

Этиология, патоморфологические изменения и перинатальное поражение ЦНС при внутриутробном энцефалите у плодов и новорожденных

О.В. Перова, А.П. Надеев

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Среди перинатальных инфекций значение внутриутробного энцефалита (ВУЭ) определяется высокой летальностью у плодов и новорожденных и развитием инвалидности в последующие периоды жизни, в том числе – детских церебральных параличей, шизофренических и аутистических расстройств. Морфологическая картина ВУЭ характеризуется значительным полиморфизмом, что обусловлено как полиэтиологичностью энцефалитов, так и гетероформным реагированием нейронов в условиях патологии.

Цель. Изучение этиологии и морфологических особенностей ВУЭ и его исходов.

Материалы и методы. Исследовали головной мозг 37 плодов и новорожденных при сроке гестации 24–27 нед, у которых морфологически выявляли признаки ВУЭ. Использовали методы световой микроскопии и иммуногистохимического исследования. Методом иммуногистохимического типирования определяли маркеры следующих возбудителей: *Herpes simplex* 1 и 2-го типов, цитомегаловируса, *Toxoplasma gondii*, вируса Эпштейна – Барр.

Результаты. ВУЭ чаще всего был проявлением генерализованной внутриутробной инфекции – 86,48 % случаев. Морфологическая картина при ВУЭ характеризовалась двумя основными проявлениями: продуктивным энцефалитом, в том числе и гранулематозным, и экссудативно-продуктивным энцефалитом, что отражает, вероятно, его этиологические особенности. Этиология ВУЭ: преобладали возбудители вирусной (66,7 %) и бактериальной и грибковой (33,3 %) природы. ВУЭ осложнялся геморрагическим синдромом с развитием летальных форм: субэпендимальным кровоизлиянием – 21,68 % (8 наблюдений), внутрижелудочковыми кровоизлияниями – 16,2 % (6 наблюдений).

Заключение. Развитие ВУЭ у плодов и новорожденных является тяжелой формой генерализованной внутриутробной инфекции, связанной преимущественно с возбудителями TORCH-комплекса, осложнениями которой выступают летальные субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния.

Ключевые слова: внутриутробный энцефалит, перинатальная инфекция, морфология, этиология, перинатальное поражение ЦНС.

Образец цитирования: Перова О.В., Надеев А.П. Этиология, патоморфологические изменения и перинатальное поражение ЦНС при внутриутробном энцефалите у плодов и новорожденных // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(1):18-28. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-18-28

Etiology, pathomorphologic changes and perinatal CNS lesions in intrauterine encephalitis in fetuses and newborns

O.V. Perova, A.P. Nadeev

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Among perinatal infections, the significance of intrauterine encephalitis (IUE) is determined by the high mortality rate in fetuses and newborns and the development of disabilities in subsequent periods of life, including

Поступила в редакцию 15.01.2025
Прошла рецензирование 06.02.2025
Принята к публикации 14.02.2025

Автор, ответственный за переписку
Надеев Александр Петрович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Received 15.01.2025
Revised 06.02.2025
Accepted 14.02.2025

Corresponding author
Alexander P. Nadeev: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

cerebral palsy, schizophrenic, and autistic disorders. The morphological picture of IUE is characterized by significant polymorphism, which is due to both the multietiological nature of encephalitis and different types of neuron response under pathological conditions.

A i m . Studying the etiology and morphological features of IUE and its outcomes.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The brains of 37 fetuses and newborns at a gestation period of 24–27 were examined, in which the signs of IUE were detected morphologically. Light microscopy and immunohistochemical examination were used. By immunohistochemical typing, the markers of the following pathogens were determined: herpes simplex virus types 1 and 2, cytomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virus.

R e s u l t s . IUE was at most a manifestation of systemic intrauterine infection – 86,48% of cases. The morphological picture in IUE was characterized by two main manifestations: productive encephalitis, including granulomatous one, and exudative and productive encephalitis, which probably reflects its etiological features. Etiology of IUE: viral (66,7%), bacterial and fungal (33,3%) pathogens predominated. IUE was complicated by hemorrhagic syndrome with the development of fatal forms: in 21,68% (8 cases) – by subependymal hemorrhages, in 16,2% (6 cases) – by intraventricular hemorrhages.

C o n c l u s i o n . The IUE development in fetuses and newborns is a severe form of systemic intrauterine infection associated primarily with the pathogens of the TORCH complex, the complications of which are fatal subependymal and intraventricular hemorrhages.

Keywords: intrauterine encephalitis, perinatal infection, morphology, etiology, perinatal CNS lesions.

Citation example: Perova O.V., Nadeev A.P. Etiology, pathomorphologic changes and perinatal CNS lesions in intrauterine encephalitis in fetuses and newborns. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(1):18-28. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-1-18-28

ВВЕДЕНИЕ

В структуре перинатальной заболеваемости и летальности, как в Российской Федерации, так и в других странах, доминируют внутриутробная гипоксия, синдром дыхательных расстройств, врожденные пороки развития, оказывая существенное влияние на показатель перинатальной и младенческой смертности [1–3]. Вместе с тем сохраняют свою значимость и лидирующие позиции в структуре перинатальной заболеваемости и смертности внутриутробная инфекция и пневмонии [4–6]. Не отмечается снижения летальности и при сепсисе новорожденных [5–7].

Внутриутробная гипоксия и инфекции приводят к высокой летальности, особенно в перинатальном периоде [6, 8], а также являются, в ряде случаев, причиной глубокой инвалидности, обусловленной врожденными пороками развития, хроническими неинфекционными заболеваниями и психическими расстройствами [5, 6, 9]. При этом успехи борьбы с внутриутробной инфекцией выглядят менее впечатляющими в сравнении с другими видами патологии [10]. Внутриутробные инфекции характеризуются значительной вариабельностью клинических проявлений, что затрудняет диагностический поиск [10]. В этой связи истинное значение внутриутробных инфекций в патологии перинатального периода недооценивается. В последнее

INTRODUCTION

The structure of perinatal morbidity and mortality, both in the Russian Federation and in other countries, is dominated by intrauterine hypoxia, respiratory distress syndrome, and congenital malformations, having a significant impact on the perinatal and infant mortality rate [1–3]. At the same time, intrauterine infections and pneumonia keep their importance and leading positions in the structure of perinatal morbidity and mortality [4–6]. There is no a decrease in mortality in neonatal sepsis too [5–7].

Intrauterine hypoxia and infections lead to high mortality, especially in the perinatal period [6, 8], and are, sometimes, the cause of severe disability due to congenital malformations, chronic non-infectious diseases and mental disorders [5, 6, 9]. At the same time, the successes in fight against intrauterine infection are less impressive in comparison with other types of pathology [10]. Intrauterine infections are characterized by significant variability in clinical manifestations, which complicates the diagnostic search [10]. In this regard, the true significance of intrauterine infections in perinatal pathology is underestimated. Recently, there has been an increasing trend in cases of intrauterine infections and neonatal sepsis [11].

Among perinatal infections, the significance of intrauterine encephalitis (IUE) is determined by the

время наблюдается тенденция к росту случаев внутриутробной инфекции и неонатального сепсиса [11].

Среди перинатальных инфекций значение внутриутробного энцефалита (ВУЭ) определяется высокой летальностью у плодов и новорожденных и развитием инвалидности в последующие периоды жизни, в том числе – детских церебральных параличей, неврологических, шизофренических и аутистических расстройств [9, 12].

Морфологическая картина ВУЭ характеризуется значительным полиморфизмом [13], что обусловлено как полиэтиологичностью энцефалитов, так и гетероформным реагированием нейронов в условиях патологии [12, 13].

Морфологические проявления острых воспалительных заболеваний головного мозга разнообразны и зависят от этиологии и патогенетических механизмов энцефалитов. В одних случаях в тканях центральной нервной системы (ЦНС) можно обнаружить все классические признаки воспаления, включая васкулиты, пролиферацию глиоцитов, в других – изменения ограничиваются альтерацией (дистрофией и некротическими изменениями) со стороны клеточных элементов, расстройствами кровообращения, отеком [12]. Нередко выявляются морфологические изменения, специфичные для конкретного возбудителя. Наиболее значимыми для развития внутриутробной инфекции и ВУЭ, характеризующихся тяжелыми клиническими проявлениями и перинатальными летальными исходами, являются возбудители TORCH-комплекса [6, 14].

При бактериальных менингоэнцефалитах наиболее выраженные морфологические изменения выявляются в мягких мозговых оболочках, периваскулярно, под эпендимой боковых желудочков, в хориоидальных сплетениях. При вирусных поражениях, как правило, отмечаются неспецифические гемо- и ликвородинамические нарушения нейронов – отек, гибель нейронов, нейронафагия, васкулиты, мелкоузловой глиоз, слущивание эндотелиоцитов сосудов [12, 13].

Среди форм перинатальных нарушений мозгового кровообращения, обусловленных ВУЭ, наиболее тяжелыми для плодов и новорожденных, заканчивающимися летальными исходами, являются субэпендимальные и внутрижелудочковые кровоизлияния [15, 16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение этиологии и морфологических особенностей внутриутробного энцефалита и его исходов.

high fetal and neonatal mortality and development of disability in subsequent periods of life, including cerebral palsy, neurological, schizophrenic, and autistic disorders [9, 12].

The morphological picture of IUE is characterized by significant polymorphism [13], which is due to both the multifactorial etiology of encephalitis and different types of neuron response under pathological conditions [12, 13].

Morphologic manifestations of acute cerebral inflammatory diseases are diverse and depend on the etiology and pathogenetic mechanisms of encephalitis. In some cases, all classical signs of inflammation, including vasculitis, glial cell proliferation, can be found in the tissues of the central nervous system (CNS), while in other cases, the changes are limited to alteration (degeneration and necrotic changes) of cellular elements, circulatory disorders, and edema [12]. Often morphologic changes specific for a particular pathogen are detected. TORCH complex pathogens are the most significant to develop intrauterine infection and IUE characterized by severe clinical manifestations and fatal perinatal outcomes [6, 14].

In bacterial meningoencephalitis, the most pronounced morphological changes are revealed in the pial membrane, perivascularly, under the ependyma of the lateral ventricles and in the choroid plexuses. Viral lesions usually cause non-specific hemodynamic and cerebrospinal fluid disorders of neurons such as edema, neuron death, neuronophagia, vasculitis, micronodular gliosis, and desquamation of vascular endothelial cells [12, 13].

Among the perinatal disorders of cerebral circulation, determined IUE, subependymal and intraventricular hemorrhages are the most severe in fetuses and newborns and resulting in fatal outcomes [15, 16].

AIM OF THE RESEARCH

Studying the etiology and morphological features of intrauterine encephalitis and its outcomes.

MATERIALS AND METHODS

The brains of 37 fetuses and newborns at a gestation period of 24–27 weeks were examined, in which morphological signs of IUE were detected. Termination of pregnancy was spontaneous in 54,05% of cases, mainly at 26–27 weeks' gestation – 59,45% of cases. There were 23 boys (62,16%) and 14 girls (37,84%). The mean weight of fetuses and newborns was $910,4 \pm 25,1$ g. The mean age of newborns was $2,3 \pm 0,8$ days.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали головной мозг 37 плодов и новорожденных при сроке гестации 24–27 нед, у которых выявляли морфологические признаки ВУЭ. Прерывание беременности носило самопроизвольный характер в 54,05 % случаев, в основном при сроке гестации 26–27 нед – 59,45 % случаев. Мальчиков было 23 (62,16 %), девочек – 14 (37,84 %). Масса плодов и новорожденных составила $910,4 \pm 25,1$ г. Возраст новорожденных – $2,3 \pm 0,8$ сут.

Для световой микроскопии и иммуногистохимического исследования забирали фрагменты головного мозга, его таламическую область, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и проводили по стандартной методике. Готовили серийные парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином по Нисслю. На парафиновых срезах методом иммуногистохимического типирования с использованием пероксидазной метки при помощи моноклональных антител определяли маркеры следующих возбудителей: *Herpes simplex* 1 и 2-го типов, цитомегаловируса (ЦМВ), *Toxoplasma gondii*, вируса Эпштейна – Барр. Секционный материал направляли для проведения микробиологического исследования (классический посев на среды и полимеразная цепная реакция (ПЦР)).

Для оценки достоверности различий средних значений применяли критерий Манна – Уитни. Различия между средними величинами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст матери составил $26,7 \pm 1,4$ года. В течение беременности у женщин отмечали угрозу самопроизвольного выкидыша во 2-м триместре, обострение гестационного пиелонефрита, носительство TORCH-инфекций (токсоплазмоз, герпес, ЦМВ, сифилис, краснуха и др.). В плаценте во всех случаях отмечали признаки хронической плацентарной недостаточности и обнаруживали проявления острого или хронического плацентита.

Большинство проявлений ВУЭ было связано с генерализованной внутриутробной инфекцией – 32 случая (86,48 %) (табл. 1) и сочеталось с альтеративно-продуктивным миокардитом, гепатитом, энтероколитом, акцидентальной инволюцией тимуса 3–4-й степени и несвоевременной жировой трансформацией тимуса. Генерализованная внутриутробная инфекция осложнялась геморрагическим синдромом, проявляв-

For light microscopy and immunohistochemical examination, fragments of the brain, its thalamic region were taken, fixed in a 10% solution of neutral formalin and processed according to the standard technique. Paraffin sections with a thickness of 5–7 μm were made and stained with hematoxylin and eosin according to Nissl. Herpes simplex virus types 1 and 2, cytomegalovirus (CMV), *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virus markers were determined on paraffin sections by immunohistochemical typing, using a peroxidase tag and monoclonal antibodies. The autopsy material was sent for microbiological examination (routine postmortem culture and polymerase chain reaction (PCR)).

The Mann-Whitney test was used to assess the significance of differences in mean values. The differences between mean values were considered significant at $p < 0,05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The maternal age was $26,7 \pm 1,4$ years. During pregnancy, women had the threat of 2nd trimester spontaneous miscarriage, exacerbation of gestational pyelonephritis, as well as there were the TORCH infection carriers (toxoplasmosis, herpes, CMV, syphilis, rubella, etc.). In all cases, in the placentas, signs of chronic placental insufficiency and acute or chronic placental inflammation were found.

The majority of IUE manifestations were associated with intrauterine infection – 32 cases (86,48%) (Table 1), and were combined with alterative and proliferative myocarditis, hepatitis, enterocolitis, grade 3–4 accidental thymus involution and unscheduled fatty metamorphosis. Systemic intrauterine infection was complicated by hemorrhagic syndrome, manifested by focal leptomenigeal and intraventricular hemorrhages (including subependymal hemorrhages with blood breakthrough into the lateral ventricles of the brain). Given the nature of morphological changes in the placenta (productive placentitis, inflammation in chorionic villi, basal decidualization) and lesions of internal organs, intrauterine infection was probably hematogenous and led to the development of intrauterine infection, including IUE [17].

Morphological examination revealed microhemorrhages, perivascular and pericellular edema, degenerative changes in neurons, and an inflammatory process that differs in the infiltrate cellularity, volume of necrosis, and localization. In 15 cases

Таблица 1. Нозологическая структура внутриутробного энцефалита у плодов и новорожденных
Table 1. The nosological structure of intrauterine encephalitis in fetuses and newborns

Структура Structure	Количество плодов и новорожденных Number of fetuses and newborns	
	абсолютное / absolute	%
Генерализованная внутриутробная инфекция Systemic intrauterine infection	32	86,48
Внутриутробный энцефалит / Intrauterine encephalitis	5	13,52
Всего / Total	37	100

шимся очаговыми лептоменингеальными и внутрижелудочковыми кровоизлияниями (в том числе субэпендимальными кровоизлияниями, с прорывом крови в боковые желудочки головного мозга). Учитывая характер морфологических изменений в плаценте (продуктивный плацентит, виллузит, базальный децидуит) и поражения внутренних органов, внутриутробное инфицирование, вероятно, носило гематогенный характер и приводило к развитию внутриутробной инфекции, в том числе и ВУЭ [17].

При морфологическом исследовании в веществе головного мозга обнаруживали микрокровоизлияния, периваскулярный и перикеллюлярный отек, дистрофические изменения нейронов и воспалительный процесс, различающийся по характеру клеточного инфильтрата, масштабам некроза и локализации. В 15 случаях (40,5 %) наблюдали картину очагового продуктивного энцефалита, преимущественно локализующегося в субэпендимальном пространстве таламуса (рис. 1). Клеточный инфильтрат состоял в основ-

(40,5%), a pattern of focal productive encephalitis was observed, mainly localized in the subependymal space of the thalamus (Fig. 1). The infiltrate consisted basically of lymphocytes and macrophages and was located around blood vessels and in the brain matter. In one case, granulomatous encephalitis was detected with macrophage granulomas, in another case, a large number of plasma cells were observed in the cellular infiltrate. In one case, large hyperchromic nuclei in neurons were found. In addition, proliferation of ependymocytes, microglia with formation of small glial scars and small calcification foci were often revealed. The nature of morphological manifestations in the brain was more consistent with the viral etiology of encephalitis [5, 13, 14].

In 3 cases (8,1%), focal productive and necrotic encephalitis was observed, in 7 cases (18,9%) – purulent-productive, serous-productive and productive-hemorrhagic encephalitis. The main localization of inflammatory changes was the subepen-

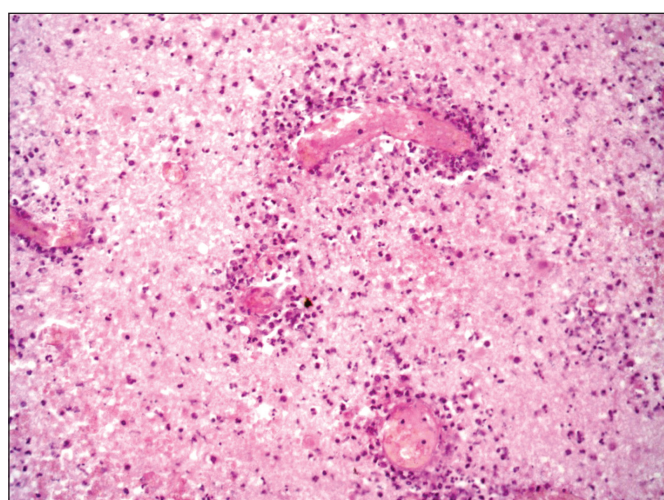


Рис. 1. Продуктивный энцефалит у новорожденного: периваскулярная воспалительная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, гиперплазия глиальных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100
Fig. 1. Neonatal productive encephalitis: perivascular inflammatory infiltration by lymphocytes, macrophages, glial cell hyperplasia. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×100

ном из лимфоцитов, макрофагов и располагался вокруг сосудов и в веществе головного мозга. В одном случае выявляли гранулематозный энцефалит, представленный макрофагальными гранулемами, в другом случае – в составе клеточного инфильтрата наблюдали большое количество плазмочитов. В одном случае в нейронах наблюдали крупные гиперхромные ядра. Кроме того, нередко обнаруживали пролиферацию эпендимоцитов, микроглии с образованием глиальных рубчиков, наличием мелких очагов обызвествления. Характер морфологических проявлений в головном мозге в большей степени соответствовал вирусной этиологии энцефалита [5, 13, 14].

В 3 случаях (8,1 %) наблюдали очаговый продуктивно-некротический энцефалит, в 7 случаях (18,9 %) – гнойно-продуктивный, серозно-продуктивный и продуктивно-геморрагический энцефалит. Основной локализацией воспалительных изменений была субэпендимальная зона таламической области. Характер морфологических проявлений был обусловлен, вероятнее всего, бактериальной микрофлорой или микстинфекцией (вирусно-бактериальной). В этих случаях ВУЭ сочетался с двусторонней пневмонией, нередко гнойного характера, массивной аспирацией околоплодных вод. Учитывая характер морфологических изменений в плаценте (гнойный мембранит, гнойный интерстициально-васкулярный фуникулит), инфицирование носило, вероятно, восходящий характер [6].

Во всех случаях ВУЭ был осложнен геморрагическим синдромом, проявлявшимся, в частности, очаговыми лептоменингеальными и внутрижелудочковыми кровоизлияниями. Развитие воспалительного процесса в веществе головного мозга при ВУЭ и последующее перинатальное поражение в форме кровоизлияний носит взаимоотношающий характер, поскольку в условиях кровоизлияния в вещество головного мозга с альтерацией тканей воспалительные проявления усиливаются [18].

Для определения этиологии был изучен головной мозг 18 плодов и новорожденных, умерших в перинатальном периоде (48,6 %). Среди плодов было 9 мальчиков (50 %) и 9 девочек (50 %). Нозологическая структура во всех наблюдениях была представлена генерализованными формами внутриутробной инфекции.

В 5 случаях (27,8 %) ВУЭ имел характерные специфические морфологические проявления цитомегаловирусной инфекции (3 наблюдения – 16,7 %) с образованием характерных цитомегали-

dymal zone of the thalamic area. The nature of the morphological manifestations was most likely due to bacterial pathogens or mixed infection (viruses and bacteria). In these cases, IUE was combined with bilateral pneumonia, often purulent, massive aspiration of amniotic fluid. Given the nature of morphological changes in the placenta (purulent chorioamnionitis, purulent interstitial and vascular funiculitis), infection followed probably an ascending pattern [6].

In all cases, IUE was complicated by hemorrhagic syndrome, manifested, in particular, by focal leptomeningeal and intraventricular hemorrhages. The development of inflammation in the brain matter in IUE and the subsequent perinatal lesion in the form of hemorrhages are mutually aggravating, since, amid brain matter hemorrhage and tissue alteration, inflammatory manifestations are intensified [18].

To determine the etiology, the brains of 18 fetuses and newborns who died in the perinatal period (48,6%) were studied. Among the fetuses were 9 boys (50%) and 9 girls (50%). The nosological structure in all observations was represented by systemic forms of intrauterine infection.

In 5 cases (27,8%), IUE had specific morphological signs of cytomegalovirus infection (3 cases – 16,7%) with the formation of characteristic cytomegalic cells with intranuclear inclusions (Fig. 2), toxoplasmic encephalitis with foci of calcification and cyst formation was noted in the other 2 cases – 11,1% (Fig. 3). However, in the remaining 13 cases (72,7%), pathomorphological changes in the brain and internal organs were non-specific.

Bacteriological examination of cadaveric sample culture allowed to establish the etiology in 3 more cases (13,6%). The identified infectious agents were represented by bacterial and fungal pathogens: in the first case, the growth of *Enterococcus faecalis* was revealed, in the second and third cases, fungi of the genus *Candida* and the *Escherichia coli*, respectively, were found in the organs.

Additionally, the use of PCR made it possible to verify the etiology in 6 cases of intrauterine infectious diseases. Thus, *Mycoplasma hominis*, cytomegalovirus infection, herpes simplex virus types 1 and 2 were identified among the infectious agents.

The use of immunohistochemical examination allowed to establish in 3 cases the presence of CMV (1 case), herpes simplex virus types 1 and 2 (2 cases, respectively) in tissues and organs (Fig. 4).

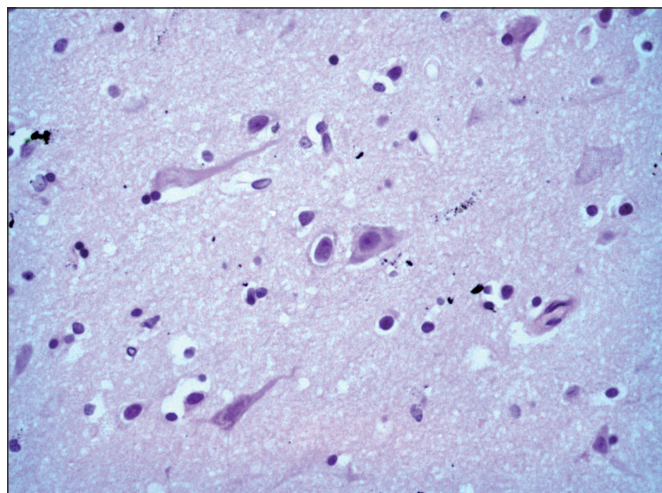


Рис. 2. Цитомегаловирусная гигантская клетка с внутриядерным включением по типу «совиного глаза», пролиферация глии при внутриутробном герпетическом энцефалите. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Fig. 2. The cytomegalovirus giant cell with the intranuclear inclusion of the "owl's eye" type, glial proliferation in intrauterine herpetic encephalitis. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 200$

ческих клеток с внутриядерным включением (рис. 2), токсоплазменный энцефалит с очагами обызвествления и формированием кист отмечался в других 2 наблюдениях – 11,1 % (рис. 3). Однако в остальных 13 случаях (72,7 %) патоморфологические изменения в головном мозге и внутренних органах носили «неспецифический» характер.

Использование бактериологического метода при посевах из трупного материала позволило установить этиологию еще в 3 случаях (13,6 %). Выявленные инфекционные агенты были представлены бактериальными и грибковыми возбу-

Thus, out of the 18 fatal cases studied, it was possible to establish the etiology of intrauterine infectious diseases in 17 cases (94,4%). At the same time, viral infection accounted for 66,7%, bacterial and fungal infection – 33,3%. The identified etiological agents in the absolute majority belong to the group of pathogens of the TORCH complex, and are intracellular parasites with the transplacental route of transmission affecting the CNS and its analyzers. For this group of intrauterine infections, high rates of perinatal mortality were noted, and in cases of survival – the development of cerebral palsy [19, 20].

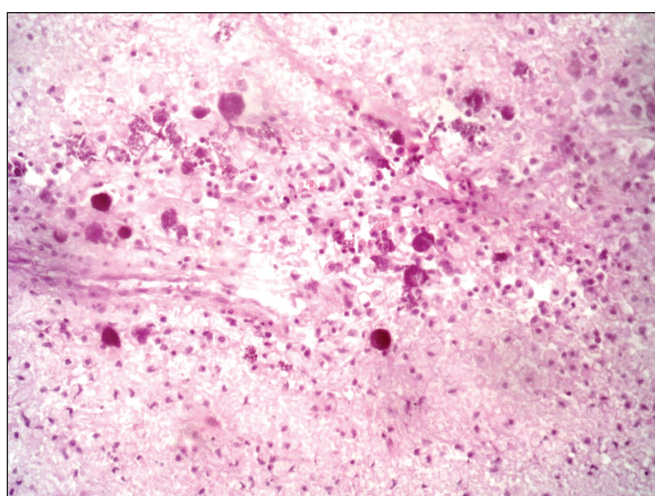


Рис. 3. Очаги обширных некрозов с формированием кисты и обызвествлением при внутриутробном токсоплазменном энцефалите. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$
Fig. 3. Foci of extensive necrosis with cyst formation and calcification in intrauterine toxoplasmic encephalitis. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 200$

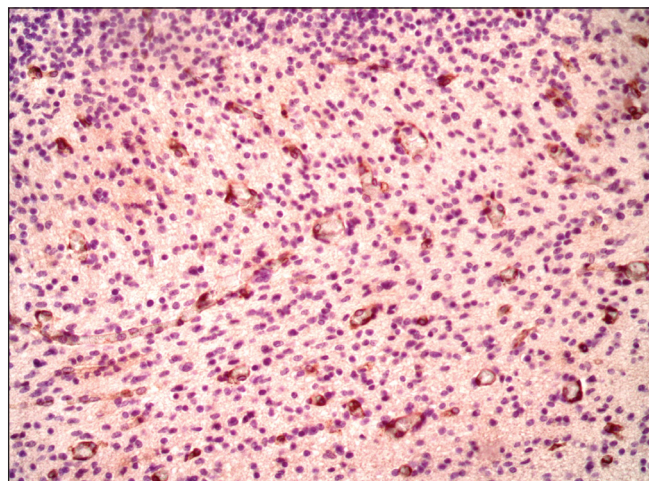


Рис. 4. Положительная реакция с моноклональным антителом к *Herpes simplex* при внутриутробном герпетическом энцефалите. Иммуногистохимическая реакция с докраской гематоксилином. Увеличение $\times 200$

Fig. 4. Positive monoclonal antibodies to herpes simplex virus in intrauterine herpetic encephalitis. Immunohistochemistry with additional hematoxylin counterstaining. Magnification $\times 200$

дителями: в одном случае был получен рост *Enterococcus faecalis*; по одному случаю в органах были обнаружены грибы рода *Candida* и *Escherichia coli*.

Использование дополнительно метода ПЦР-диагностики позволило верифицировать этиологию в 6 случаях внутриутробных инфекционных заболеваний. Так, среди инфекционных агентов были выявлены *Mycoplasma hominis*, цитомегаловирусная инфекция, *Herpes simplex* 1 и 2-го типов.

Применение иммуногистохимического метода позволило установить в 3 случаях наличие в тканях и органах ЦМВ (1 наблюдение), *Herpes simplex* 1 и 2-го типа (2 наблюдения соответственно) (рис. 4).

Таким образом, из 18 исследованных летальных случаев удалось установить этиологию внутриутробных инфекционных заболеваний в 17 случаях (94,4 %). При этом вирусная инфекция составила 66,7 %, бактериально-грибковая – 33,3 %. Выявленные этиологические факторы в абсолютном большинстве относятся к группе возбудителей TORCH-инфекции, являющимися преимущественно внутриклеточными паразитами, которые передаются гематогенным (трансплацентарным) путем и поражают ЦНС и ее анализаторы. Для этой группы внутриутробных инфекций отмечены высокие показатели перинатальной смертности, а в случаях выживания – развития церебральных параличей [19, 20].

ВУЭ осложнялся геморрагическим синдромом с развитием субэпендимальных кровоизлияний – 21,62 % (8 наблюдений) (рис. 5, 6), внутри-

IUE was complicated by hemorrhagic syndrome with the development of subependymal hemorrhages – 21,62% (8 cases) (Fig. 5, 6), intraventricular hemorrhages – 16,2% (6 cases) as well as leptomeningeal hemorrhages – 67,57% (25 cases) and hemorrhages into the choroidal plexuses – 8,11% (3 cases). Among perinatal disorders of cerebral circulation, the most severe, including fatal, for fetuses and newborns are subependymal and intraventricular hemorrhages occurring in 11,3 and 12,7% of cases, respectively [15]. In our study, the incidence of subependymal and intraventricular hemorrhages was significantly higher, by 2 and 1,3 times, respectively, which is undoubtedly due to the development of IUE in fetuses and newborns.

CONCLUSION

The research conducted allows to draw the following conclusions:

1. Intrauterine encephalitis was in most cases a manifestation of systemic intrauterine infection – 86,48%. The morphological picture of intrauterine encephalitis was characterized by two main manifestations: productive encephalitis, including granulomatous one, and exudative and productive encephalitis, which probably reflects its etiological features.

2. Etiology of intrauterine encephalitis: viral (66,7%), bacterial and fungal (33,3%) pathogens predominated.

3. Intrauterine encephalitis was complicated by hemorrhagic syndrome with the development of

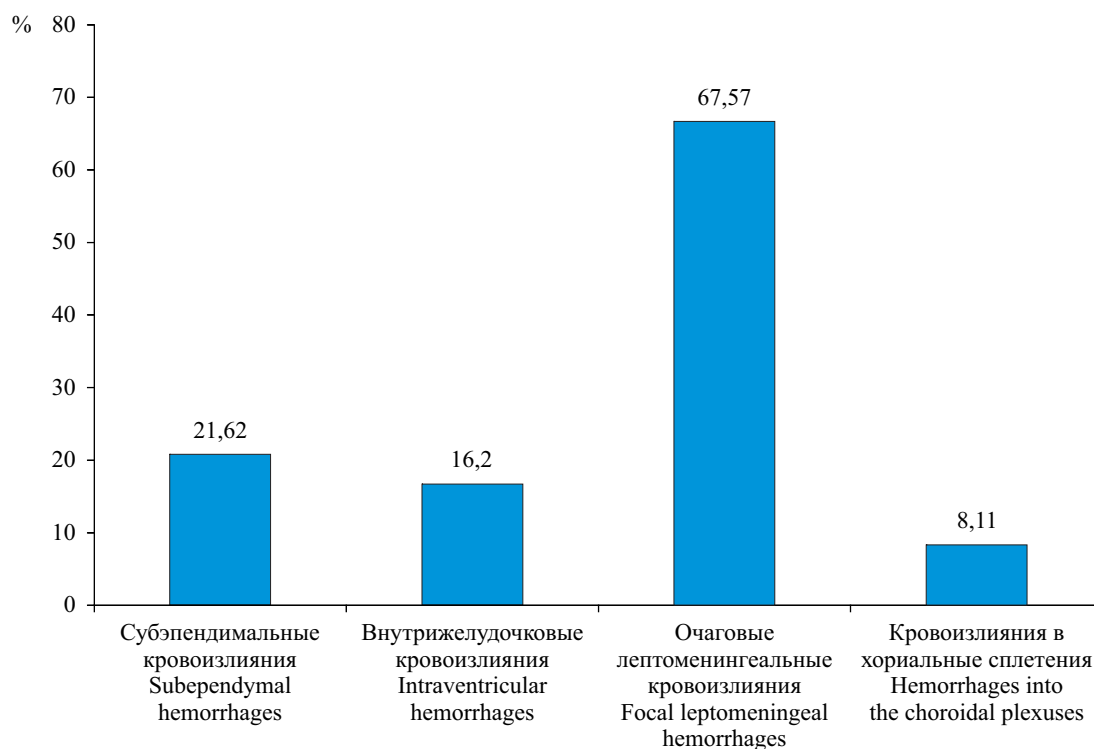


Рис. 5. Частота развития и структура перинатального поражения центральной нервной системы при внутриутробном энцефалите (%)

Fig. 5. The incidence and structure of perinatal damage to the central nervous system in intrauterine encephalitis (%)

желудочковых кровоизлияний – 16,2 % (6 наблюдений), а также лептоменингеальными кровоизлияниями – 67,57 % (25 наблюдений) и кровоизлияниями в хориальные сплетения – 8,11 % (3 наблюдения). Среди форм перинатальных нарушений мозгового кровообращения наиболее тяжелыми, в том числе летальными, для плодов и новорожденных являются субэпендимальные и

fatal forms of perinatal CNS lesions: in 21,62% (8 cases) – by subependymal hemorrhages, in 16,2% (6 cases) – by intraventricular hemorrhages.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

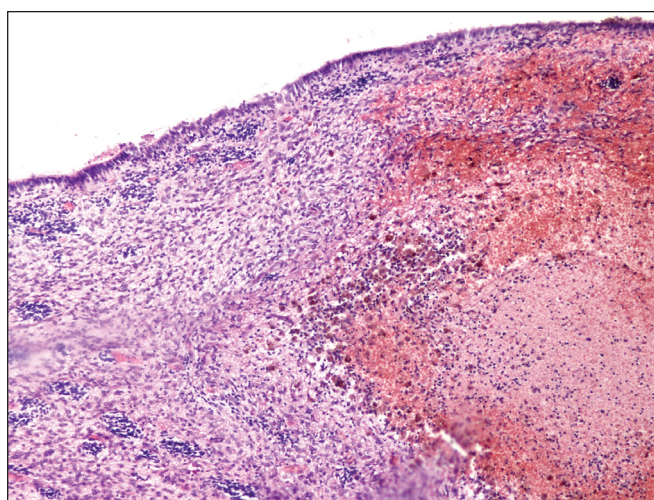


Рис. 6. Субэпендимальное кровоизлияние у плода с внутриутробным энцефалитом. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×200

Fig. 6. Subependymal hemorrhage in the fetus with intrauterine encephalitis. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification ×200

внутрижелудочковые кровоизлияния, встречающиеся в 11,3 и 12,7 % случаев соответственно [15]. В нашем исследовании частота субэпендимальных и внутрижелудочковых кровоизлияний была существенно большей – в 2 и 1,3 раза соответственно, что обусловлено, несомненно, развитием ВУЭ у плодов и новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Внутриутробный энцефалит чаще всего был проявлением генерализованной внутриутробной инфекции – 86,48 %. Морфологическая картина при внутриутробном энцефалите характеризовалась двумя основными проявлениями: продук-

тивным энцефалитом, в том числе гранулематозным, и экссудативно-продуктивным энцефалитом, что отражает, вероятно, его этиологические особенности.

2. Этиология внутриутробного энцефалита: преобладали возбудители вирусной (66,7 %), бактериальной и грибковой (33,3 %) природы.

3. Внутриутробный энцефалит осложнялся геморрагическим синдромом с развитием летальных форм перинатального поражения ЦНС: субэпендимальными кровоизлияниями – 21,62 % (8 наблюдений), внутрижелудочковыми кровоизлияниями – 16,2 % (6 наблюдений).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Deng Y., Wang R., Zhou X. et al. Fetal, neonatal, and infant death in central China (Hubei): A 16-year retrospective study of forensic autopsy cases // *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15788. DOI: 10.1097/MD.00000000000015788.
- Bezie M.M., Asebe H.A., Asnake A.A. et al. Factors associated with perinatal mortality in sub-Saharan Africa: A multilevel analysis // *PLoS One*. 2024;19(11):e0314096. DOI: 10.1371/journal.pone.0314096.
- Gautam Bhattarai S.K., Ghimire R., Duwadi S. et al. Perinatal mortality among all deliveries in a tertiary care center: a descriptive cross-sectional study // *JNMA J. Nepal Med. Assoc.* 2021;59(243):1075-1080. DOI: 10.31729/jnma.6691.
- Baloga O., Korchynska O., Zhultakova S. et al. Modern aspects of intrauterine infection // *Wiad. Lek.* 2022;75(5pt2):1395-1402. DOI: 10.36740/WLek202205229.
- Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: практическое руководство. СПб.: Элбиз-СПб, 2002. 352 с.
- Надеев А.П., Шкурупий В.А., Маринкин И.О. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии: клинико-экспериментальное исследование. Новосибирск: Наука, 2014. 244 с.
- Afroza S. Neonatal sepsis-- a global problem: an overview // *Mymensingh Med. J.* 2006;15(1):108-114. DOI: 10.3329/mmj.v15i1.2.
- Daripa M., Caldas H.M., Flores L.P. et al. Perinatal asphyxia associated with early neonatal mortality: populational study of avoidable deaths // *Rev. Paul. Pediatr.* 2013;31(1):37-45. DOI: 10.1590/s0103-0582201300010000.
- Yanai T., Yoshida S., Kawakami K.J. The association between children's autism spectrum disorders and central nervous system infections: using a nationwide claims database // *J. Autism Dev. Disord.* 2024. DOI: 10.1007/s10803-024-06327-0.

REFERENCES

- Deng Y., Wang R., Zhou X. et al. Fetal, neonatal, and infant death in central China (Hubei): A 16-year retrospective study of forensic autopsy cases. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15788. DOI: 10.1097/MD.00000000000015788.
- Bezie M.M., Asebe H.A., Asnake A.A. et al. Factors associated with perinatal mortality in sub-Saharan Africa: A multilevel analysis. *PLoS One*. 2024;19(11):e0314096. DOI: 10.1371/journal.pone.0314096.
- Gautam Bhattarai S.K., Ghimire R., Duwadi S. et al. Perinatal mortality among all deliveries in a tertiary care center: a descriptive cross-sectional study. *JNMA J. Nepal Med. Assoc.* 2021;59(243):1075-1080. DOI: 10.31729/jnma.6691.
- Baloga O., Korchynska O., Zhultakova S. et al. Modern aspects of intrauterine infection. *Wiad. Lek.* 2022;75(5pt2):1395-1402. DOI: 10.36740/WLek202205229.
- Tsinzerling V.A., Melnikova V.F. (2002). *Perinatal Infections. Issues of Pathogenesis, Morphological Diagnosis and Clinical and Morphological Comparisons: Practice Guidelines*. St. Petersburg. Elbi-SPb. 352 p. (In Russ.)
- Nadeev A.P., Shkurupiy V.A., Marinkin I.O. (2014). *Liver and Placenta in Peri- and Postnatal Periods under Pathological Conditions: Clinical and Experimental Study*. Novosibirsk: Nauka. 244 p. (In Russ.)
- Afroza S. Neonatal sepsis-- a global problem: an overview. *Mymensingh Med. J.* 2006;15(1):108-114. DOI: 10.3329/mmj.v15i1.2.
- Daripa M., Caldas H.M., Flores L.P. et al. Perinatal asphyxia associated with early neonatal mortality: populational study of avoidable deaths. *Rev. Paul. Pediatr.* 2013;31(1):37-45. DOI: 10.1590/s0103-0582201300010000.
- Yanai T., Yoshida S., Kawakami K.J. The association between children's autism spectrum disorders and central nervous system infections: using a nationwide claims database. *J. Autism Dev. Disord.* 2024. DOI: 10.1007/s10803-024-06327-0.

10. Ostrander B., Bale J.F. Congenital and perinatal infections // *Handb. Clin. Neurol.* 2019;162:133-153. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00006-0.
11. Косенчук В.В., Рыбалкина Т.Н., Бошняк Р.Е. и др. Роль возбудителей оппортунистических инфекций как этиологических агентов внутриутробных инфекций // *Детские инфекции.* 2019;3(68):17-24. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-17-24.
12. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Иванова Г.П. и др. Нейроинфекции у детей // *Детские инфекции.* 2014;13(1):8-18. DOI: 10.22627/2072-8107-2014-13-1-8-18
13. Цинзерлинг В.А., Чуховина М.Л. Инфекционное поражение нервной системы. Вопросы этиологии, патогенеза, диагностики. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 448 с.
14. Auriti C., De Rose D.U., Santisi A. et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2021;1867(10):166198. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166198.
15. Власюк В.В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. СПб.: Нестор-История, 2009. 252 с.
16. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease // *Pediatr. Res.* 2010;67(1):1-8. DOI: 10.1203/PDR.ob013e3181c1b176.
17. De Rose D.U., Bompard S., Maddaloni C. et al. Neonatal herpes simplex virus infection: From the maternal infection to the child outcome // *J. Med. Virol.* 2023;95(8):e29024. DOI: 10.1002/jmv.29024.
18. Leavy A., Jimenez Mateos E.M. Perinatal brain injury and inflammation: lessons from experimental murine models // *Cells.* 2020;9(12):2640. DOI: 10.3390/cells9122640.
19. Xu H., Zhang L., Xuan X.Y. et al. Intrauterine cytomegalovirus infection: a possible risk for cerebral palsy and related to its clinical features, neuroimaging findings: a retrospective study // *BMC Pediatr.* 2020;20(1):555. DOI: 10.1186/s12887-020-02449-3.
20. Afzal B., Roychaudhuri S., El-Dib M., Erdei C. Early neonatal presentation and neuroimaging of parechovirus meningoencephalitis in a preterm baby: a case report // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2024;43(5):463-466. DOI: 10.1097/INF.0000000000004275.
10. Ostrander B., Bale J.F. Congenital and perinatal infections. *Handb. Clin. Neurol.* 2019;162:133-153. DOI: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00006-0.
11. Kosenchuk V.V., Rybalkina T.N., Boshyan R.E. et al. The role of opportunistic pathogens as etiological agents of intrauterine infections. *Children's Infections.* 2019;3(68):17-24. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-17-24. (In Russ.)
12. Skripchenko N.V., Lobzin Y.V., Ivanova G.P. et al. Neuroinfectious diseases in children. *Children' Infections.* 2014;13(1):8-18. DOI: 10.22627/2072-8107-2014-13-1-8-18. (In Russ.)
13. Tsinerling V.A., Chukhovina M.L. (2005). *An Infectious Lesion of the Nervous System. Issues of Etiology, Pathogenesis, and Diagnosis.* St. Petersburg. ELBI-SPb. 448 p. (In Russ.)
14. Auriti C., De Rose D.U., Santisi A. et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2021;1867(10):166198. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166198.
15. Vasyuk V.V. (2009). *Birth Trauma and Perinatal Disorders of Cerebral Circulation.* St. Petersburg. Nestor-Istoriya. 252 p. (In Russ.)
16. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr. Res.* 2010;67(1):1-8. DOI: 10.1203/PDR.ob013e3181c1b176.
17. De Rose D.U., Bompard S., Maddaloni C. et al. Neonatal herpes simplex virus infection: From the maternal infection to the child outcome. *J. Med. Virol.* 2023;95(8):e29024. DOI: 10.1002/jmv.29024.
18. Leavy A., Jimenez Mateos E.M. Perinatal brain injury and inflammation: lessons from experimental murine models. *Cells.* 2020;9(12):2640. DOI: 10.3390/cells9122640.
19. Xu H., Zhang L., Xuan X.Y. et al. Intrauterine cytomegalovirus infection: a possible risk for cerebral palsy and related to its clinical features, neuroimaging findings: a retrospective study. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):555. DOI: 10.1186/s12887-020-02449-3.
20. Afzal B., Roychaudhuri S., El-Dib M., Erdei C. Early neonatal presentation and neuroimaging of parechovirus meningoencephalitis in a preterm baby: a case report. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2024;43(5):463-466. DOI: 10.1097/INF.0000000000004275.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Порова Ольга Валерьевна – ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0003-9130-2126.

Надеев Александр Петрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0400-1011.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Perova – Assistant, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0003-9130-2126.

Alexander P. Nadeev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0400-1011.