

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

В.А. Цинзерлинг

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
 Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия
 Городской центр инфекционной патологии на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Intrauterine Infections: Modern View upon the Problem

V.A. Tsinzerling

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia
 Science Research Institute of Phtysiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia
 City's Center of Infectious Pathology at Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме. В работе обобщаются как результаты многолетних исследований автора и его сотрудников, так и представления, имеющиеся в литературе. Разбираются принципы классификации внутриутробных инфекций (ВУИ), подходы к их лабораторной и морфологической диагностике. Приводятся оригинальные схемы различных вариантов инфицирования. Дается характеристика как наиболее известных, так и менее изученных этиологических форм ВУИ. Значительное внимание уделяется и разным клиническим последствиям внутриутробного инфицирования: от преждевременных родов с внутриутробной гибелью плода до рождения внешне здорового ребенка с латентно протекающей инфекцией, которая может через длительное время оказать неблагоприятное влияние на течение различных патологических процессов. Сформулированы вопросы, требующие дальнейшего комплексного изучения.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, этиология, патогенез, клиничко-морфологические сопоставления.

Внутриутробные инфекции (ВУИ) в настоящее время являются одной из ведущих патологий детского возраста. Они не только приводят к высокому проценту летальности, особенно в перинатальном периоде, но и являются в ряде случаев причиной глубокой инвалидности, обусловленной врожденными пороками развития и хроническими заболеваниями [1].

ВУИ в разных наблюдениях имеют различное значение. Прежде всего они могут сами по себе привести к летальному исходу. Наряду с этим, ВУИ резко нарушают компенсаторно-приспособительные механизмы плода — ребенка и в связи с этим способствуют наступлению летального исхода от других причин. Среди них в перинатальном периоде наибольшее значение имеет асфиксия. Кроме того, ВУИ нередко приводят к преждевремен-

Abstract. In the paper are discussed the long-term results of the author and his collaborators, as well as literary data. The questions of classification of intrauterine infections (IUI) are discussed and the principles of their laboratory and morphological diagnostics. Original charts of different variants of intrauterine infect are cited. Brief characteristics of well and less known etiological forms of IUI are presented. Special attention is devoted to different clinical outcomes of intrauterine infect: starting with preterm stillbirth till apparently healthy baby with latent infection which can unfavorable influence upon the course of different pathological processes much later. The questions which need further complex study are formulated.

Key words: Intrauterine infections, etiology, pathogenesis, clinico-pathological correlations.

ным родам, что имеет существенное значение как фоновое состояние для развития в неонатальном периоде и даже позднее новых инфекционных и неинфекционных заболеваний. Наконец, ВУИ, особенно вирусные, могут иметь тератогенное значение. Чаще всего при этом указывается на краснуху, с которой связывают возможность формирования врожденных пороков развития органов слуха, зрения и сердца. Можно с уверенностью говорить о существенном значении внутриутробного гепатита для развития атрезии желчевыводящих путей. Имеется значительное число публикаций, допускающих связь ВПР с другими вирусными и иными инфекционными заболеваниями, в том числе вызванными респираторными вирусами. Наиболее вероятно тератогенное действие тех ВУИ, для которых характерно хроническое течение.

Говоря о клинических проявлениях внутриутробных инфекций, необходимо отметить, что они довольно полиморфны, что зависит не столько от этиологии процесса, сколько от топографии поражений и степени их тяжести. В последнее время особое внимание многих клиницистов и морфологов привлекают перинатальные инфекционные поражения головного мозга различной этиологии, которые нередко определяют как гибель ребенка, так и его инвалидизацию [2]. В комплексном клинико-лабораторном исследовании 42 детей (в возрасте от 3 до 15 лет) с различными перинатальными поражениями головного мозга (астения, психоневрологические нарушения, стволовая симптоматика, экстрапирамидный, пирамидный, мозжечковый, эпилептический, дизэнцефальный синдромы, головная боль оболочечно-сосудистого характера) показано достоверное наличие инфекционного процесса с вероятным внутриутробным инфицированием у 39 человек (93%). Чаще всего диагностирован нейрорхламидиоз (73%), нередко в составе смешанной инфекции. Целенаправленная этиотропная терапия привела к отчетливому клиническому эффекту в подавляющем большинстве наблюдений [3].

В последние годы прогресс, достигнутый в изучении общепатологических процессов, в частности, новые представления о болезни, сформулированные Д.С. Саркисовым, согласно которым в нее включают и доклиническую стадию, заставляет критически осмыслить и ряд терминов, относящихся к инфекционной патологии. Традиционное разграничение терминов «Инфекция», «Инфицирование», «Инфекционный процесс», «Инфекционная болезнь» связано с ориентированием на наличие или отсутствие клинических проявлений, что в настоящее время не может являться достаточным дифференцировочным критерием. С теоретической точки зрения, важнее было бы выявлять и оценивать степень повреждения, прямо или косвенно связанного с воздействием биологического возбудителя, и разнообразные ответные реакции макроорганизма. Очевидно, что в полной мере это возможно лишь при использовании самого широкого спектра электронно-микробиологических, биохимических, иммунологических, молекулярно-биологических методов и реально не осуществимо в практической работе.

Современные представления о взаимодействии микро- и макроорганизма подразумевают необходимость выделения «персистенции», «латентной», «острой», «хронической», а также «медленной» инфекции. К сожалению, дифференцировка между персистентной, латентной, а иногда и другими формами инфекции в практической работе как клиницистов, так и микробиологов, вирусологов и морфологов крайне затруднена, а иногда практически невозможна [4]. Анализ наших данных как прежних лет, так и последнего времени позволяет

говорить и о «завуалированной инфекции», при которой результаты лабораторных исследований (в том числе ПЦР) некоторое время могут являться ложноотрицательными [5].

Сказанное заставляет нас на практике не проводить разграничений между инфицированием и доклинической стадией инфекционной болезни и между терминами «Инфекция» и «Инфекционная болезнь». Значительно более важным, с нашей точки зрения, является представление о чрезвычайно широком спектре исходов взаимодействия между макро- и микроорганизмами, обусловленном очень большим количеством факторов с обеих сторон, а также возможности изменения проявлений болезни под влиянием разнообразных внешних воздействий.

В настоящее время в литературе высказываются разные точки зрения о достоверности этиологической верификации процесса. Довольно часто говорится об обязательности использования современных молекулярно-биологических методов (ПЦР, гибридизация *in situ*). Наш опыт позволяет с полной уверенностью утверждать, что получение совпадающих результатов с помощью хотя бы двух традиционных методов (гистология, ИФ-микроскопия, серология) дает достоверные результаты. Гистологические и цитологические методы (разумеется, при проведении квалифицированными специалистами) позволяют, особенно при скрининговых исследованиях, получить ценную для клиницистов информацию [6]. Вместе с тем, изолированное использование лишь одного молекулярно-биологического метода (например, качественной ПЦР для диагностики цитомегалии) может привести к гипердиагностике. Проблема взаимодействия микро- и макроорганизма на молекулярном уровне имеет исключительно большое теоретическое значение, однако выявление минимальных количеств возбудителя в тканях и жидкостях новорожденного не может служить достоверным основанием ни для постановки диагноза соответствующей инфекции, ни тем более для назначения этиотропного лечения, особенно современными цитотоксичными противовирусными препаратами.

Работы по инфекционной перинатологии тесно связаны с именем члена-корреспондента РАМН профессора А.В. Цинзерлинга (1923 – 1995) и его учеников. На протяжении многих лет школа А.В. Цинзерлинга широко изучала внутриутробные инфекции и плацентиты, в первую очередь вызванные различными видами микоплазм (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *U. urealyticum*), вирусами герпеса (HSV 1 и 2 типов) и хламидиями (*C. trachomatis*) [7]. Морфологические изменения, обусловленные этими возбудителями, были изучены и подробно описаны Александром Всеволодовичем и его сотрудниками впервые в

мире. Установлено, что вызываемые ими изменения принципиально однотипны в различных тканях и имеют диагностическое значение. Выявлен ряд новых приоритетных фактов, доказана вероятная роль внутриутробных инфекций в возникновении части врожденных пороков развития, преждевременного рождения, недоношенности и незрелости. Получены важные данные о характере поражения последа и о процессах компенсации, происходящих в нем. В 1990-е гг. А.В. Цинзерлингу удалось разработать и внедрить в жизнь систему ширококомасштабных срочных исследований последа, направленных на выявление групп риска среди новорожденных и родильниц.

На валовом секционном материале детских стационаров Петербурга, где на протяжении многих лет проводилась целенаправленная диагностика ВУИ, частота их выявления колебалась в пределах 20–30%. Те же прозекторы, которые ставят диагноз ВУИ по данным лишь рутинного морфологического исследования, определяют данную патологию значительно реже, обнаруживая в основном токсоплазмоз, цитомегалию, листериоз и изредка некоторые другие с частотой около 2%.

Поражения зародыша могут быть вызваны различными микроорганизмами: вирусами, микоплазмами, хламидиями, бактериями, грибами и простейшими. Заражение ими происходит от больной матери. Это делает весьма важным анализ патологоанатомом анамнеза матери (отдаленного и при данной беременности). Большое значение для понимания особенностей течения и причины летального исхода в перинатальном периоде, а также для предотвращения неблагоприятного течения последующей беременности имеет обследование матери: микробиологическое родовых путей, серологическое крови и т.д. В последнее время указывается на большую точность и информативность диагностики, базирующейся на современных молекулярно-биологических методах, прежде всего ПЦР.

Особенностью ВУИ является их тесная связь с состоянием организма матери и последа. В связи с этим патология плода должна рассматриваться в рамках единой системы «мать – плацента – плод». Хотя необходимость системного подхода при оценке перинатальной патологии и декларируется многими авторами, практические рекомендации по его реализации в настоящее время не разработаны.

Послед является провизорным органом, обеспечивающим развитие и рождение жизнеспособного плода. Нормальная плацента осуществляет доставку плоду кислорода, питательных и минеральных веществ из крови матери путем простой диффузии или активного транспорта, расщепление и синтез веществ на уровне трофобласта. Она продуцирует стероидные и полипептидные гормоны, а

также выполняет барьерную функцию. Этот орган является составной частью сложной системы мать – плацента – плод и обеспечивает существование и развитие чужеродного для матери по антигенной структуре зародыша. Очевидно, что практически все стороны как внутриутробного развития эмбриона и плода, так и постнатального существования новорожденного (а иногда и ребенка более старшего возраста) прямо или косвенно зависят от состояния последа. Поражение последа может вызываться всеми известными классами микроорганизмов. Однако вирусные, микоплазменные и хламидийные плацентиты в настоящее время почти не изучены в связи со сложностью их диагностики. Между тем исследование последа необходимо для определения характера инфекционного процесса в системе «мать – плацента – плод». В случае же антенатальной гибели плода послед становится основным достоверным источником информации для постановки диагноза и определения причины смерти. Дискуссионными остаются границы использования термина «Плацентит» и принципы его разграничения с морфологическими проявлениями защитных реакций последа.

Следует отметить также, что не всякое поражение последа сопровождается развитием внутриутробной инфекции. Большинство детей рождаются в срок, жизнеспособными и даже здоровыми. Поэтому весьма важным является изучение и его компенсаторных реакций, защитных функций, в том числе и специфических иммунных. Необходимо отметить, что данных по этому вопросу имеется недостаточно, а морфологические работы практически полностью отсутствуют. Наконец, определение характера поражений последа позволяет в ряде случаев выявить хроническую инфекцию матери, а также прогнозировать склонность к инфекционным и некоторым другим заболеваниям, вызываемым РВ, ВПГ, микоплазмами и хламидиями.

Возможность внутриутробного инфицирования плода при заболеваниях матери известна с очень давних времен. В настоящее время общепринято, что инфицирование зародыша может произойти восходящим, гематогенным и нисходящим путями, частота их различна при различных заболеваниях. Очевидно, что при всех вариантах инфицирования определенные структурные изменения должны наблюдаться в последе. К нашему удивлению, в большей части современных исследований, посвященных этому вопросу, например, при таких весьма актуальных в настоящее время инфекциях, как ВИЧ и гепатит, морфологическое изучение последа не проводится. Практически нет данных и о дифференцированном вирусологическом исследовании различных компонентов системы «мать – послед – плод» при разных вариантах внутриутробного инфицирования.

В ткани плаценты и экстраплацентарных оболочках происходит выработка как специфических, так и неспецифических факторов защиты (антитела классов IgM, IgG, интерферонов, лизоцимов). Они содержатся в ретроплацентарной крови, крови пуповины и в околоплодных водах в количествах, четырехкратно и более превышающих уровни в материнской крови. Репликация возбудителей может происходить как в клеточных структурах плаценты, так и во внеплацентарных оболочках. Различными методами могут быть документированы репликация нуклеиновых кислот, новообразование различных антигенов, появление полных инфекционных частиц.

Возбудители, а также специфические и неспецифические защитные факторы могут попасть в органы плода гематогенным путем, интраканаликулярно, а также при контакте с кожными покровами и слизистыми оболочками.

Наибольшая информация имеется в отношении восходящей инфекции. К общеизвестным

представлениям следует добавить, что обычно говорят о проникновении самых разнообразных возбудителей после вскрытия околоплодных оболочек. Вместе с тем, такое инфицирование возможно и через неповрежденные оболочки в случае внутриклеточных возбудителей, способных к поражению клеток амниона и гладкого хориона (рис.).

Весьма частой, но значительно менее изученной является гематогенная инфекция последа и плода. Большинство острых инфекций матери может протекать с гематогенной диссеминацией возбудителей в различные органы, в том числе послед. Они сопровождаются выработкой как специфических, так и неспецифических факторов резистентности (антитела разных классов, интерфероны и т.д.). IgG беспрепятственно проходят через плацентарный барьер, в то время как IgM им задерживаются. Материнский интерферон сквозь неизмененный плацентарный барьер не проникает.

Патогенез нисходящих плацентитов и внутриутробных инфекций



Рис. Патогенез нисходящих плацентитов и внутриутробных инфекций

Инфекционный процесс в последе характеризуется размножением возбудителя в различных отделах органа и выработкой защитных факторов. Размножение вирусов осуществляется прежде всего в трофобласте ворсин, который является наиболее долгоживущей структурой. Репликация вирусов может завершаться на стадии синтеза вирусных РНК или ДНК и антигенов. Сборка полных вирионов (инфекционных частиц) отмечается лишь в случаях высокой патогенности возбудителя и происходит редко. На практике весьма часто приходится сталкиваться с хроническими или персистентными инфекциями, характеризующимися синтезом антигенов возбудителя в синцитиотрофобласте ворсин с последующей активацией факторов резистентности. Аналогичные процессы могут происходить и в других клеточных системах последа.

Важную роль в защите плода играют и синтезируемые в плаценте интерфероны: α , γ и плацентарный. Определяемые в последе лимфоциты имеют как материнское, так и плодное происхождение. Инфекционный процесс в плаценте в ряде случаев может привести к нарушению плацентарного барьера и инфицированию зародыша. Персистентная или хроническая инфекция последа приводит к стимуляции формирования органов иммунитета у зародыша — синтезу собственных антител и интерферона, появлению активированных лимфоцитов. Выработанные в плаценте антитела и интерфероны низкой молекулярной массы также могут свободно проникать к плоду через плацентарный барьер. Вещества с высокой молекулярной массой проходят только в условиях активно текущей инфекции через поврежденный плацентарный барьер.

Инфекция плода сопровождается размножением возбудителей в различных органах (наиболее часто печени, легких, ЦНС), а также выработкой собственных факторов специфической и неспецифической резистентности. Она наиболее достоверно диагностируется серологически в случаях не менее чем четырехкратного превышения титров антител над материнскими и ретроплацентарными антителами.

Совсем недавно раскрыт патогенетический механизм влияния ВИЧ на нарушение созревания последа, приводящего к формированию хронической плацентарной недостаточности. Показано снижение экспрессии проангиогенного фактора CD31 и повышение антиангиогенного TGF β 1 [8, 9]. Весьма перспективны аналогичные исследования и при другой этиологии процесса.

Нисходящая инфекция последа возникает при хронических инфекциях половых органов (прежде всего яичников и маточных труб), которые нередко обостряются даже при нормальном течении беременности. Диссеминация возбудителей

происходит прежде всего через внеплацентарные оболочки, хотя не исключен и гематогенный путь их распространения.

Морфофункциональное состояние плаценты при различных патологических состояниях, включая инфекцию, может влиять на прогноз плода в разных направлениях. Во-первых, это снижение энергетических, дыхательных и других биохимических процессов, нарушение гормонального статуса плаценты, отражающегося на уровне гормонов матери и плода, изменение толерантных иммунологических отношений в системе «мать — плод». Во-вторых, это поражения, облегчающие попадание инфекционного агента в плод и развитие в его органах патологических изменений. Они тесно сплетаются, создавая каскад патологических реакций, приводящих плод к существованию в экстремальных условиях, а в части случаев — и к его гибели. Приведенные данные позволяют предложить собственные подходы к классификации внутриутробных инфекций:

1. По этиологии:
 - вирусные;
 - бактериальные;
 - микоплазменные;
 - грибковые;
 - протозойные;
 - смешанные.
2. По путям инфицирования:
 - восходящие;
 - гематогенные;
 - нисходящие;
 - смешанные.
3. По тяжести клинико-морфологических проявлений:
 - приводящие к антенатальной гибели плода;
 - приводящие к тяжелому состоянию ребенка после рождения;
 - приводящие к заболеванию после неонатального периода;
 - протекающие бес- или малосимптомно;
 - способствующие развитию разных патологических процессов.

Варианты взаимодействия микроорганизмов с организмом плода, ребенка:

1. Прямое повреждающее действие возбудителя на зародыш:
 - внутриутробная инфекция плода;
 - врожденные пороки развития.
2. Антигенное стимулирование зародыша без развития у него активной инфекции.
3. Нарушение созревания последа, реализующееся в хронической плацентарной недостаточности, приводящей к разнообразным ишемическим последствиям.
4. Формирование хронических инфекционных процессов.

5. Развитие скрытой инфекции, способной стимулировать возникновение и прогрессирующее течение разнообразных патологических процессов.

6. Стимуляция компенсаторных сосудистых реакций в плаценте — рождение здорового ребенка.

По степени известности клиницистам и патологам:

1. «Классические» внутриутробные инфекции:
 - сифилис;
 - токсоплазмоз;
 - цитомегалия;
 - листериоз;
 - гепатит;
 - краснуха.
2. «Новые» внутриутробные инфекции:
 - микоплазмоз;
 - хламидиоз;
 - герпес.
3. «Новейшие» внутриутробные инфекции:
 - ВИЧ-инфекция;
 - инфекция, вызванная парвовирусом В19.

Основные вопросы, требующие дальнейшего изучения:

1. Уточнение частоты и этиологии внутриутробных инфекций.
2. Изучение морфологических особенностей и проведение клинко-морфологических сопоставлений при ранее не диагностировавшихся инфекциях.
3. Установление причин их столь различного течения.
4. Уточнение патогенеза внутриутробных инфекций, особенно при хроническом и маломанифестном течении.
5. Изучение влияния внутриутробного инфицирования на заболеваемость детей старшего возраста и взрослых.
6. Оптимизация диагностики внутриутробных инфекций.

Литература

1. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений : практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб: Элби СПб, 2002. — 352 с.
2. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики : руководство для врачей / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухлова. — 2 изд. испр., доп. — СПб.: Элби СПб, 2011. — 583 с.
3. Вайншенкер, Ю.И. Маломанифестные инфекции перинатального периода и их клинко-неврологиче-

ские проявления у детей и подростков / Ю.И. Вайншенкер [и др.] // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11, № 1. — С. 44 — 49.

4. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза : руководство / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — 2 изд. исправл. и доп. — СПб.: Сотис, 2002. — 346 с.

5. Цинзерлинг, В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы / В.А. Цинзерлинг // Архив патологии. — 2014. — № 1. — С. 3—9.

6. Цинзерлинг, В.А. Роль прижизненных и посмертных морфологических исследований в практике врача-инфекциониста / В.А. Цинзерлинг, Ю.В. Лобзин, В.Е. Карев // Журнал инфектологии. — 2012. — Т.4, № 1. — С. 23—28.

7. Горбунов, Е.Ф. Характеристика поражений внутренних органов при перинатальном хламидиозе / Е.Ф. Горбунов, В.А. Цинзерлинг, Н.В. Семенов // Архив патологии. — 2007. — № 3. — С. 33—36.

8. Колобов, А.В. Значение структурных изменений плаценты у ВИЧ-инфицированных женщин / А.В. Колобов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 42—50.

9. Колобов, А.В. Оценка морфологического состояния плаценты при перинатальной передаче ВИЧ / А.В. Колобов [и др.] // Архив патологии. — 2014. — № 1. — С. 22—26.

References

1. Tsinzerling V.A., Melnikova V.F. Perinatal Infections: Questions of pathogenesis, morphological diagnostics and clinico-pathological correlations. Practical Manual..SPb Elbi-SPb, 2002. — 352 p. (Russ)
2. Tsinzerling V.A., Chukhlovina M.L. Infectious lesions of nervous system: questions of etiology, pathogenesis and diagnostics. Manual for doctors. 2 nd Ed.. Elbi-SPb, 2011, 583 p.
3. Waynshenker Yu.I., Kalinina O.V., Nuralova I.V., Tsinzerling V.A. et al. Low-manifesting infections of perinatal period and their clinico-neurological manifestations in children and youngsters // Infektsionnye bolezni, 2013, 1, (1):44-49
4. Tsinzerling A.V., Tsinzerling V.A. Modern Infections: Pathologic Anatomy and questions of Pathogenesis. Manual. 2nd Ed. Sotis, 2002, 346 p.
5. Tsinzerling V.A. School of infectious pathology of A.V. Tsinzerling: Achievements and perspective Arkhiv patologii (Moscow), 2014, (1):3-9
6. Tsinzerling V.A., Lobzin Yu.V., Karev V.E. The role of lifetime and post-mortem morphological diagnostics in practice of infectionists. Jurnal infektologii, 2012, (1):23-28
7. Gorbunov E.F., Tsinzerling V.A. Semenov N.V. Characteristics of internal organs lesions in perinatal chlamydiosis. Arkhiv patologii (Moscow), 2007 (3):33-36
8. Kolobov A.V., Niauri D.A., Tsinzerling V.A. et al.. Significance of structural changes of placenta in HIV-infected women.. HIV infection and Immunosuppressive Disorders, 2012, 4,(1):42-50
9. Kolobov A.V., Musatova E.V., Karev V.E., Tsinzerling V.A. Evaluation of morphological condition of placenta in perinatal transfer of HIV. Arkhiv patologii (Moscow), 2014, (1):22-26

Автор:

Цинзерлинг Всеволод Александрович — профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, заведующий лабораторией Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, руководитель центра инфекционной патологии на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор.