

**Диагностика и лечение острой токсоплазменной  
инфекции, листериоза, заболевания,  
вызванного парвовирусом В19,  
у беременных и новорожденных**

**Шахгильдян В.И.**

**Старший научный сотрудник,  
Врач-инфекционист высшей категории, к.м.н.**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ПБ СПИД  
ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии»  
Роспотребнадзора**

**06.04.2017 г.**

**МОСКВА**

# Токсоплазмоз

# Спектр и частота поражений ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией ИКБ№2 Москвы с 2003 по 2009 гг.

*(Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И. и др.2010)*

Нозология/годы	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Церебрал. ТОХ	6 (25%)	10 (41,6%)	15 (41,6)	26 (36%)	25 (36%)	37 (33%)	37 (30%)
ЦМВ- энцефалит	1 (4%)	1 (4%)	-	2 (2,7%)	1 (1,5%)	1 (0,9%)	2 (1,6)
ТБ-менингоэнц-т	4(16,6%)	6 (25%)	7 (19%)	14 (19%)	22 (32%)	29 (26%)	23 (18,5%)
Криптокок. менингоэнц-т	-	1 (4%)	2 (5,5%)	6 (8,3%)	1 (1,5%)	5 (7,3%)	6 (4,8%)
Кандидозный менингоэнцеф-т	2 (8,3%)	1 (4%)	3 (8,3%)	1 (1,4%)	0	1(0,9%)	0
Лимфома ЦНС	1 (4%)	-	1 (2,7%)	2 (2,7%)	0	1 (0,9%)	3 (2,4%)

<b>Нозология/год</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>
<b>Астроцитома</b>	-	-	-	<b>3 (4%)</b>	<b>0</b>	<b>4 (3,6%)</b>	<b>0</b>
<b>ОНМК</b>	<b>2 (8,3%)</b>	<b>1 (4%)</b>	-	<b>1(1,4%)</b>	<b>1(1,5%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,8%)</b>
<b>ПМЛ</b>	<b>1 (4%)</b>	<b>1 (4%)</b>	-	-			
<b>Нейросифилис (менингит)</b>	<b>1 (4%)</b>	<b>1 (4%)</b>	-	-	<b>0</b>	<b>4 (3,6%)</b>	<b>1(0,8%)</b>
<b>Сепсис, вторичный гнойный менингит</b>	<b>1 (4%)</b>	<b>1 (4%)</b>	-	-	<b>3 (4,4%)</b>	<b>2(1,8%)</b>	<b>21(16,9 %)</b>
<b>ВИЧ- энцефалит</b>					<b>0</b>	<b>4 (3,6%)</b>	<b>6 (4,8%)</b>
<b>Менингит, м/энцефалит, энцефалит, очаговые поражения н/этиологии</b>	<b>5 (9,3%)</b>	<b>1 (4,2%)</b>	<b>2 (5,6%)</b>	<b>9 (12,5%)</b>	<b>15 (22%)</b>	<b>22 (20%)</b>	<b>24 (19,4%)</b>

## Этиология вторичных заболеваний с поражением ЦНС у умерших больных ВИЧ-инфекцией в Москве

Нозология	2012 г. (524 аутопсий, 760 умерших)	2013 г. (468 аутопсий, 718 умерших)	2014г. (426 аутопсий, 817 умерших)
Туберкулез генер.	126 (24%)	194 (41,5%)	179 (42%)
Маниф. ЦМВИ	62 (11,8%)	58 (12,4%)	61 (14,3%)
<b>Токсоплазмоз</b>	<b>24 (4,6%)</b>	<b>36 (7,7%)</b>	<b>55 (12,9%)</b>
ВИЧ-энцефалит	33 (6,3%)	12 (2,6%)	40 (9,4%)
Криптококковый менингит	11 (2,1%)	21 (4,5%)	15 (3,5%)
ВПГ-энцефалит	1 (0,2%)	1(0,2%)	1 (0,2%)
Многооч. лейкоц-я	3 (0,6%)	6 (1,3%)	5 (1,2%)
Лимфомы, лимфосаркома	32 (6,1%)	31 (6,6%)	32 (7,5%)
Кандидоз ген-ный	7 (1,3%)	7 (1,5%)	15 (3,5%)

# Церебральный токсоплазмоз

*(Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И. и др., 2008, 2010)*

- Преобладание симптомов очагового энцефалита (поражение полушарий, мозжечка или ствола) (80%): гемипарез, афазия, заторможенность, судороги (6%), эпилептоидные припадки (30%), головная боль (50%) и др.
- + энцефалопатия (снижение памяти, не критичность к своему состоянию, реже – дезориентация в месте и времени, слуховые или зрительные галлюцинации (психические р-ва до 50% сл).
- + интоксикация (общая слабость, адинамия, t т. до 38 – 40 С).
- У 2/3 больных ТОХ CD4-лимфоцитов в крови < 50 кл/мкл, около 20%: 50-100 кл/мкл; **в 3 случаях – от 210 до 230 кл/мкл.**

# Данные состава ликвора у больных ТОХ

*(Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И. и др., 2008)*

55% сл. - не было отмечено повышение количества клеток,  
35% - умеренный цитоз с кол-м лейкоцитов до 50 кл/мкл.,  
10% - выраженный цитоз (50 - 180 лейк в мкл.)  
преимущественно с лимфоцитарным составом.

75% сл. - умеренное или значительное (до 2,0 г/л)  
повышение содержания белка в ликворе и  
«+» реакция Панди.

Снижения уровня глюкозы в ликворе нет.

25% сл.-патологические изменения в ликворе отсутствовали

## **Церебральный ТОХ : МРТ головного мозга**

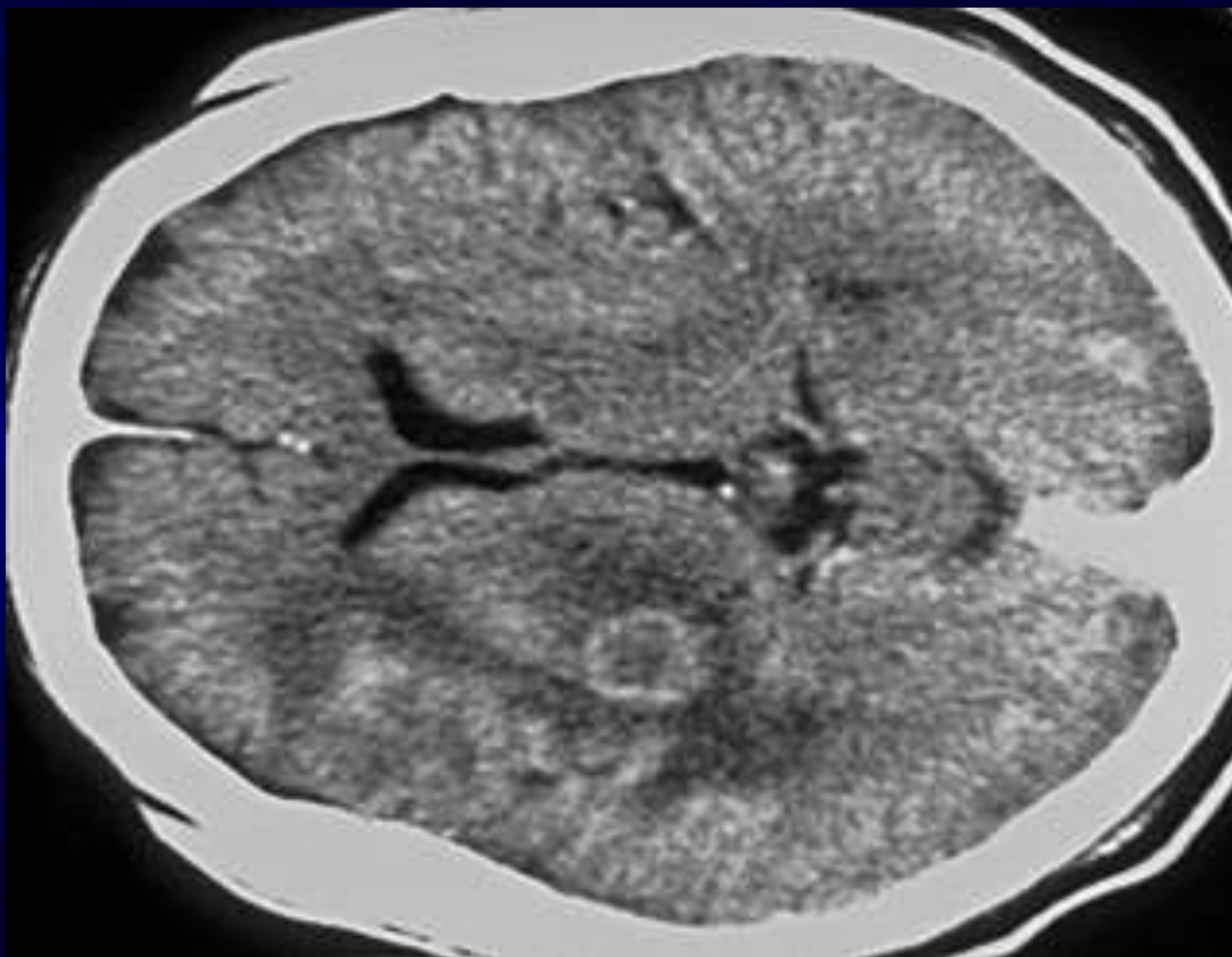
- Множественные очаги повышенного МР-сигнала различной локализации (чаще базальные ганглии, граница серого и белого вещества). Очаги округлой формы с размытыми контурами, с перифокальным отеком**
- При использовании внутривенного контрастирования, очаги накапливали контраст по периферии.**

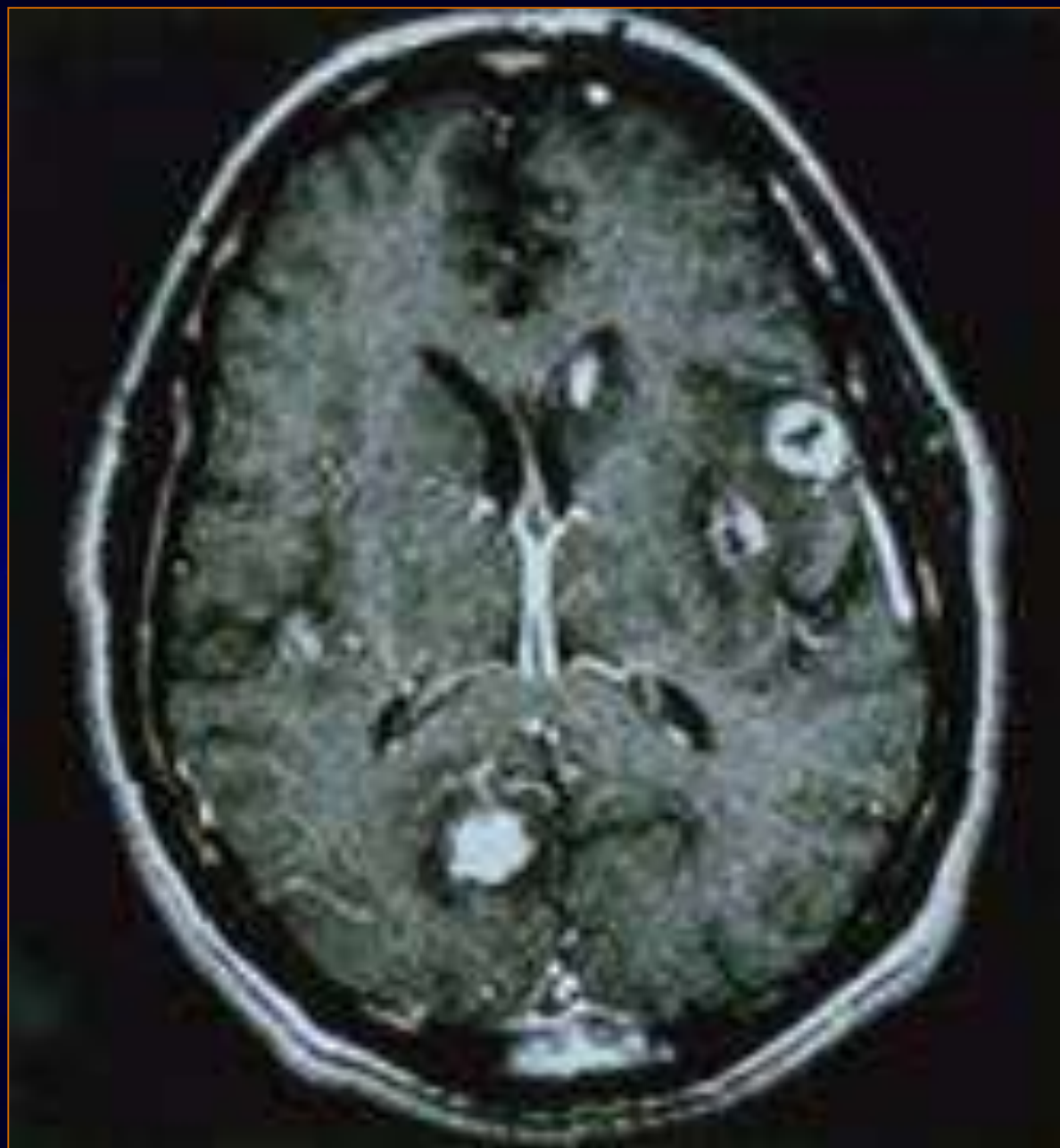
**У10 - 43% ВИЧ-инфицированных больных токсоплазмозом – единичный очаг.**

**У 40 – 50% ВИЧ-инфицированных больных с лимфомой ЦНС – множественные очаги.**



# Церебральный токсоплазмоз (компьютерная томограмма)





Из коллекции слайдов UCHSC AETC

# МРТ при объемных поражениях ЦНС

## Токсоплазмоз

- Очаги 1 - 2 см
- Округлой формы с размытыми контурами, с перифокальным отеком
- Обычно множественные
- Различной локализации (чаще базальные ганглии, граница серого и белого вещества).
- Контрастное усиление по краю очагов чаще при локализации в коре и/или в таламусе и баз. ганглиях

## Пер. лимфома ЦНС

- Обычно крупные (>3 см)
- Неправильной формы с выраженным перифокальным отеком.
- Единичные или множественные
- Глубоко в белом веществе часто вдоль стенки желудочков.
- Комплексное контрастное усиление

# Генерализованный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией

*(Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И., 2008, 2010)*

- Генерализованный ТОХ - 12% случаев с поражением:
  - Сердца 33,3%
  - Легких- 38%
  - Печени - 14,3%
  - Глаз - 14,3%

## Этиологическая диагностика церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией

Наличие ДНК *T.gondii* в ликворе (ПЦР) (30-40% сл.).

Наличие антител класса IgM к *T. gondii* в крови (6 - 8% сл.).

Наличие в крови антител класса IgG к *T. gondii* в средних и высоких титрах (69% - у больных ТОХ, 9% - при отсутствии заболевания) (в 5,3% сл. при отсутствии антител имел место ТОХ).

Наличие в ликворе IgG антител (16% сл.)

Обнаружение *T. gondii* в биоптатах легких, лимфоузлов, головного мозга (**стереотаксическая биопсия мозга** (микроскопия, ПЦР))

# Клиническое значение выявления ДНК *T. gondii* в СМЖ у больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС

*Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., 2004*

КИБ №2 г. Москвы: **170** больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС:

Церебральный токсоплазмоз: **35**

Наличие ДНК *T. gondii* в ликворе: **9**

Специфичность: **100%**

Чувствительность: **26%**

*Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., 2007*

КИБ №2 г. Москвы: **156** больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС:

Церебральный токсоплазмоз: **57**

Наличие ДНК *T. gondii* в ликворе: **12**

Специфичность: **100%**

Чувствительность: **30%**

*Перегудова А.Б. (диссерт. работа, к.м.н., 2013)*

КИБ №2 г. Москвы: **384** больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС:

Церебральный токсоплазмоз: **173**

Наличие ДНК *T. gondii* в ликворе: **12**

Специфичность: **100%**

Чувствительность: **36%**

# Эмпирическая терапия (*ex juvantibus*)

Положительный ответ на эмпирическое лечение (через 7 дней более чем у 85% больных). ЯМР повторить через 2 нед от начала терапии (*Бартлет, 2010*)

Эмпирическое лечение церебрального токсоплазмоза – отсутствие быстрого клинического ответа в 10 – 40% случаях. (*Montoya J. et al., 2000; Cohen B. et al., 1999*).

У 25% больных, не ответивших на этиотропную терапию, токсоплазмоз был доказан путем биопсии головного мозга (*Mathews C. et al., 1995*).

# Лечение токсоплазмоза

- **Индукционная терапия.**

Пириметамин 100 мг первые сутки, 50 – 100 мг 1 р/сут +  
+ фолиновая кислота 10 мг/сут + сульфадiazин 4 - 8 г/сут.

или

«Фансидар» (пириметамин 25 мг/сульфадоксин 500 мг):

200 мг пириметамина (8 таб.) 1-ый день, далее 50-75 мг/сут +

+ «Лейковорин» 10-20 мг в сутки внутрь (25 мг в/в через день) (для профилактики развития выраж. тромбоцитопении и геморрагического синдрома)

или

**Бисептол-480 (10 мг/кг/сут триметоприма)**

**4 табл. x 2 р/сут или 4 амп. x 2 р/сут в/в кап.**

**Длительность терапии: 6 недель и более.**

- **Поддерживающая терапия.**

Пириметамин 25 - 50 мг/сут + сульфадiazин 2-4 г/сут (на 2-4 приема) +  
лейковорин 10-20 мг/сут внутрь.

- **Вторичная профилактика (до CD4+ >100 - 200 кл/мкл).**

**Бисептол-480 в дозе по 2 таблетки 2 раза в день ежедневно**



# Токсоплазмоз

- Токсоплазмоз входит в группу наиболее частых врожденных перинатальных и неонатальных инфекций.
- Частота серопозитивности к *Toxoplasma gondii* у беременных женщин в Германии или Швейцарии составляет 26 – 54%.
- 29,5% стационарных взрослых ВИЧ-инфицированных больных (средний возраст 30,4 года), обследованных в г. Москве имели антитела к *T. gondii* (Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И., 2007)

# Токсоплазмоз

- Риск токсоплазмоза в течение 9 месяцев беременности не зависит от региона и составляет около 1%.
- Риск врожденного токсоплазмоза определяется развитием острой инфекции у матери (первичное заражение во время беременности)
- Острая инфекция проявляется паразитемией, которая длится около 3 недель, и последующим плацентитом.
- Частота передачи инфекции от матери плоду возрастает по мере увеличения срока беременности и составляет 4 – 17% - в I тр., 20 – 25% - во II тр. и 60 - 65% - в III триместре. Заражение *T. gondii* в последнюю неделю беременности, частота инфицирования плода 90%ю
- Опасность развития тяжелой болезни у плода, напротив, уменьшается с гестационным возрастом.
- «Неострый» токсоплазмоз мб причиной заражения плода, но только в случае выраженной иммуносупрессии у матери, что может наблюдаться у ВИЧ-инфицированных беременных женщины с низким количеством CD4-лимфоцитов (<200 кл/мкл), имеющей анитоксоплазменные антитела.

# Врожденный токсоплазмоз

- Острый токсоплазмоз у матери в большинстве случаев протекает в легкой форме и выявляется только через проведение систематического скрининга.
- Даже поражение плода в I триместре беременности не приводит к развитию эмбриопатий. Размножение возбудителя ведет к воспалительным реакциям с некрозом и обызвествлению тканей плода. Возможно развитие энцефалита, гидроцефалии, расширения желудочков головного мозга, гепатоза, асцита. Токсоплазменная инфекция может сопровождаться замедлением внутриутробного развития плода.
- В постнатальный период тяжелое течение токсоплазмоза наблюдается в 10 – 20% случаев. Классическая триада признаков врожденного токсоплазмоза: гидроцефалия, хориоретинит, интрацеребральное обызвествление (образование кальцификатов головного мозга). Могут иметь место гепатит, пневмония, миокардит, миозит. В последствии отмечаются задержка умственного развития, судорожный синдром.

# Ан. крови на АТ классов IgG, IgM к *Toxoplasma gondii*

**IgG + IgM -** : латентная инфекция (носительство)

**IgG - IgM -** : риск заражения *T. gondii* во время беременности  
Консультирование. Обследование не реже, чем в каждом триместре.

**IgG - IgM+**: ложноположительный результат?

Первичный Тохо?

Наличие клинических симптомов? Анамнез?

Повторный анализ крови на АТ через 2 нед.  
(сероконверсия (появление) IgG-антител),  
Появление IgA-антител

Ан. крови на *T. gondii*

**IgG + IgM+**: ложноположительный результат по IgM?

Первич. Тохо? Заражение до берем. (до 1 года)

Ан. крови на авидность, титры анти-Тохо IgG, IgA

Анализ крови на *T. gondii*

# Токсоплазмоз

- Достоверным подтверждением паразитемии является наличие ДНК токсоплазмы в крови матери, но клиническая чувствительность выявления ДНК *T. gondii* в крови беременной женщины с острым токсоплазмозом не ясна.
- Выявление ДНК возбудителя у взрослых ВИЧ-инфицированных больных с церебральным токсоплазмозом является редким.

# Диагностика токсоплазмоза у новорожденного

- Клиническая картина
- Наличие антител классов IgM, IgA, высокие титры анти-ТОХ IgG.
- Наличие низкоavidных антител класса IgG
- Сохранение антител класса IgG к *T. gondii* на протяжении более 10 месяцев указывает на врожденную инфекцию.
- Необходимо учитывать возможность ложно «+» и ложно «-» результатов определения анти-ТОХ IgM, а также снижение титров IgG антител, несмотря на инфицирование ребенка.
- Лишь у 1/3 новорожденных с врожденным токсоплазмозом вырабатываются IgM-антитела в выявляемых уровнях.
- Возможно, замедленная выработка анти-ТОХ IgM одновременно с повышением уровня антител класса IgG.
- У IgG-позитивного и в тоже время IgM-негативного младенца можно исключить врожденный токсоплазмоз, если при ретроспективном исследовании сывороток матери, взятых при первичном обращении в клинику и после родов, не обнаружены IgM к *T. gondii*.
- Достоверным подтверждением заражения ребенка, наличия заболевания токсоплазменной природы является выявление ДНК *T. gondii* в крови и ликворе, но клиническая чувствительность определения данных маркеров требует уточнения.

# Токсоплазмоз у беременных

- Вопрос о прерывании беременности при развитии первичного токсоплазмоза в 1 триместре беременности решается индивидуально.

Лечение токсоплазмоза направлено на предупреждение проникновения паразита в эмбрион.

- до 15 нед. беременности: спирамицин: 9 млн Е (3 г) в сутки (1 таб. (3 млн МЕ) x 3 р/д) 10 дней.

- 16-й нед. беременности: (независимо от предшествующей терапии спирамицином) в течение не менее 4 недель:

пириметамин (1-й день 50 мг (2 таб.), далее 25 мг (1 таб.) в день) в сочетании с сульфадиазином (1 г (2 таб.) 4 р/д). Одновременно прием фолиновой кислоты (10 мг 2 р/д или 15 мг 1 р/д) для профилактики тромбоцитопении и геморрагического синдрома.

Возможно применение кларитромицина и азитромицина.

Эффективной является комбинация пириметамина и азитромицин

- **У беременных с токсоплазмозом: триметоприм-сульфаметоксазол 2 таб. 2 р/д 4 нед.**

# Токсоплазмоз у беременных

- С применением спирамицин значительно снижается риск внутриутробного заражения плода: в первом триместре с 25% до 8%, во втором – с 54% до 19%, в третьем – с 65% до 44%.
- С 16 до 36 недель беременности, вне зависимости от предшествующего лечения спирамицином, проводят комбинированное лечение сульфаниламидными препаратами и Пираметином в течение 4 недель.
- С 36 недель беременности до момента родоразрешения Сульфадиазин заменяют на спирамицин (в связи с опасностью развития гемолитической желтухи у новорожденного).
- В период грудного вскармливания спирамицин противопоказан, так как антибиотик проникает в грудное молоко, и концентрация его в молоке выше, чем в крови матери. При необходимости применения спирамицин грудное вскармливание необходимо временно прекратить.

Источник: <http://www.tiensmed.ru/news/rovamicin-ab1.html>



# Врожденный токсоплазмоз

- Врожденный токсоплазмоз: пириметамин 2 мг/кг/сут в 1 – 2 приема – «нагрузочная доза 2-4 дня, затем по 1 мг/кг в сутки за 1-2 приема в течение 2 – 6 месяцев.
- При недостаточной эффективности пириметамина возможно комбинация с сульфадиазином (100 мг/кг/сут однократно, затем 100 мг/кг /сут в два приема в течение 2 – 6 месяцев), либо с спирамицином в дозировке 50 – 100 мг в два приема в течение 3 – 4 недель. Возможно сочетание пириметамина с клиндамицином (20-30 мг/кг/сут в четыре приема), или азитромицином (10 мг/кг/сут в первый день, затем 5 мг/кг/сут 2 – 5 дней).
- **В РФ для лечения врожденного токсоплазмоза у детей наиболее часто используют триметоприм-сульфаметоксазол по 7,5 – 10 мг/кг/сут триметоприма на два приема.**

# Парвовирусная инфекция

(«пятая болезнь», «синдром пощечины»)

# Этиология, эпидемиология

- Парвовирус В19V – открыт в 1975 г. ДНК-содержащий вирус. Патогенен только для человека.
- Частота встречаемости: до 5 лет: 2-10%, молодой, средний возраст: 40-60%, старшая возрастная группа: 85%
- 25% б-х гемолит анемиями инфицированы РVВ19, у 40% персистенция
- Женщин репродуктивного возраста серопозитивны в 50-70% сл. (30-50% - риск первичного инфицирования)
  
- Источник – человек.
- Пути передачи: воздушно-капельный, гемоконтактный, при трансплантации органов, вертикальный.
- Подъем заболеваемости в зимне-весенний период
- Эпидемические вспышки с интервалом 3 – 6 лет, во время которых восприимчивость неиммунных детей 50-60%, взрослых – 25-30%.
  
- Среди 30-50% беременных без анти-РV В19 IgG частота сероконверсии 1,5-13,5%. При эпидемических вспышках риск инфицирования и развития РV В19-связанной водянки плода выше в 6-10 раз.

# Патогенез

- Интраназальная экспозиция, размножение вируса в клетках глотки эпителия.
- I фаза. Виремия 5-6 дней до нескольких недель.
- Попадание в костный мозг, прикрепление к рецепторам эритробластов, временное выключение продукции реулоцитов, ретикулоцитопения и анемия около 4 нед., далее компенсация за счет нового пула эритроцитов (у лиц с хр гемолитическими анемиями заражение PV B19 может вызвать апластический криз).
- При вн/утробном инфицировании вирус реплицируется в печени и сердце плода, мб врожденная аплазия красного ростка костного мозга.
- II фаза. Исчезновение виремии. Сыпь, артралгии, артрит (локальная репликация вируса в синовиальных оболочках, продукция аутоантител, нарушение цитокиновой регуляции), компенсаторный ретикулоцитоз. IgM в крови 1-3 мес.
- При иммуносупрессии – персистенция вируса (постоянное присутствие РНК PV B19 в крови) и хроническая инфекция костного мозга.

# Клиническая картина

- Инкубационный период 4 – 14 дней.
- Бессимптомно в большинстве случаев
- У детей 4-10-летнего возраста: инфекционная эритема (экзантема) на щеках (синдром «пощечины») (формирование ИК «антиген-антитело») (30-40% случаев заражения). До 4 суток
- До или в сочетании с фебрильной лихорадкой, катарал. явления
- После экзантемы – мелко-пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь на туловище, далее на конечностях, далее гемораг. Сыпь в паховых, п/мышечных, областях, локти. 1-6 нед.
- Артралгии, артриты в 15-25% сл. (чаще у женщин), возможен изолированный артрит. Суставной синдром до 60% взрослых б-х. Чаще мелкие суставы (болезненность, утренняя скованность). Возможна отечность. Длительность 2-4 нед. Мб. затяжное течение: хронический (более года) артрит (80% коленные суставы)
- Лимфаденопатия (шейные, затылочные л/у)
- При иммуносупрессии: анемия, панцитопения, ретикулопатия
- Возможны миокардит, гепатит, васкулит, тромбоцитопения

# Клиническая картина у беременных и новорожденных

- До 50% бессимптомно
- Редко артралгии и сыпь. Анемия
- Риск транспланцитарной передачи вируса 30%
- Риск вн/утр гибели плода: 5-10% (12-25% при заражении в первые 20 нед. берем., 6% в III триместре).
- 3% спонтанных аборт в I тр. связаны с РV В19-инфекцией.
- Среди 93 сл. вн/утр гибели плода 7,5% в тканях плаценты и плода ДНК РV В19 при отсутствии других причин (Broliden et al., 2014).
- Неиммунная водянка плода 10-20% сл.
- В III тр чаще преждевременные роды клинически здорового ребенка с маркерами инфицированности (АТ, ДНК в пуповинной крови).
- Заражение 10-20 нед гестации: анемия, неиммунная водянка плода, миокардит, застойная сердечная недостаточность, вн/утр гибель.
- Анемия, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения.
- Врожденные пороки??
- Неонатальные последствия: печеночная недостаточность, миокардит, посттрансфузионную анемию (в случае внутриутробной гемотрансфузии), отставание в психомоторном развитии (анемия)

# Диагностика у беременных

- Обследованию на маркеры PV В19-инфекции: беременные с клиническими симптомами (сыпь, артралгия), по контакту с больным, работающие с детьми дошкольного возраста или имеющие детей дошкольного возраста.

**IgG + IgM -** : наличие иммунитета, риска врожденной инфекции нет

**IgG - IgM -** : риск первичной инфекции во время беременности, при наличии клиники – повторить через 2-4 нед.

**IgG - IgM+**: ложноположительный результат?

Первичная инфекция (недавнее инфицирование)

Наличие клинических симптомов?

Повторный анализ крови на АТ через 2 нед. (сероконверсия (появление) IgG-антител). IgM до 6 мес. в крови

Ан. крови на PV В19 (при > 6 Ig – острая инфекция)

**IgG + IgM+**: ложнополож. результат по IgM?

Недавнее заражение?

Анализ крови на количество анти-PV IgG в динамике (нарастание – недавняя инфекция, снижение – заражение > 6 мес назад)

**Ан. крови, амн. жидкости, пуповинной крови на ДНК PV В19**

# Диагностика у плода и новорожденного

- При подтверждении острой PV B19-инфекции у беременной:
- УЗИ мониторинг состояния плода для своевременной диагностики неиммунной водянки (каждые 2 нед в течение 8-12 нед после острой инфекции)
- Фиксирование частоту движений плода
- Исследование амниотической жидкости, крови плода (хордоцентез) на ДНК PV B19
- Исследование ткани плаценты, крови, мочи, слюны, аутопатов на ДНК PV B19
- Выявление специфических ядерных включений в клетках эритроидного ростка на фиксированных препаратах плаценты или умершего плода

IgG, IgM – мало информативно. Низкая чувствительность.

Присутствие IgG в крови ребенка больше года – показатель инфицированности.



# Лечение

- Все современные противовирусные препараты не эффективны при PV В19-инфекции.
- В/в иммуноглобулины не эффективны
- Неиммунная водянка плода (Rodis J.F. et al, 2010)
  - возможно самопроизвольное разрешение
  - разрешение после внутриутробного переливания эритромаcсы
    - 1/3 выздоровление
    - 1/3 гибель без переливания эритромаcсы
    - 1/3 выживают после трансфузии эритромаcсы
- 83,5% плодов выживают после внутриутробного переливания
- Внутриутробная гемотрансфузия показана при тяжелой анемии плода (Hb < 80 г/л в крови плода (хордоцентез))
- Переливание тромбомассы (выраженная тромбоцитопения)
- При врожденной инфекции – досрочные роды (ускорить созревание легочной ткани, увеличить насыщаемость гемоглобина кислородом)

# Листериоз

(болезнь реки Тигр, нейреллез,  
гранулематоз новорожденного)

# Этиология

- Коды по МКБ-10
- А32. Листериоз (листериозная пищевая инфекция)
- Р37.2. Неонатальный диссеминированный листериоз
- Возбудитель листериоза человека – вид *Listeria monocytogenes* (Грам+ палочковидные бактерии)
- Могут образовывать L-формы и паразитировать внутриклеточно (недостаточная в ряде случаев эффективность антибактериальной терапии, склонность к затяжному и хроническому течению, возможность латентной формы и бактерионосительства).
- Устойчивы в окружающей среде. Способны к размножению в почве, воде, на растениях, органах трупов.
- В пищевых продуктах (молоко, масло, сыр (в оболочке), мясо) размножаются при температуре бытового холодильника +4С

# Эпидемиология

- Листерии обитают в почве – загрязнение пищевых продуктов.
- Пищевая цепь – организм животных – мясо, молочные продукты, корнеплоды, не прошедшие термической обработки и длительном хранении в холодильнике.
- Повышенная опасность: мягкие сыры, колбасные изделия в вакуумной упаковке, продукты быстрого приготовления: сосиски («hot dog»), гамбургеры
- Контактный путь заражения (животные, грызуны)
- Аэрогенный (в помещениях при обработке шкур, шерсти; пребывание в стационарах)
- Трансмиссивный (укусы насекомых (клещей))
- Половой
- Вертикальный (трансплацентарно или интранатально)
- Возможны внутрибольничные инфекции, в частности, в роддомах.

# Эпидемиология

- Бессимптомное носительство листерий 2 – 20%, выделение из кала здоровых лиц – 5-6% случаев.
- Инфицирование листериями частое, развитие болезни редко.
- Повышенная восприимчивость при ослаблении иммунитета (ВИЧ-инфекция, онкология, сахарный диабет, алкоголизм), беременные и новорожденные.
- Группа риска: работники животноводческих ферм, мясокомбинатов, птицефабрик (до 30% носительство).
- Повторные случаи заболевания не описаны.
- Заболеваемость носит спорадический характер, групповые вспышки редки, летальность до 15-17% (Кареткина Г.Н, Ющук Н.Д., 2007).

## Патогенез

- Входные ворота: слизистые оболочки ЖКТ, органов дыхания, глаз, половых путей, плацента - воспаление – лимфатические узлы – макрофаги (гибель возбудителя или распространение) – гематогенный или лимфогенный путь, с макрофагами листерии мб занесены в любую ткань (печень, селезенка, л/узлы, почки, оболочки и вещество головного мозг и др.) - размножение и образование гранул (ретикулярные клетки, моноциты, дендрит, лейкоциты, в центре - скопления листерий), некроз гранул в центре – организация некротических очагов, рассасывание некротизированных клеточных элементов, рубцевание.
- Временная бактериемия у беременной – инфицирование плаценты, плацентит, заражение плода - выкидыш, либо врожденный листериоз.
- Носительство листерий в кишечнике – попадание во влагалище – заражение плода (даже без разрыва плодного яйца) – врожденный листериоз.
- Контаминированные родовые пути - интранатальное заражение ребенка - развитие листериоза.

## Клиническое течение

- Инкубационный период от 1-2 дн. до 2-4 нед.
- Клинические формы листериоза (до 20% инф-ных):
  - железистая (ангино-железистый, глазо-железистый)
  - гастроэнтерическая
  - нервная (менингит, менингоэнцефалит)
  - септическая
  - бактерионосительство
  - листериоз беременных и новорожденных
- Острый (1-3 мес.), подострый (3-6 мес.), хронический (более 6 мес.)

# Листерииоз беременных

- В США листериоз беременных: более 25% от общего числа случаев заболевания, более 50% случаев заболевания в возрасте 10-40 лет (Фризе К., Кахель В.. 2003).
- Беременные в 10-20 раз более восприимчивы, чем другие женщины.
- Чаще во 2-й половине беременности.
- Бессимптомное или стертое течение (лихорадка, миалгии, катаральные явления, конъюнктивит, гастроэнтерит, воспаление мочевыводящих путей).
- Септическое распространение: лихорадка, озноб, головные боли, боли в спине и животе, ринит, фарингит, «грипп», пиелонефрит, аппендицит, гепатит). Менингит редко.
- «Пинг-понговая» инфекция (мать-плод-мать). 2-я волна лихорадки.
- Восходящая инфекция: лихорадка, метроррагии, бели, преждевременные родовые схватки.
- Критическое снижение температуры после прерывания беременности.



# Врожденный листериоз

- Выкидыш, внутриутробная гибель (мертворождение)
- Преждевременные роды
- Врожденный (антенатальный) листериоз: генерализованный гранулематозный процесс (гранулематозный сепсис): измененные окрашенные околоплодные воды (например, если содержат меконий), недоношенность, гипотрофия.
- С момента родов или через несколько часов, или через 1-2 дня: на коже всех частей тела и внутренних органах ребенка инфильтраты (бело-серые гранулемы) 1-2 мм, сыпь мб папулезной с геморрагическим венчиком или розеолезной, «пшено» на поверхности органов.
- Лихорадка, беспокойство, одышка, цианоз, судороги
- Пневмония, плеврит, гепатит, менингит, менингоэнцефалит

# Врожденный листериоз

- Интранатальное заражение:  
признаки заболевания после 7 сут. жизни: тяжелое поражение легких с летальностью до 50% или через 10-12 дней жизни: менингит с летальностью до 25%.
- «Ранняя атака» (в течение 5 дней)
- «Поздняя атака» (в течение 1-4 недель)
- В целом, при врожденном листериозе умирает 30-50% детей в течение нескольких часов после рождения (*Фризе К., Кахель В.. 2003*).
- При позднем развитии болезни – летальность до 10% (*Фризе К., Кахель В.. 2003*).

## Диагностика

- Анализ крови на полуколичественное определение антител к *Listeria monocytogenes* класса IgG (РПГА).
- Анализ крови на ДНК *Listeria monocytogenes* (качественное определение) (ПЦР).
- Анализ кала на ДНК *Listeria monocytogenes* (качественное определение) (ПЦР).
- Анализ СМЖ, БАЛЖ, мекония новорожденного, амниотической жидкости на ДНК *Listeria monocytogenes* (качественное определение) (ПЦР).
- Посев мазка из ротоглотки, цервикального канала на *Listeria* с определением чувствительности к антибиотикам

# Диагностика

- Измененные окрашенные околоплодные воды
- Абсцессы и некротические очаги в плаценте (макроскопически)
- Выявление листерий в мазках из ротоглотки, кишечнике и родовых путях не является доказательством риска заражения
- Виремия кратковременна
- Обнаружение антител – бесполезно
- Характерный моноцитоз – редко (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево)

## Лечение

- Амоксициллин (1,2 г/сут) (или ампициллин (8-12 г/сут взр, 200 мг/сут дет.)) с гентамицином (5 мг/кг) не менее 14 дней. При тяжелых случаях смена а/б с учетом чувствительности.
- Листерии не чувствительны к цефалоспорином.
- Препараты 2-го ряда: ванкомицин и фторхинолоны 3-го поколения.
- У беременных амоксициллин, ампициллин.
- Женщине, родившей ребенка с листериозом, проводят курс а/б терапии ампициллином или доксициллином 2 циклами по 7-10 дней с интервалом в 1,5 месяца

# Врожденные инфекции

- диагностика
- лечение
- предупреждение