями интоксикации или токсикоза — у 19 (90,4%) детей, формированием полиорганной недостаточности с развитием пневмонии — у 18 (85,7%), менингоэнцефалита — у 8 (38,1%), кардита — у 7 (33,3%), гепатита — у 9 (42,9%), нефрита — у 5 (23,8%), энтероколита — у 12 (57,1%). При неврологическом обследовании у 13 (61,9%) детей преобладали явления угнетения ЦНС с развитием комы 2–3-й степени у 4 (19,0%). В 7 (33,3%) случаях отмечались признаки повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, в 8 (38,1%) — клонические и клонико-тонические судороги, в 2 (9,5%) — повторные апноэ. У 4 (19,0%) новорожденных выявлялась очаговая симптоматика, у 15 (71,4%) — признаки пирамидной недостаточности по гипо- и гипертоническому вариантам.

Поражение ЦНС при менингоэнцефалической форме врожденного токсоплазмоза отмечалось в 12 случаях и носило острый (5 случаев) или подострый (7) характер. У большинства детей процесс дебютировал в первые дни жизни неврологической симптоматикой с развития синдрома угнетения (у 5) и судорожного синдрома (у 4). Гипертензионно-гидроцефальные проявления регистрировались у всех новорожденных и имели прогрессирующий характер в виде нарастания внутричерепной гипертензии и появления очаговых черепно-мозговых нарушений. У 4 детей заболевание развивалось постепенно с повышенной нервно-рефлекторной возбуди-

Таблица 1. Пороки развития внутренних органов у детей с врожденными цитомегаловирусной (ВЦМВИ) и токсоплазменной (ВТ) инфекциями

Пороки развития	ВЦМВИ		ВТ	
	при жизни (n=127)	на секции (n=113)	при жизни (n=69)	на секции (n=40)
Пороки сердца	13,4 (17) (8,0–20,6)	45,1 (51)* (35,7–54,8)	1,4 (1) (0,6–7,8)	7,5 (3) (2,1–20,4)
Дефект межпредсердной перегородки	7,1 (9) (3,3–13,0)	4,4 (5) (1,5–10)	1,4 (1) (0,3–7,8)	2,5 (1) (0,3–13,1)
Дефект межжелудочковой перегородки	2,4 (3) (0,4–6,7)	4,4 (5) (1,5–10)	0	0
Стеноз устья аорты	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Сращение створок митрального клапана	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Открытый артериальный проток	0,8 (1) (0,02–4,3)	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Фиброэластоз	3,1 (4) (0,9–7,95)	32,7 (37)* (24,2–42,2)	1,4 (1) (0,1–7,8)	5,0 (2) (10,2–16,9)
Пневмопатии	0	34,5 (39)* (25,8–44,0)	0	7,5 (3)
Врожденные бронхоэктазы	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Врожденные ателектазы	0	10,6 (12) (5,6–17,8)	0	7,5 (3) (6,0–20,4)
Недоразвитие легочной ткани	0	12,4 (14)* (6,9–19,9)	0	0
Недоразвитие бронхов	0	8,0 (9) (3,7–14,6)	0	0
Гипоплазия доли легкого	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Врожденные пороки ЖКТ	11,0 (14) (6,2–17,8)	23,0 (26)* (15,6–31,9)	1,4 (1) (0,2–7,8)	5,0(2)
Атрезия пищевода	4,7 (6) (1,8–10)	4,4 (5) (1,5–10)	1,4 (1) (0,2–7,8)	2,5 (1) (0,3–13,1)
Аноректальная атрезия	3,9 (5) (1,3–8,9)	3,5 (4) (1,0–8,8)	1,4 (1) (0,2–7,8)	2,5 (1) (0,3–13,2)
Атрезия тощей и подвздошной кишки	0	3,5 (4) (1,0–8,8)	0	0
Удвоение кишечной трубки	0	2,7 (3) (0,6–7,6)	0	0
Гастрошизис	2,4 (3) (0,5–6,7)	2,7 (3) (0,6–7,6)	0	0
Общая брыжейка кишечника	0	5,3 (6) (2,1–11,2)	0	0
Аганглиоз ободочной кишки	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Сужение желчного протока	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	2,5 (1) (0,06–13,1)
Аномалии мочеполовой системы	7,1 (9) (3,3–13,0)	29,2 (33)* (21,0–38,5)	2,9 (2) (1,6–10)	5,0 (2) (4,2–15,9)
Удвоение почек	0,8 (1) (0,02–4,3)	1,8 (2) (0,02–6,2)	1,4 (1) (0,2–7,8)	0
Отсутствие почки	0,8 (1) (0,0204,3)	0	0	0
Гипоспадия	2,4 (3) (0,5–6,7)	1,8 (2) (0,02–6,2)	1,4 (1) (0,1–7,8)	0
Крипторхизм	0	0	1,4 (1) (0,2–7,8)	0
Гипогонадизм	3,1 (4) (0,9–7,9)	3,5 (4) (1,0–8,8)	0	0
Кистозная дисплазия почек	0	3,5 (4) (1,0–8,8)	0	5 (2) (1,2–16,9)
Недоразвитие нефронов	0	18,6 (21)* (11,9–26,9)	0	0

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. Здесь и в табл. 2–4 представлены показатели: верхняя строка – % (абс.), нижняя строка – 95% доверительный интервал, * – достоверность различий показателей ($p < 0,05$) у детей с ВЦМВИ и ВТ (критерий χ^2).

Таблица 2. Пороки развития костно-хрящевой ткани у детей с врожденными цитомегаловирусной (ВЦМВИ) и токсоплазменной (ВТ) инфекциями

Пороки развития	ВЦМВИ		ВТ	
	при жизни (n=127)	на секции (n=113)	при жизни (n=69)	на секции (n=40)
Костно-хрящевые пороки	7,9 (10) (3,8–14,0)	11,5 (13) (6,3–18,9)	4,3 (3) (3,0–12,2)	0
Платиспондилия	0,8 (1) (0,02–4,3)	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Полидактилия	3,1 (4) (0,9–7,9)	6,2 (7) (2,5–12,3)	0	0
Аплазия пястных костей	0,8 (1) (0,02–4,3)	0,9 (1) (0,02–4,8)	1,4 (1) (0,04–7,8)	0
Аплазия фаланг пальцев	0,8 (1) (0,02–4,3)	0,9 (1) (0,02–4,3)	1,4 (1) (0,04–7,8)	0
Неправильный рост пальцев	0,8 (1) (0,02–4,3)	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Дисплазия тазобедренных суставов	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	2,9 (2) (0,4–10,1)	0
Двусторонняя косолапость	0,8 (1) (0,02–4,3)	0	1,4 (1) (0,04–7,8)	0
Микрогнатия	0,8 (1) (0,02–4,3)	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0

Таблица 3. Пороки развития ЦНС и глаз у детей с врожденными цитомегаловирусной (ВЦМВИ) и токсоплазменной (ВТ) инфекциями

Пороки развития	ВЦМВИ		ВТ	
	при жизни (n=127)	на секции (n=113)	при жизни (n=69)	на секции (n=40)
Пороки развития ЦНС	52,0 (66) (42,9–60,9)	38,9 (44) (29,9–48,6)	78,3 (54)* (71–87,3)	77,5 (31)* (69,4–89,2)
Окклюзионная гидроцефалия	18,9 (24) (12,5–26,8)	16,8 (19) (10,4–25,0)	69,6 (48)* (40,2–80,1)	62,5 (25)* (39,1–77,3)
Смешанная гидроцефалия	20,5 (26) (13,8–28,5)	19,5 (22) (12,6–28)	2,9 (2) (0,44–10,1)	10 (4) (3,4–23,7)
Микроцефалия	12,6 (16) (7,4–19,7)	0	7,2 (5) (2,4–16,1)	10 (4) (3,4–23,7)
Пахигирия	0	1,8 (2) (0,2–6,2)	0	2,5 (1) (0,1–13,2)
Агенезия мозолистого тела	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Пороки развития глаз	16,5 (21) (10,5–24,2)	8,0 (9) (3,7–14,6)	49,2 (34)* (26,6–61,6)	22,5 (9)* (10,8–38,5)
Микрофтальмия	0	0	10,1 (7)* (4,2–19,8)	7,5(3)* (3,6–20,4)
Колобома	1,6 (2) (0,19–5,6)	1,8 (2) (0,2–6,2)	4,3 (3) (0,6–19,8)	0
Врожденная катаракта	0,8 (1) (0,02–4,3)	2,7 (3) (0,5–7,5)	10,1 (7) (4,2–19,8)	0
Атрофия диска зрительного нерва	14,2 (18) (8,6–21,4)	3,5 (4) (1,0–8,8)	23,2 (16) (15,3–34,9)	12,5 (5) (3,4–26,8)

мости и двигательных нарушений. Сроки появления судорожного синдрома соответствовали 1–3 мес жизни.

У 3 детей имел место «латентный» (скрытый) менингоэнцефалит, реализовавшийся ко второму полугодю жизни отставанием психомоторного и речевого развития, признаками внутричерепной гипертензии, судорогами, формированием окклюзионной гидроцефалии. Поражение глаз при менингоэнцефалической форме чаще носило характер текущего воспалительного процесса. В 2 случаях отмечались хориоретиниты, в 1 – увеиты обоих глаз.

У 36 детей с энцефалической формой врожденного токсоплазмоза диагностировалась врожденная гидроцефалия. Заболевание манифестировало неврологическими нарушениями с первых часов жизни. В объективном статусе отмечались явления гипервозбудимости – у 25 (69,4%), угнетения – у 11 (30,6%), тонические судороги – у 5 (13,9%), апноэ центрального происхождения – у 7 (19,4%).

У всех пациентов регистрировалась окклюзионная внутренняя гидроцефалия, у 12 (33,3%) детей она была декомпенсированной, что требовало оперативного вмешательства. В 24 (66,7%) случаях гидроцефалия имела компенсированную форму с признаками прогрессирования процесса.

У 8 (22,2%) детей с рождения гидроцефалия сочеталась с микроцефалией. В 12 (33,3%) случаях

выявлялась очаговая симптоматика в виде нарушения черепно-мозговых нервов. Отмечались вертикальный и горизонтальный нистагм – у 7 (19,4%), расходящееся косоглазие – у 4 (11,1%), опущение угла рта – у 3 (8,3%). Двигательные нарушения формировались в течение первого месяца жизни и проявлялись спастическим парезом верхних и/или нижних конечностей – у 15 (41,7%), вялым тетрапарезом – у 4 (11,1%), дистоническими расстройствами – у 2 (5,5%).

Специфическое поражение глаз у детей при энцефалической форме наблюдалось у 32 (88,9%) детей, в том числе пороки развития – у 18 (50%). При офтальмологическом обследовании диагностировались микрофтальмия – у 7 (19,4%), колобома радужной оболочки и сетчатки – у 3 (8,3%), катаракта одного или обоих глаз – у 7 (19,4%), полная или частичная атрофия зрительных нервов – у 15 (41,7%), хориоретинит – у 8 (22,2%), увеит – у 2 (5,5%), кератит – у 2 (5,5%).

Пороки развития внутренних органов регистрировались у 9 (13%) из 69 детей, в том числе пороки сердца – у 3 (4,3%), костно-хрящевой ткани – у 5 (7,2%), желудочно-кишечного тракта – у 3 (4,3%), мочеполовой системы – у 3 (4,3%). Летальность у детей с пороками при врожденном токсоплазмозе была достоверно ниже, чем при цитомегаловирусной инфекции – 24 (34,8%) случая ($p < 0,05$).

Таблица 4. Резидуальные исходы у детей с врожденными цитомегаловирусной (ВЦМВИ) и токсоплазменной (ВТ) инфекциями

Резидуальные исходы	ВЦМВИ (n=49)	ВТ (n=45)
Окклюзионная внутренняя гидроцефалия	18,4 (9) (5,8–32,0)	95,3 (43)* (54,0–99,5)
Смешанная гидроцефалия	26,5 (13)* (14,9–41,1)	4,7 (2) (3,4–15,1)
Микроцефалия	18,4 (9) (8,8–32,0)	8,9 (4) (5,4–21,2)
Детский церебральный паралич	26,5 (13) (14,9–41,1)	53,3 (24)* (24,8–68,3)
Эписиндром	12,2 (6) (4,6–24,8)	17,8 (8) (6,1–32,1)
Аномалии развития глаз	14,3 (7) (5,9–27,2)	68,9 (31)* (12,9–81,8)
Полная или частичная слепота	8,2 (4) (2,3–19,6)	33,3 (15)* (6,2–49,0)
Нейросенсорная тугоухость	12,2 (6)* (4,6–24,8)	0
Отставание в интеллектуальном развитии	77,5 (38) (63,4–88,2)	77,8 (35) (64,8–88,8)
Олигофрения	22,5 (11) (11,8–36,6)	22,2 (10) (12,2–37,1)
Церебрастенические расстройства поведения	16,3 (8) (7,3–29,7)	62,2 (28)* (19,9–76,2)
Состояние после оперативного лечения врожденных пороков сердца	6,1 (3) (1,3–16,9)	2,2 (1) (1,7–12,8)
Аномалии мочеполовой системы	8,2 (4) (2,3–19,6)	2,2 (1) (1,2–11,8)
Аномалии костно-суставной системы	6,1 (3) (1,3–16,9)	6,7 (3) (1,4–18,3)

По данным морфологического исследования (40 секционных наблюдений) изменения в нервной системе у умерших детей с врожденным токсоплазмозом имели специфический характер. В 37,5% случаев в ткани мозга выявлялись свободные паразиты, в 25% — цисты, в 67,5% — псевдоцисты. У 57,5% отмечались кисты с зернистыми шарами, у 97,5% — очаги некроза, у 32,5% — участки обызвествления. Круглоклеточные лимфогистиоцитарные инфильтраты определялись у всех детей, располагались под эпендимой, в подкорковых центрах, мягких мозговых оболочках. Интерстициальная пневмония встречалась у 32,5% умерших, токсоплазменный гепатит — у 35%.

В 7,5% случаев в ткани печени выявлялись свободные лежащие паразиты, в 5% цисты, в 12,5% — псевдоцисты. Явления очагового или диффузного интерстициального нефрита регистрировались в 27,5% случаев. Токсоплазменный лимфаденит верифицирован у 22,5% умерших детей.

У выживших детей с врожденным токсоплазмозом ($n=45$) определялись инвалидизирующие последствия перенесенного процесса в виде гидроцефалии — у 45 (100%), микроцефалии — у 4 (8,9%), детского церебрального паралича — у 24 (53,3%), эписиндрома — у 8 (17,8%), экстрапиримидных — у 4 (8,9%) и псевдобульбарных нарушений — у 1 (2,2%), полной или частичной слепоты — у 15 (33,3%), врожденных пороков сердца — у 1 (2,2%), аномалий мочеполовой — у 1 (2,2%) и костно-мышечной — у 3 (6,7%) систем.

В соответствии с целью исследования проведена сравнительная характеристика частоты и структуры пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями. По данным патоморфологического исследования, при врожденной цитомегалии преобладали эмбриопатии (54,9% случаев), при врожденном токсоплазмозе — фетопатии (95,1%; $p<0,05$).

Врожденные пороки сердца в общей структуре пороков чаще диагностировались при цитомегаловирусной инфекции, чем при токсоплазмозе, и составляли при жизни детей 13,4 и 1,4%, на секции — 45,1 и 7,5% соответственно (табл. 1). Однако достоверные различия регистрировались только по данным исследования аутопсийного материала. Достоверно чаще, чем при врожденном токсоплазмозе, определялся эндокардиальный фиброэластоз (32,7%; $p<0,05$).

Врожденные аномалии бронхолегочной системы у детей с рассматриваемыми врожденными инфекциями при жизни не диагностировались. При патоморфологическом анализе пневмопатии чаще выявлялись при врожденной цитомегалии (34,5 и 7,5%; $p<0,05$). При указанном заболевании чаще, чем при токсоплазмозе, определялось недоразвитие легочной ткани (12,4%; $p<0,05$).

Пороки желудочно-кишечного тракта также чаще развивались при врожденной цитомегаловирусной инфекции. При жизни их распространенность в этой

группе составила 11,0%, в группе токсоплазмоза — 1,4%, по секционным данным — 23 и 5% ($p<0,05$) соответственно (см. табл. 1).

Распространенность аномалий мочевыделительной системы в структуре пороков при врожденных цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциях достоверно не различались (7,1 и 2,9%). У умерших детей с цитомегалией пороки мочеполовой системы диагностировались чаще (29,2%; $p<0,05$).

Аномалии костно-хрящевой ткани при жизни были зарегистрированы у 10 (7,9%) детей с цитомегаловирусной инфекцией и у 3 (4,3%) детей с врожденным токсоплазмозом. При патоморфологическом исследовании у детей с врожденной токсоплазменной инфекцией указанные аномалии не были верифицированы. У умерших детей с цитомегаловирусной инфекцией костно-хрящевые пороки встречались в 13 (11,5%) случаях (табл. 2).

Пороки развития ЦНС в структуре врожденных пороков у инфицированных детей преобладали при врожденном токсоплазмозе ($p<0,05$) (табл. 3). Окклюзионная внутренняя гидроцефалия при жизни чаще регистрировалась у детей с врожденным токсоплазмозом — у 48 (69,6%), чем при цитомегалии — у 24 (18,9%), $p<0,05$. Смешанная гидроцефалия и микроцефалия чаще верифицировались при цитомегаловирусной инфекции, однако достоверных отличий выявлено не было. У умерших детей окклюзионная внутренняя гидроцефалия также чаще встречалась при врожденном токсоплазмозе — у 25 (62,5%) детей, реже при цитомегаловирусной инфекции — у 19 (16,8%), $p<0,05$.

Пороки развития глаз преобладали у детей с врожденным токсоплазмозом. Аномалии органа зрения были диагностированы у 34 (49,2%) пациентов и были представлены микрофтальмией, колобомой, врожденной катарактой, атрофией диска зрительного нерва. При цитомегаловирусной инфекции аномалии развития глаз в виде колобомы, врожденной катаракты, атрофии дисков зрительного нерва встречались у 21 (16,5%) ребенка (см. табл. 3).

По данным патоморфологического исследования, у умерших пациентов при врожденном токсоплазмозе пороки развития глаз были выявлены в 9 (22,5%) случаях, при цитомегаловирусной инфекции — также в 9 (8,0%) ($p<0,05$). При токсоплазмозе чаще ($p<0,05$) верифицировалась микрофтальмия.

У выживших детей с пороками развития на фоне врожденных инфекций преобладали инвалидизирующие последствия поражения ЦНС (табл. 4). Окклюзионная внутренняя гидроцефалия чаще развивалась при врожденном токсоплазмозе, смешанная гидроцефалия — при врожденной цитомегаловирусной инфекции ($p<0,05$). Микроцефалия чаще выявлялась в исходе цитомегалии (различия недостоверны). Аномалии развития глаз чаще выявлялись у детей с врожденным токсоплазмозом, в том числе с исходом в полную или ча-

стичную слепоту ($p < 0,05$). Нейросенсорная тугоухость формировалась преимущественно у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией ($p < 0,05$). Церебральные расстройства поведения преобладали у детей с врожденным токсоплазмозом ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, врожденные цитомегаловирусная и токсоплазменная инфекции остаются актуальной проблемой перинатологии и педиатрии, что во многом связано с тератогенным потенциалом возбудителей и высоким процентом неблагоприятных исходов. Пороки развития внутренних органов формируются преимущественно при врожденной цитомегалии (в 39,4% случаев), что обусловлено влиянием вируса на синтез ДНК, процессы митоза и повреждение хромосом при заражении чувствительных клеток [3].

В структуре пороков развития у детей с врожденным токсоплазмозом преобладают пороки ЦНС, аномалии внутренних органов диагностируются в отдельных случаях. Сегодня известны некоторые молекулярные механизмы повреждающего действия токсоплазм. Показано, что проникновение паразита в клетку приводит к образованию микропор и изменению текучести мембран клеток [3], наиболее уязвимыми являются клетки мозга, глаз, сердца, легких, печени и мышц. Кроме

того, присутствие инфекционных агентов в плаценте сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов, что может оказывать мутагенное воздействие на хромосомный аппарат эмбриона или создавать неблагоприятный окружающий фон, способствующий возникновению хромосомных аномалий.

Установлено, что у детей с пороками развития при врожденной цитомегаловирусной инфекции отмечаются более высокие показатели летальности (61,4%), чем при врожденном токсоплазмозе (34,8%). По данным патоморфологического анализа, у детей с указанными инфекциями преобладают соответственно эмбриопатии и фетопатии. При врожденном токсоплазмозе на секции чаще верифицируются фетопатии ЦНС и глаз, при цитомегалии – пороки внутренних органов, в том числе пороки сердца, пневмопатии, аномалии желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей.

У выживших детей с врожденным токсоплазмозом чаще, чем при цитомегаловирусной инфекции, формируются тяжелые инвалидизирующие последствия поражения ЦНС и глаз в виде окклюзионной гидроцефалии, детского церебрального паралича, полной или частичной слепоты, церебральных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудинова Ж.В. Научные основы социально-гигиенического мониторинга инвалидности детей: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Омск 2005; 52. (Gudinova Zh.V. Scientific bases of social and hygienic monitoring of disability of children: Avtoref. dis. ... dr. med. sci. Omsk 2005; 52.)
2. Лобзин Ю.В., Васильев В.В., Скрипченко Н.В. и др. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России. Журн инфектол 2010; 2; 2: 14–24. (Lobzin Yu.V., Vasil'ev V.V., Skripchenko N.V. et al. Actual aspects of congenital infections in Russia. Zhurnal infektologii 2010; 2; 2: 14–24.)
3. Zheng I.Y., Zhang T., Wang Y.F. et al. Intrauterine Infections and Birth Defects. Biomedical and environmental sciences 2004; 17: 476–491.
4. Ornoy A., Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. Reprod Toxicol 2006; 21: 399–409.
5. Cheeran M.C.J., Lokensgard J.R., Schleiss M.R. Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention. Clin Microbiol Rev 2009; 22: 99–126.
6. Pascual-Castroviejo I., Pascual-Pascual S.I., Velazquez-Fragua R. et al. Congenital cytomegalovirus infection and cortical/subcortical malformations. Neurologia 2012; 27: 336–342.
7. Голубева М.В., Барычева Л.Ю., Огузова Э.Ю. Роль врожденной цитомегаловирусной инфекции в нарушении механизмов иммунной адаптации. Медицинский вестник северного Кавказа 2008; 3: 11: 15–19. (Golubeva M.V., Barycheva L.Yu., Oguzova E.Yu. Role of a congenital tsitomegalovirus infection in violation of mechanisms of immune adaptation. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza 2008; 3: 15–19.)
8. Орехов К.В., Барычева Л.Ю. Формирование системы иммунитета у детей с врожденными инфекциями. Ставрополь, 2006; 130. (Orehov K.V., Barycheva L.Yu. Formation of system of immunity at children with congenital infections. Stavropol, 2006; 130.)
9. Shen C., Zheng S., Wang W. et al. Relationship between prognosis of biliary atresia and infection of cytomegalovirus. World J Pediat 2008; 2: 123–126.
10. Peyron F., Garweg J.G., Wallon M. et al. Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance. Pediat Infect Dis J 2011; 30: 7: 597–600.
11. McLeod R., Khan A.R., Noble G.A. et al. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? Mem Inst Oswaldo Cruz 2009; 104: 2: 320–344.
12. Барычева Л.Ю. Клинические и иммунологические особенности врожденного токсоплазмоза. Рос вестн перинатол и педиатр 2004; 49: 2: 55–59. (Barycheva L.Yu. Clinical and immunological features of congenital toxoplasmosis. Ros vestn perinatol i pediater 2004; 49: 2: 55–59.)
13. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Кабулова М.А. Пороки развития у детей с врожденной цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями. Современные проблемы науки и образования 2014; 1. <http://www.science-education.ru/115-12100>. (Barycheva L.Yu., Golubeva M.V., Kabulova M.A. Malformations in children with congenital Cytomegalovirus infections and congenital toxoplasmosis. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2014; 1. <http://www.science-education.ru/115-12100>)

Поступила 15.12.14