

Внутриутробная пневмоцистная инфекция

Э.Р. САМИТОВА¹, Т.Н. ЕРМАК², И.Е. КОЛТУНОВ¹, А.Н. КИСЛЯКОВ¹, Н.В. КАРАЖАС³,
Т.Н. РЫБАЛКИНА³, М.Ю. КОРНИЕНКО³

¹ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Россия; ²ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва, Россия;

³ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Пневмоцистоз хорошо известен как оппортунистическая инфекция, которая в настоящее время наиболее часто регистрируется у больных ВИЧ-инфекцией и лиц с другими иммунодефицитными состояниями. Ранее, после второй мировой войны, пневмоцистную пневмонию часто выявляли у ослабленных и недоношенных детей, а в 60—70-е годы прошлого века подробно изучены внутрибольничные вспышки пневмоцистоза. Передача возбудителя осуществляется воздушно-капельным путем, но в ряде источников указывается на возможность его трансплацентарной передачи. Несмотря на все большее число публикаций, посвященных проблеме пневмоцистоза в педиатрии, эта болезнь остается малознакомой врачам. Статья посвящена возможности внутриутробного заражения *Pneumocystis jiroveci*. Будучи нераспознанным, заболевание может привести к смерти ребенка в результате развития тяжелой дыхательной недостаточности. Авторы представляют собственное наблюдение — развитие генерализованного пневмоцистоза у ребенка с доказательствами внутриутробного заражения (обнаружение возбудителя в аутопсийном материале, плаценте, а также выявление серологических маркеров у родителей). Обсуждаются вопросы, связанные с внутрисемейным инфицированием, а также риск внутриутробной передачи *P. jiroveci*.

Ключевые слова: пневмоцистоз, внутриутробное заражение.

Intrauterine Pneumocystis infection

E.R. SAMITOVA¹, T.N. ERMAK², I.E. KOLTUNOV¹, A.N. KISLYAKOV¹, N.V. KARAZHAS³, T.N. RYBALKINA³,
M.Yu. KORNIENKO³

¹Morozov City Children's Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ²Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia; ³N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Pneumocystosis is well known as an opportunistic infection that is presently most frequently registered in patients with HIV infection and in those with other immunodeficiency states. Earlier, after the Second World War, Pneumocystis pneumonia was most commonly detected in debilitated and premature children; nosocomial outbreaks of pneumocystosis were studied in detail in the 1960s and 1970s. The pathogen is transmitted through the air, but a number of references indicate that it can be transmitted through the placenta. Despite the increasing number of publications on pneumocystosis in pediatrics, physicians remain unfamiliar with this disease. The paper provides evidence that *Pneumocystis jiroveci* can infect the fetus in utero. If unrecognized, the disease can lead to a child's death due to severe respiratory failure. The authors describe their case of generalized pneumocystosis that has developed in a child with evidence of intrauterine infection (detection of the pathogen in the autopsy material and placenta and identification of serological markers in his/her parents). The issues that are associated with intrafamilial infection and a risk for in utero transmission of *P. jiroveci* are discussed.

Keywords: pneumocystosis, intrauterine infection.

ВПС — врожденный порок сердца

ЛЖ — левый желудочек

НРИФ — непрямая реакция иммунофлуоресценции

ООО — открытое овальное окно

ОАП — открытый артериальный проток

ПЦП — пневмоцистная пневмония

Пневмоцистоз — оппортунистическая инфекция, в настоящее время наиболее часто диагностируемая у больных ВИЧ-инфекцией и у лиц с другими иммунодефицитными состояниями. До «эры СПИДа» она была актуальна в послевоенные годы, когда пневмоцистную пневмонию (ПЦП) часто выявляли у ослабленных и недоношенных детей, а также в 60—70-е годы прошлого века, когда ряд отечественных и зарубежных специалистов изучали внутрибольничные вспышки пневмоцистоза. Передача возбудителя осуществляется воздушно-капельным путем, но в ряде источников указывается и на возможность его трансплацентарной передачи. Несмотря на все большее число публикаций, посвященных проблеме пневмоцистоза в педиатрии, эта болезнь остается малознакомой вра-

чам. Представляем собственное наблюдение семейной вспышки пневмоцистоза с доказательствами внутриутробного заражения.

18 октября 2014 г. в реанимационное отделение Морозовской детской больницы бригадой скорой помощи госпитализирован мальчик Д. в возрасте 1 мес 3 нед в тяжелом состоянии. При осмотре ребенок был в сознании, температура тела 37,5 °С, выраженная бледность, мраморность и желтушность кожи; симптом рекапилляризации 5—7 с. Большой родничок 1,5×1,5 см не напряжен. Дыхание самостоятельное с подачей увлажненного кислорода через носовую канюлю, кислородная зависимость. Выраженная одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки. Частота дыханий 65 в минуту. Перкуторно опре-

деляется легочной звук, с притуплением на верхушке правого легкого; аускультативно дыхание жесткое, крепитующие хрипы сзади справа. Тоны сердца ритмичные, громкие, грубый систолический шум на верхушке, проводится во все отделы сердца. Пульс 150 уд/мин, артериальное давление 78/55 мм рт.ст. Живот мягкий, печень выступает из-под реберной дуги на 2 см. Стул на момент осмотра желто-коричневый, кашицеобразный. Очаговые и менингеальные симптомы отсутствуют. Зрачки узкие, реакция на свет вялая. Со слов родителей, ребенок заболел утром, когда его положили на живот, он начал кричать, кашлять, стал «тяжело дышать», побледнел, срыгнул створоженным молоком. На машине скорой медицинской помощи госпитализирован.

Ребенок состоит на учете у невролога и кардиолога с диагнозом врожденного порока сердца (ВПС): открытое овальное окно (ООО) 3 мм, открытый артериальный проток (ОАП). С 29.09.014 по 8.10.14 ребенка лечили в стационаре дневного пребывания с диагнозом: конъюгационная желтуха. Дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу. Железодефицитная анемия легкой степени. Родители ребенка — молодая супружеская пара (возраст до 30 лет). Ребенок от 1-й беременности. Мать получала антибактериальную терапию на 30-й и 32-й неделях беременности по поводу бессимптомной бактериурии. Роды на 41-й неделе оперативные в связи со слабой сердечной деятельностью плода и подозрением на ВПС. Масса тела при рождении 3 кг 310 г, рост 51 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов.

Описание рентгенологической картины при поступлении: в верхних отделах обоих легочных полей выявлены неоднородные затемнения в прикорневых отделах. Справа на фоне тени нижнего угла лопатки нельзя исключить формирование очага инфильтрации. Легочный рисунок в паракордиальных отделах правого легочного поля деформирован по крупнопетлистому типу с признаками локального вздутия легочной паренхимы — буллы? Бронхолегочная дисплазия? (рис. 1). В крови гемоглобин 105 г/л, лейкоциты $10,9 \cdot 10^9/\text{л}$; п.я. 8%, с.я. 29%, лимф. 55%; СОЭ 25 мм/ч; в биохимическом анализе отмечена гипербилирубинемия за счет непрямой фракции; уровень прокальцитонина выше 10 нг/мл (норма 0—0,5 нг/мл). КЩС от 18.12: pH 7,27, $p\text{CO}_2$ 41,3 мм рт.ст., $p\text{O}_2$ 53,5 мм рт.ст., т.е. имелся респираторный ацидоз.

Сведения об авторах:

Самитова Эльмира Растямовна — к.м.н., зам. гл. врача по КЭР ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Ермак Татьяна Никифоровна — д.м.н., в.н.с. ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора»

Колтунов Игорь Ефимович — д.м.н., проф., засл. врач РФ, гл. врач ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Кисляков Алексей Николаевич — зав. патолого-анатомическим отделением ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Каражас Наталья Владимировна — д.б.н., проф., зав. лаб. эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Рыбалкина Татьяна Николаевна — к.м.н., с.н.с., лаб. эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Корниенко Мария Николаевна — к.б.н., с.н.с., лаб. эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

С учетом данных осмотра, анамнеза и результатов лабораторного обследования установлен предварительный диагноз: правосторонняя верхнедолевая аспирационная пневмония. Дыхательная недостаточность II степени. Последствия перенесенной перинатальной гипоксии центральной нервной системы. ВПС: ООО 3 мм, ОАП. Недостаточность кровообращения 2А степени. Гиперволемиа малого круга кровообращения. Гипербилирубинемия. Тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью II степени, недостаточностью кровообращения 2А степени, которая обусловлена пневмонией и ВПС. Назначены: антибактериальная терапия (меропинем); пентаглобин; инфузионная терапия, кардиотонические средства, гемотрансфузия (эритроцитная масса, свежезамороженная плазма); увлажненный кислород.

При обследовании маркеры вируса простого герпеса 1, 2 и 6-го типов, цитомегаловирусной инфекции, микоплазменной пневмонии, ВИЧ-инфекции не обнаружены. Данные электрокардиографии: синусовая тахикардия. Нормальное положение электрической оси сердца. Перегрузка обоих предсердий и левого желудочка (ЛЖ) с нарушением кровообращения в нем. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса; эхокардиография: критическая субили юкстрадуктальная коарктация с диаметром перешейка до 2 мм и пиковым градиентом давления до 104 мм рт.ст., резидуальный артериальный проток диаметром до 2 мм со слабовыраженным левоправым сбросом. Значительная левая кардиомегалия (конечный диастолический размер ЛЖ до 30 мм, левое предсердие диаметром до 28 мм). Смешанная легочная гипертензия с умеренно выраженной артериальной гипертензией (расчетное давление 55—60/20 при норме до 30/10 мм рт.ст.) и, по-видимому, со значительной венозной легочной гипертензией (выраженная левая кардиомегалия). Патологической сепарации перикарда нет. ОАП диаметром менее 2 мм. ООО до 3 мм.

19 октября состояние ребенка оставалось тяжелым, а 20 октября ухудшилось, температура тела повысилась до 39 °С, усилилась одышка, отмечено развитие метаболического лактоацидоза (pH 7,0, лактат 11,8 ммоль/л). На фоне нарастания признаков дыхательной недостаточности и нарушения кровообращения произведена интубация, начата искусственная вентиляция легких. Несмотря на проводимые интенсивные мероприятия, ребенок умер.

В аутопсийном материале легких обнаружены собственные ПЦП выраженные очаговые ателектазы и гиалиновые мембраны, а также ДНК *Pneumocystis jiroveci*. Патолого-анатомический диагноз: ПЦП. Фоновое заболевание: врожденный порок развития аорты — постдуктальная коарктация аорты (Q25.1) с резидуальным артериальным протоком диаметром 2,0 мм; фиброэластоз эндокарда ЛЖ и левого предсердия сердца, гипертрофия миокарда ЛЖ сердца. Осложнения: венозное полнокровие внутренних органов. Петехиальные субарахноидальные, субэпикардальные, субплевральные кровоизлияния. Двусторонний гидроторакс. Отек и набухание вещества головного мозга.

Патологоанатомы высказали предположение о врожденном происхождении ПЦП. Возраст ребенка (1 мес 3

Контактная информация:

Ермак Татьяна Никифоровна — в.н.с. СНИО ЭП СПИД ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» 111123 Москва, Новогиреевская ул., 3а; e-mail: ermak@hivruussia.net

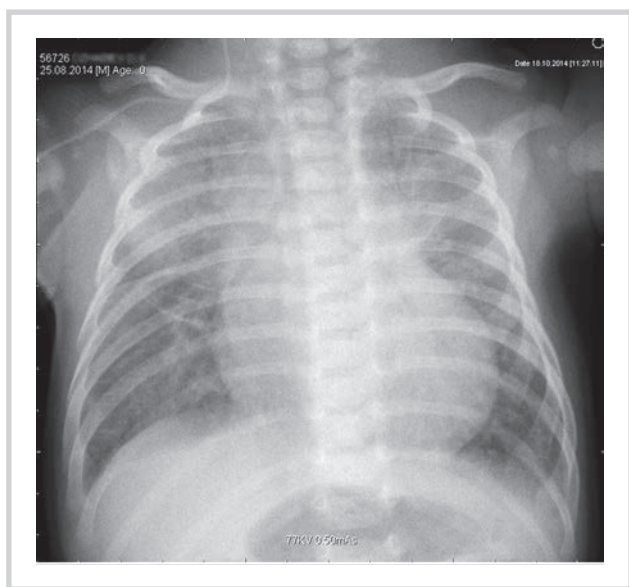


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка Д.

нед) свидетельствовал скорее о прижизненном заражении, так как внутриутробное инфицирование обычно проявляется в первые дни жизни. Для решения вопроса о времени заражения и способах передачи инфекции у этого ребенка, мы провели исследование аутопсийного материала и плаценты, а также обследовали родителей мальчика для выявления специфических маркеров пневмоцистоза. Использовали иммунологические методы, выявляющие специфические антитела классов IgM и IgG с помощью иммуноферментного анализа (набор реагентов ПневмоцистоСтрип) и непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) для выявления различных форм *P. jiroveci* (набор ПневмоцистоФлюоАГдиагностика); оба

набора реагентов выпускает «МЕДГАМАЛ» филиал ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России. При исследовании аутопсийного материала (легкие, селезенка, печень, головной мозг, кости, сердце, почка, толстая кишка, тонкая кишка, поджелудочная железа, околоушная слюнная железа, надпочечники) пневмоцисты обнаружены во всех тканях (см. рис. 2 на цв. вклейке). Все стадии развития *P. jiroveci* обнаружены и в плаценте (см. рис. 3 на цв. вклейке). Таким образом, диагностирован внутриутробный пневмоцистоз, протекавший как генерализованный процесс с поражением практически всех органов.

У родителей ребенка в сыворотке крови обнаружены специфические антитела к *P. jiroveci* (рис. 4). У матери выявлены антитела класса IgM в титре 1:2650, которые при динамическом исследовании снизились до 1:1320 и в дальнейшем до 1:370; при этом антитела класса IgG не выявлены. У отца антитела IgM в незначительном титре (1:210) определены в начале исследования и позже исчезли, в то же время зафиксированы в диагностическом титре IgG, которые через 18 дней снизились до 1:400 и позже (через 2 нед) не определялись. Эти результаты свидетельствуют о затухании инфекционного процесса у отца ребенка и позволяют предположить, что он был источником инфекции для жены, вероятно, во второй половине беременности, и заражение плода произошло трансплацентарно.

Наличие серологических маркеров пневмоцистоза у обоих родителей, врожденный процесс у ребенка свидетельствуют о внутрисемейном заражении *P. jiroveci*. Внутрисемейные вспышки заболевания известны, хотя сообщений о них немного. Чаще всего заболевали дети, а источником являлись их родители [1, 2–4], установлена также активная циркуляция пневмоцист в семейных очагах [5]. Гораздо больше сообщений о вспышках пневмоцистоза среди детей и взрослых в закрытых коллективах, а также в медицинских учреждениях (преимущественно у

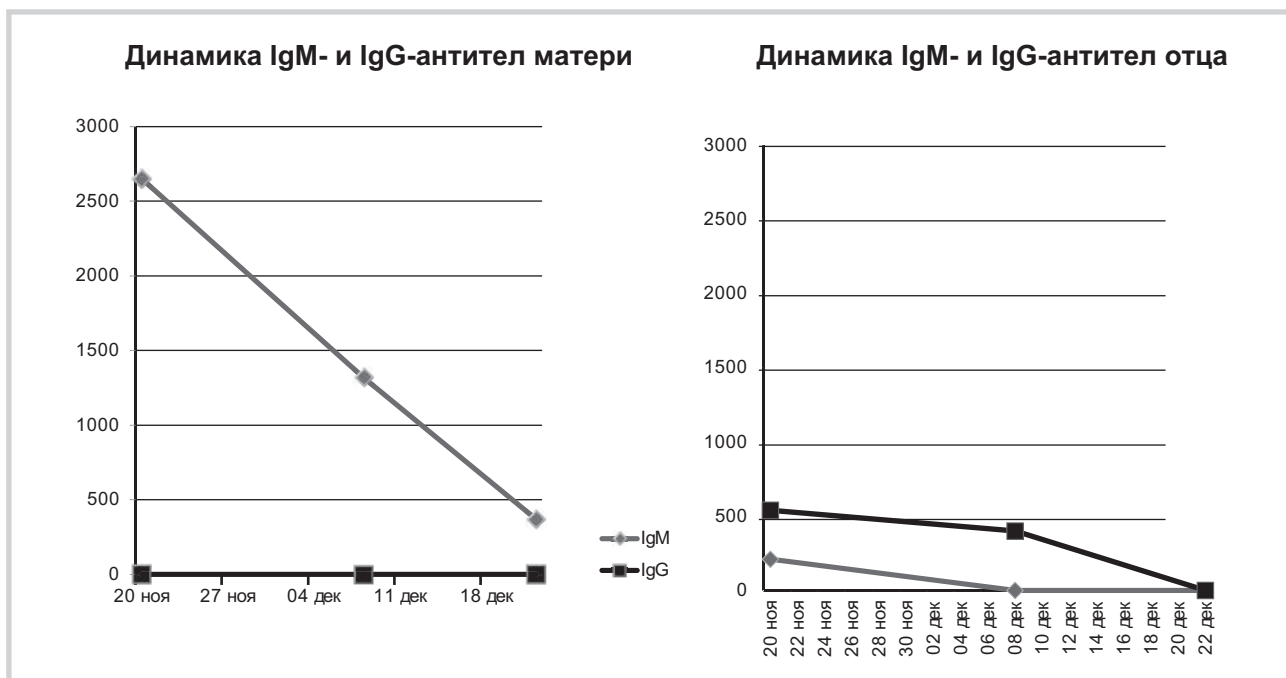


Рис. 4. Результаты обследования матери (а) и отца (б) ребенка для выявления специфических маркеров пневмоцистоза.

лиц, получающих иммунодепрессанты по поводу трансплантации органов). Следует отметить, что в научной литературе очень мало сведений о возможности вертикальной передачи пневмоцисты. Однако еще в 1942 г. *Pneumocystis carinii* (старое название пневмоцисты) обнаружены при аутопсии в легких у месячного ребенка, а также у трехмесячного ребенка с ВПЧ [6]. В 1952 г. чешский паразитолог О. Йировец [7], который стоял у истоков клинического изучения пневмоцистоза (именно он установил патогенность пневмоцисты для человека, и в его честь теперь называется возбудитель), обнаруживал пневмоцисты у недоношенных новорожденных из сиротских приютов, умиравших от «плазмолеточной пневмонии» (как в те годы называли ПЦП). Самые ранние исследования, проведенные в СССР в конце 60-х годов прошлого века Е.П.Ковалевой и ее учениками [8] при изучении случаев пневмоцистоза среди детей из дома ребенка, куда переводили новорожденных детей из акушерского пункта женской колонии, могли свидетельствовать о врожденном процессе у ряда детей. Интересны недавние наблюдения саратовских специалистов, изучавших ПЦП у 227 новорожденных детей с врожденными пневмониями, дыхательными расстройствами и церебральной патологией. Авторы сообщают о находках пневмоцисты и ее маркеров в различных биологических субстратах (например, пневмоцисты обнаруживали в эндотрахеальных аспиратах у 72,2% новорожденных, ее серологические маркеры — у 30,8%, а у 8,3% детей с выраженной неврологической симптоматикой антигены пневмоцист выявлены в ликворе) и так как у большинства детей пневмония развивалась в первые 5 дней жизни, делают вывод о возможности внутриу-

тробного заражения [9]. W. Huges [10], суммируя данные различных источников, сообщает, что среди всех заболевших ПЦП (исключая больных ВИЧ-инфекцией) недоношенные новорожденные составляют 68,1%. По мнению Н.П. Шабалова [11], внутриутробные пневмонии возникают лишь у детей, имеющих факторы высокого риска инфицирования от матери, а поздние неонатальные — при неблагоприятной эпидемиологической обстановке (больные ОРВИ в окружении ребенка, любые клинически проявляющиеся инфекционные процессы у матери после родов или у окружающих взрослых и т.д.). Описанная нами ситуация соответствует этому суждению: риск инфицирования был высоким как до, так и после рождения ребенка. Однако развилась внутриутробная инфекция, которая проявилась у младенца с высоким риском развития легочной патологии, в частности к ПЦП (пороки развития плода и наличие бактериурии у матери на 30—32-й неделе беременности) [13, 14]. До клинического проявления болезнь имела латентное течение, свойственное внутриутробным инфекциям.

Таким образом, обнаружение пневмоцист в плаценте и аутопсийном материале умершего ребенка, высокие титры антител класса IgM к *P. jiroveci* у матери подтверждают диагноз врожденного пневмоцистоза, который протекал в виде генерализованного процесса и не был при жизни распознан клиницистами. При этом основное проявление болезни — дыхательная недостаточность расценена как результат аспирационной пневмонии на фоне ВПС.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каражас Н.В., Дехнич А.В. Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты. *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия*. 1999;1:12-14.
2. Huges WT, Gorbach SL, Bartlett JG. Pneumocystis carinii pneumonia. *Infect Dis*. 1998;2:601-605.
3. Helweg-Larsen J, Tsolaki AG, Miller RF, Lundgren B, Wakefield AE. Clusters of Pneumocystis carinii pneumonia: analysis of person-to-person transmission by genotyping. *Q J Med*. 1998;91:813-820. doi:10.1093/qjmed/91.12.813
4. Каражас Н.В. Пневмоцистоз. Современное состояние проблемы. *Альманах клинической медицины* 2010;23:49-55.
5. Корниенко М.Н. *Эпидемиологические характеристики и современная иммунодиагностика пневмоцистоза*: Автореф. дисс. ... к.б.н. 2009. Ссылка активна на 16.05.2016. Доступно по ссылке <http://medical-diss.com/medicina/epidemiologicheskie-harakteristiki-i-sovremennaya-immunodiagnostika-pnevmoitsitoza>
6. van der Meer MG, Brug SL. Infection à Pneumocystis chez l'homme et chez les animaux. *Am Soc Belge Méd Trop*. 1942;22:301-309.
7. Jírovec O. Pneumocystis carinii puvodce t. zv interstitialních plasmocelulárních pneumonii kojenců (Pneumocystis carinii, the cause of interstitial plasmacellular pneumonia in neonates). *P Csl Hyg Epid Mikrob*. 1952;1:141.
8. *Руководство по медицинской микробиологии*. Под ред. Лабинской А.С., Волиной Е.Г., Ковалевой Е.П. кн. 3, т. 2. М.: БИНОМ; 2014.
9. Бочкова Л.Г., Эйберман А.С., Гасанова Т.А. Клинические особенности пневмоцистной пневмонии у новорожденных детей. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;8(4):962-965.
10. Huges W. Pneumocystis Carinii infections in Mothers, Infants and Non-AIDS elderly adults. *Clin Inf Dis*. 1995;2(3):461-470.
11. Шабалов Н.П. *Неонатология*. Учебное пособие в 2 т., 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2004.
12. Боровкова Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода. *Российский вестник акушера и гинеколога*. 2005;4(566):9-10.
13. Бычков В.И., Хатунцев А.В., Шамарин С.В., Наумов В.А., Киселева Е.В. Состояние новорожденных в раннем неонатальном периоде от матерей с выявленной урогенитальной инфекцией. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2009;38:92-97.

Поступила 08.04.2016